

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 2, 2009 г.

Обзоры

3 М.К.Мамедов
О молекулярно-биохимических механизмах формирования системной иммунодепрессии у онкологических больных

8 К.Х.Захидова
Фактор анемии при хронической сердечной недостаточности

Оригинальные статьи

14 А.Ш.Исмаилов, М.С.Касымов
Арбовирусы в Азербайджане

16 Г.М.Мамедов, Н.М.Аскеров, Н.О.Гудратов, Н.А.Гамидова
Изменение определяемых *in vitro* показателей неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у мышей после воздействия на них низких доз ионизирующего излучения

20 А.У.Тулегенова, Г.К.Жунусова
Лекарственные препараты гликлазида на рынке Республики Казахстан: сравнительный анализ качества и национальные требования

24 Ф.М.Мамедли
Эпиднадзор за полиовирусами в постликвидационный период

27 Т.Р.Алиева, С.Д.Алиев
Уровень иммуноглобулинов Е и G в крови и лимфе животных с предварительной инъекцией зиртека

31 В.А.Азизов, А.Я.Мамедзаде
Лимфатический дренаж сердца и свертываемость лимфы при односторонней окклюзии мочесточника

Краткие сообщения

34 Ш.К.Шахбазов
Изучение патогенеза фактора генетического тромбогенного риска у беременных с тромбозом

36 Р.А.Ахмедов, М.С.Касимов, Ф.У.Мамедзаде, А.Н.Талыбзаде, Н.М.Устун
Кишечный иерсиниоз как природноочаговое заболевание

История биомедицины

38 К 20-летию идентификации вируса гепатита С

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 2, 2009

Reviews

3 M.Mamedov
About molecular and biochemical mechanisms of systematic immunodepression forming at oncologic patients

8 K.Zakhidova
Anemia factor at chronic heart deficiency

Original articles

14 A.Ismailov, M.Kasimov
Arboviruses in Azerbaijan

16 G.Mamedov, N.Askеров, N.Goudratov, N.Gamidova
Changes *in vitro* quantitated parameters of non-specific immunologically-mediated resistance at mice irradiated with low doses of ionizing radiation

20 A.Tulegenova, G.Junusova
Medicinal preparations of gliclazide in the market of Kazakhstan Republic: the comparative analysis of quality and national requirements

24 F. Mamedlee
Epidemiological control over acute flaccid paralysis in post liquidation period

27 T.Aliyeva, S.Aliyev
The level of the IgE and IgG in the zirket injected experimental animals with the anaphylactic shock

31 V.Azizov, A.Mammadzade
Lymphatic drainage of heart and coagulability of the lymph at unilateral occlusion of the ureter at rabbits

Brief communications

34 Sh.Shakhbazov
Studying of pathogenesis of the genetical thrombogenic risk factor at pregnant women

36 R.Akhmedov, M.Kasimov, F.Mamedzadeh, A.Talibzadeh, N.Ustun
Intestinal yersinioses as natural-focied disease

History of biomedicine

38 To the 20th anniversary of hepatitis C virus identification

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

О молекулярно-биохимических механизмах формирования системной иммунодепрессии у онкологических больных

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, Баку

Общеизвестно, что одной из наиболее существенных особенностей, присущих всем онкологическим заболеваниям, является то, что у абсолютного большинства больных злокачественными опухолями (ЗО) регулярно выявляются различные по характеру и выраженности расстройства функционирования и, в итоге, несостоятельности иммунной системы, объединяемые под рубрикой "иммунодепрессия" (ИД).

Не касаясь того факта, что иммунологические расстройства, сами по себе, играют одну из важных ролей в процессе самого возникновения ЗО, важно подчеркнуть, что наличие ИД у онкологических больных имеет исключительно важное клиническое значение.

Последнее предопределяется, по меньшей мере, тремя основными причинами.

Во-первых, рост ЗО и распространение опухолевых клеток (ОК) в организме, в первую очередь, ограничивается именно иммунологически обусловленными защитными механизмами: естественной противоопухолевой резистентностью (ЕПР), которая, за последние десятилетия все чаще именуется "врожденным противоопухолевым иммунитетом" и адаптивным (или приобретенным) противоопухолевым иммунитетом [9, 13].

Соответственно, развитие ИД сопровождается ослаблением этих механизмов и, в итоге, снижением общей резистентности организма к опухолевому росту (точнее, к появляющимся в организме ОК). В этих условиях процессы роста ЗО и их метастазирования ускоряются, а течение онкологических заболеваний приобретает более агрессивный характер.

Во-вторых, поскольку именно иммунная система обеспечивает организму способность противостоять болезнетворному действию бактерий (и, в том числе, условнопатогенных) и вирусов, наличие ИД у онкологических больных сопровождается снижением резистентности их организма к вторичным инфекциям.

Между тем, именно вторичные (интеркуррентные) инфекции являются одним из наиболее частых и наиболее тяжелых осложнений онкологических заболеваний, не только значительно усугубляющих течение этих заболеваний, но и выступающих в качестве одной из наиболее значимых непосредственных

причин гибели данного контингента больных.

И, в-третьих, лишь следуя формальной логике, можно заключить, что имея возможности устранить или, хотя бы ослабить, проявление ИД у онкологических больных, можно будет существенно повысить эффективность лечения этих заболеваний и их осложнений.

Эти обстоятельства не оставляют сомнений в том, что последовательное всестороннее исследование иммунологических аспектов опухолевого роста является одной из важнейших проблем в изучении патогенеза онкологических заболеваний, вообще [1, 3].

В настоящем сообщении мы попытались в самой общей форме представить существующие ныне взгляды на важнейшие причины развития системной ИД у онкологических больных.

При этом, мы исходили из того, что сегодня можно выделить 3 группы механизмов, обуславливающих формирование ИД у онкологических больных, две из которых обусловлены биохимическими особенностями жизнедеятельности ОК, а третья - антигенными особенностями фенотипа этих клеток и, в частности, появлением у ОК антигенов, не свойственных их нормальным гистогенетическим аналогам [6, 15].

Приступая к рассмотрению этих механизмов, прежде всего отметим, что в основе формирования системной ИД у онкологических больных лежат три характерные особенности ЗО.

Первая из них состоит в способности ЗО утилизировать неадекватно большие количества энергетических и пластических материалов - интенсивно пролиферирующие ОК поглощают огромные количества этих веществ, конкурируя за ассимиляцию этих веществ с нормальными клетками организма. В итоге развивается прогрессирующая дезинтеграция метаболического гомеостаза.

А поскольку функционирование иммунцитов, как и других клеток, происходит на метаболической основе и прямо зависит от протекающих в них и "вокруг" них биохимических процессов, на определенном этапе метаболических расстройств присоединяются иммунологические нарушения, т.е. по существу системная ИД. Для обозначения ИД, формирующейся по такому механизму, широко используется

обобщающий термин "метаболическая иммуно-депрессия", который появился в научной литературе в середине 70-х гг прошлого века.

Вторая особенность ЗО выражается в их способности продуцировать иммуносупрессорные факторы - вещества, угнетающие и/или нарушающие функции клеток иммунной системы - иммуноцитов.

Третья особенность - иммунологический атипизм ОК, проявляющийся в существенном изменении антигенных свойств этих клеток. Эти изменения становятся причиной развития целого комплекса процессов, связанных с реакцией иммунной системы не только на ОК, но и клетки иммунной системы.

1. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ИММУНОДЕПРЕССИЯ. В общей форме ее можно трактовать, как комплекс иммунологических нарушений, развившихся как прямое последствие нарушений метаболического гомеостаза, обусловленных системным действием ЗО. При этом, упомянутые нарушения метаболизма выражаются, в первую очередь, в нарушениях процессов катаболизма углеводов и жиров [8, 10].

Не возвращаясь к известным механизмам реализации системного действия ЗО на организм, лишь отметим, что рост ЗО сопровождается развитием глубоких сдвигов в метаболическом гомеостазе, среди которых наибольшее значение для развития системной ИД имеют 3 фактора: 1) инициируемый глюкокортикоидными гормонами глюконеогенез ведет к распаду белков в лимфоидной ткани, утрачивающей часть присущих ей функций и, в том числе, иммунопoетическую функцию; 2) эндокринные расстройства способны вести к развитию дисфункции иммуноцитов; 3) "обкрадывающее" действие ЗО лишает предшественников иммуноцитов энергетических и пластических материалов и препятствует их пролиферации и дифференцировке; 4) усиленный катаболизм жиров проявляется в активации их перекисного окисления и развитии эндотоксикоза, в условиях которых функциональная активность иммуноцитов, неизбежно, снижается.

Вместе с тем, сегодня известно, что если один из механизмов формирования метаболической ИД у онкологических больных "запускается" особенностями метаболической активности ОК, то второй механизм обусловлен реакцией находящихся в тканях иммуноцитов на сам факт появления в ткани малигнизированных клеток. Последняя развивается как стереотипная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышенной интенсивностью продукции провоспалительных цитокинов.

Итак, ключевыми патогенетическими факторами при развитии метаболической ИД следует считать: 1) продукцию иммуноцитами провоспалительных цитокинов - преимущественно интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО) или "кахектина"; 2) усиление продукции глюкокортикоидных гормонов и 3) изменение содержания в организме метаболитов углеводного и липидного обменов - глюкозы и свободных (неэстерифицированных) жирных

кислот [2].

Само появление малигнизированных клеток вызывает развитие ответной типовой реакции тканевых макрофагов в форме их активации и развитие локального воспаления - эти иммуноциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины: ИЛ-1 и ФНО.

ИЛ-1, по сравнению с другими цитокинами, отличается наиболее широким спектром биологической активности. Он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в мозг, стимулируя в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-релизинг гормона, который в свою очередь повышает продукцию гипофизом адренокортикотропного гормона, инициирующего выброс из коры надпочечников глюкокортикоидных гормонов.

При развертывании острой фазы это ведет к усилению воздействия факторов стресса на все системы и оказывает мощный ингибирующий эффект на экспрессию генов интерлейкинов, что сдерживает активацию иммунной системы.

Негативное действие избытка глюкокортикоидов на иммунную систему проявляется в уменьшении количества циркулирующих Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, которые депонируются в лимфоидной ткани. Особенно значительно воздействие глюкокортикоидов на макрофаги, что ограничивает их способность к фагоцитозу и киллингу ОК.

Повышение продукции глюкокортикоидов усиливается гипогликемическим давлением на систему углеводного гомеостаза.

Весьма существенным процессом, характерным для онкологической патологии является повышение потребности в глюкозе и у нормальных клеток. Одной из причин является то, что они вынуждены перестраивать свой энергетический обмен на анаэробный лад, в основном, из-за, развивающейся гипоксии.

Клеточная и тканевая гипоксия же у онкологических больных имеет многофакторный генез. Во-первых, кислород-транспортирующая функция эритроцитов страдает из-за их повреждения цитотоксическими иммуноцитами, "атакующими" опухолевые антигены, адсорбированные мембранами эритроцитов. Во-вторых, ОК секретируют гуморальные факторы, оказывающие депрессивное действие на пролиферацию клеток красного ростка гемопоэза (ингибиторы эритропоэза). В-третьих, ингибиторы эритропоэза и провоспалительные цитокины нарушают процесс дифференцировки предшественников эритроцитов и, в частности, процесс включения в их состав железа [4, 11].

Конечным результатом этих воздействий оказывается уменьшение количества транспортируемого в ткани кислорода. Развивающаяся гипоксия приводит к увеличению потребления глюкозы нормальными клетками. Ответной реакцией регуляторных систем на гипоксию становится повышение продукции катехоламинов и глюкокортикоидов.

Сочетанное регуляторное воздействие этих гор-

монов на метаболизм способствует увеличению в крови содержания свободных жирных кислот и глюкозы, что ухудшает транспортные и реологические свойства крови.

К этому следует добавить разобщающее действие жирных кислот на окислительное фосфорилирование, что приводит к падению уровня продукции АТФ в митохондриях нормальных клеток.

При прогрессировании онкологических заболеваний отмечается ранний и устойчивый прирост концентрации ФНО, который также обеспечивается как минимум двумя аддитивными механизмами. Во-первых, при прогрессии ЗО происходит селекция ОК, обладающих резистентностью к цитотоксическому действию ФНО. Во-вторых, ОК экспрессируют антигены, которые индуцируют повышенную продукцию ФНО.

Регуляторные эффекторы ФНО направлены на клетки практически всех тканей (рецепторы к ФНО не выявлены только на мембране эритроцитов). Поэтому воздействие ФНО на организм носит системный характер.

ФНО индуцирует синтез белков острой фазы, активирует сторожевую полисистему плазмы крови, подавляет деление гемопоэтических стволовых клеток, что приводит к развитию анемии, лимфопении и формированию значимых субпопуляционных дисбалансов иммунцитов.

Системное действие на организм ФНО совместно с ИЛ-1 и ИЛ-6 сопровождается развитием продромального синдрома, проявляющегося снижением аппетита, сонливостью, лихорадкой, повышением болевой чувствительности.

ФНО инициирует активность эндокринных желез, что приводит к увеличению уровня АКТГ, гонадотропина и других гуморальных факторов, снижающих функциональную активность иммунцитов. В более высоких концентрациях ФНО вызывает симптомы септического шока, а также нарастающую кахексию, которая особенно выражена на поздних стадиях опухолевого роста. ФНО индуцирует механизм метаболической ИД и стимулирует липолиз.

По ходу прогрессии ЗО организм все в большей степени использует универсальный вариант реакции - воспалительный тип ответа на ЗО. Смена "стратегии" резко расширяет круг клеток-эффекторов. Их активация сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови, что еще больше усиливает продукцию глюкокортикоидов и перераспределительный дефицит железа [12].

Таким образом, повышение уровня глюкокортикоидов, сопровождающее ЗО, является аддитивным результатом действия эффекторов иммунной системы и метаболической стимуляции.

Гипогликемическое давление, возникшее в ранний период онкологического заболевания как следствие реакции иммунцитов на ОК, по мере прогрессии ЗО, все больше приобретает структуру "порочного круга", в котором глюкокортикоиды в постоянно

возрастающей концентрации становятся ведущим патогенетическим звеном метаболической ИД.

В далеко зашедших случаях, когда масса ЗО достигает критической величины, ОК осуществляют мощный "подсос" глюкозы, предопределяя, тем самым, выраженное гипогликемическое "давление" и последующую стимуляцию продукции глюкокортикоидов и катехоламинов, что дополнительно потенцирует влияние эффекторов иммунной системы на продукцию этих биорегуляторов.

Здесь же отметим, что в условиях усиления катаболизма белков и, особенно, жиров детоксицирующие биохимические системы организма оказываются не в состоянии обезвредить все образующиеся недоокисленные интермедиаты и свободные радикалы - они накапливаются в организме, формируя сдвиги гомеостаза по типу эндотоксикоза [14].

И, наконец, на определенном этапе роста ЗО начинается некроз ее центральной части из-за недостаточной васкуляризации и оксигенации. Выход в кровь продуктов распада ЗО приводит к усугублению эндотоксикоза, на фоне которого иммунциты в еще большей степени утрачивают возможность нормально функционировать.

Поэтому, к описанным выше процессам в дальнейшем присоединяются иммунологические нарушения, являющиеся следствием компенсированного эндотоксикоза и, в частности, в результате ацидоза и прямого иммунотоксического воздействия избытка не до конца катаболизированных метаболитов.

2. ПРОДУКЦИЯ ОПУХОЛЮ ИММУНОСУПРЕССОРНЫХ ФАКТОРОВ. В первую очередь, надо заметить, что ЗО, создавая в организме дефицит одних метаболитов и дисбаланс между другими метаболитами, способна активно продуцировать различные вещества, а также побуждать к их продукции неопухольевые клетки (как упоминавшиеся выше ИЛ-1 и ФНО, образующиеся макрофагами в ответ на появление ОК).

Вообще, вещества, продуцируемые клетками ЗО можно условно объединить в 5 групп: 1) продукты метаболизма интенсивно пролиферирующих ОК; 2) продукты распада ОК; 3) некоторые пептиды; 4) "экзотические" гормоны и 5) цитокины и подобные им вещества.

При этом наибольшее значение в отношении развития системной ИД среди них имеют две последние группы веществ, обладающих высокой биологической активностью, поскольку иммунциты снабжены рецепторами к большинству цитокинов и к многим гормонам.

Здесь следует заметить, что способность клеток ЗО к выработке пептидных субстанций, оказывающих "адресное" воздействие на иммунную систему не является уникальной, поскольку секреция иммунотропных и, в том числе, иммуносупрессорных белковых факторов отмечается при беременности (развитие, так называемой, физиологической иммуносупрессии), а также при репаративной регенерации. Аналогичные

вещества могут вырабатывать и клетки, инфицированные некоторыми вирусами.

Особенностью же секреторной активности ОК является ее неупорядоченность, как в отношении спектра продуцируемых веществ, так и интенсивности их секреции. Отсюда и обычно наблюдаемая амбивалентность, а порой, и альтернированность и, в итоге, непредсказуемость индуцируемых при этом эффектов.

Важнейшая роль в формировании системной ИД у онкологических больных играет и способность ОК продуцировать иммуотропно-регуляторные пептиды - цитокины. Несмотря на то, что некоторые из них (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, GM-CSF и др.) повышают функциональную активность эффекторных иммуноцитов, основную массу продуцируемых цитокинов и биологически активных веществ составляют те субстанции, которые оказывают на иммуноциты ингибирующее влияние и, в итоге, угнетают защитные иммунные реакции.

Среди них простагландин E2, ИЛ-10, трансформирующие факторы роста и др. Эти вещества играют важную роль в формировании механизмов, лежащих в основе феномена "ускользания" ОК от защитных реакций противоопухолевой резистентности. Кроме того, установлено, что часть из них способна не только "прямо" подавлять функциональную активность эффекторных иммуноцитов, но и активировать супрессорные иммуноциты, которые, сами по себе, также подавляют активность киллерных иммуноцитов.

Отметим, что уже на ранних стадиях прогрессии ЗО отмечаемый в окружающих тканях прирост концентрации ее метаболитов способен оказывать ощутимое негативное влияние на функционирование иммунной системы и, в частности, на активности цитотоксичности эффекторных иммуноцитов. Одним из проявлений такого влияния является подавляющее влияние этих веществ на активность Th1-лимфоцитов при сохранении активности Th2-лимфоцитов.

Наиболее раннее супрессорное воздействие клеток опухолевого клона на иммунную систему осуществляется особой группой белков, секреция которых начинается еще на стадии трансформации нормальных клеток и усиливается при последующей малигнизации трансформированных клеток.

Заметим, что многие белки, секретируемые ОК и обладающие иммуносупрессивной активностью, являются специфическими маркерами опухолей (онкомаркерами) и входят в группу лабораторно-диагностических показателей, обычно определяемых у онкологических больных.

Механизмы иммунодепрессивного воздействия пептидов, секретируемых ОК мы рассмотрим на примере некоторых из онкомаркеров.

Альфа-фетопроtein - онкомаркер, идентифицированный еще в 1963 г лишь спустя 10 лет был признан обладающим иммуносупрессивной активностью. Оказалось, что последняя реализуется за счет его способности ингибировать синтез ряда цитокинов

и подавлять экспрессию Ia-белка на мембране макрофагов - в итоге макрофаги утрачивают способность к образованию комплекса с пептидными фрагментами антигена и теряют способность к презентации антигенов ОК.

Раковый эмбриональный антиген стимулирует продукцию лимфоцитами человека белкового фактора, оказывающего депрессирующее действие на процессы митоген-индуцированной активации лимфоцитов.

Тробластический бета1-гликопротеин угнетает функциональную активность нейтрофилов, усиливает генерацию Т-супрессоров, отвечающих на активацию конканавалином-A, и ингибирует синтез иммуноглобулинов различных классов плазматитами.

Хорионический гонадотропин при ряде онкологических заболеваний определяется в концентрациях, при которых он *in vivo* угнетает продукцию ИЛ-2 и уменьшает его эффекты, и снижает активность ферментов, обеспечивающих супероксидный взрыв в фагоцитах.

Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), вырабатываемый трансформированными клетками, ингибирует миграцию макрофагов, снижает активность NK-клеток, угнетает активацию нейтрофилов, фагоцитоз и лизис внутриклеточных паразитов.

В механизмах реализации иммуносупрессорного действия белков ОК, можно выделить два ключевых компонента системной ИД: 1) прямое ингибирующее воздействие факторов любой природы на функциональную активность эффекторных иммуноцитов и 2) опосредованное иммуносупрессорное влияние путем стимуляции клеток, функционально ориентированных на супрессию.

Системная ИД начинает проявляться при трансформации первичного опухолевого зачатка в опухолевый клон. Опухолевая прогрессия имеет морфологический эквивалент; наиболее существенным фактором оказываются масса первичного опухолевого узла и количество малигнизированных клеток. Считается, что критическая масса первичного опухолевого узла не превышает 1 г - в этом случае его размер составляет в диаметре 1-2 мм, а количество клеток - около 1 млрд.

Условия жизнедеятельности малигнизированных клеток первичного опухолевого узла сопряжены с ограничением поступления питательных веществ путем диффузии, сдерживающим действием ближайшего клеточного микроокружения и негативным влиянием эффекторных механизмов иммунной системы.

Сочетание этих условий приводит к тому, что высокая митотическая активность одних ОК находится в равновесии со скоростью апоптотической гибели других ОК. Подобная относительно стабильная биологическая ситуация может сохраняться многие годы, не создавая никаких проблем для организма ("дремлющие опухоли").

Однако наибольшая опасность связана именно с тем обстоятельством, что малигнизированные клетки,

формирующие первичную ЗО уже являются носителями биологических характеристик, которые способствовали преодолению воздействия эффекторов ЕПР и инициировали молекулярные механизмы такого противодействия, а в последующем поддерживают иммунную резистентность ЗО - комплекса ее биологических свойств, обеспечивающих ее клеткам способность противостоять защитному действию ЕПР и противоопухолевого иммунитета.

3. ИНДУКЦИЯ АУТОИММУНОАГРЕССИВНЫХ РЕАКЦИЙ. Трансформация и малигнизация нормальных клеток всегда сопровождается изменением состава мембранных рецепторов и тканевых антигенов, детерминируемых системой гистосовместимости. В результате изменяются и антигенные свойства этих клеток.

В частности, на поверхности ОК могут появиться "новые", ранее отсутствовавшие, антигены (антигенное усложнение). Может происходить уменьшение или полное исчезновение антигенов, присущих нормальным клеткам (антигенное упрощение), появление антигенов, свойственных эмбриональным клеткам, в форме своеобразной "антигенной инволюции" (антигенная реверсия) или же появление у ОК нормальных антигенов, присущих для негомологичных тканей особи данного биологического вида (антигенная дивергенция).

К этому надо добавить и то, что изменившие свой фенотип и, в частности, структуру мембранных рецепторов, ОК обретают нетипичные для них антигенные (аутоантигенные) свойства. С другой стороны, к появлению в межклеточном пространстве разнообразных аутоантигенов приводит и дезинтеграция опухолевой и близлежащих тканей. Эти процессы инициируют выработку против них антител, взаимодействие которых с ОК и продуктами их распада предопределяет развитие в организме аутоиммунных реакций и формирование предрасположенности к иммунопатологическим процессам [7].

Продукты аутоиммунных реакций, как известно, могут оказывать на иммуноциты как прямое, так и опосредованное альтерирующее воздействие, приводя к их дисфункции.

Кроме того, аутоиммунные реакции инициируют поликлональную модуляцию гуморального иммунитета и синтез аутоантител к ОК и, тем самым, "запускают" комплекс аутоиммуноагрессивных процессов, не только повреждающих иммуноциты, но и, как известно, способных отрицательно воздействовать на механизмы нейроэндокринной регуляции на уровне всего организма. Некоторые исследователи рассматривают совокупность этих процессов в качестве самостоятельного механизма, называя его "иммунопатологическим" компонентом развития системной ИД [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Охарактеризовав все три группы ведущих механизмов формирования системной ИД у онкологических больных, отметим, что точно оценить вклад каждого из них в развитие итоговых проявлений этих расстройств достаточно сложно.

В то же время известно, что на ранних этапах развития опухолевого процесса наиболее важным из них является механизм, связанный с продукцией клетками ЗО иммуносупрессивных веществ - этот механизм инициирует развитие самых первых сдвигов в функционировании иммунной системы.

Почти одновременно с ним включается и механизм, связанный с индукцией аутоиммуноагрессивных реакций, направленных против клеточных элементов иммунной системы. Его "включение" происходит начиная с момента первых изменений антигенных характеристик малигнизирующих клеток.

Появление же первых признаков метаболической ИД по времени совпадает с периодами активной пролиферации ОК. Нарастание же выраженности этих признаков происходит параллельно с увеличением числа ОК как в самой ЗО, так и в ее метастазах.

Нет необходимости подчеркивать, что результаты действия всех трех механизмов могут не только суммироваться, но и потенцироваться, в конечном итоге, приводя к широким по спектру проявлений и значительным по выраженности иммунологическим расстройствам. Эти расстройства прогрессируют по мере развития ЗО и ее метастазов. Конечным результатом становится мобилизация всех резервов иммунной системы и ее "перенапряжение", завершающееся срывом ее нормального функционирования.

Существенно, что несмотря на разнообразие нозологических форм онкологических заболеваний, динамика накопления изменений в структуре и функциональной активности элементов иммунной системы отличается относительно однотипным характером. Данный факт указывает на сходство патогенетических механизмов и биохимических процессов, лежащих в основе развития общей иммунодепрессии.

Имеющийся фактический материал однозначно свидетельствует о том, что в процессе формирования такой ИД повреждаются факторы, имеющие прямое отношение как к противоопухолевой, так и противoinфекционной защите организма. И как следствие этого, в организме формируются условия, "облегчающие" прогрессию ЗО, и способствующие развитию разнообразных инфекционных осложнений онкологических заболеваний.

И, наконец, нельзя не отметить, что в формировании ИД у онкологических больных весьма ощутимый вклад может вносить сопутствующая патология и противоопухолевое лечение. Однако, их роль в качестве иммунодепрессивных факторов требует специального рассмотрения и может быть охарактеризована лишь в специально посвященном этому вопросу научном обзоре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Современные аспекты изучения патогенеза онкологических заболеваний - на пути раскрытия молекулярных механизмов. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.1, с.3-8;
2. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. - Цитокины и воспаление, 2004, N.1, с.8-19;
3. Бережная Н.М., Чехун В.Ф.

Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка, 2005, 790 с.; 4. Бредер В.В., Горбунова В.А., Бесова Н.С. Анемия при злокачественных опухолях. - Современная онкология, 2003, N.3, с.134-136; 5. Мамедов М.К. Современные представления о сущности опухолей и особенностях опухолевого роста. - Азерб.Ж.онкологии, 2002, N.1, с.134-144; 6. Мамедов М.К. О механизмах развития иммунодепрессии у онкологических больных. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.2, с.188-190; 7. Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний. - Азерб.Ж.онкологии, 2005, N.2, с.163-173; 8. Мамедов М.К. Системное действие злокачественной опухоли на организм как основа патогенеза онкологических заболеваний. - Биомедицина, 2007, N.1, с.3-10; 9. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, N.2, с.9-15; 10. Михайлов В. В. Опухолевая болезнь. - В кн.: Основы патологической физиологии. М.: Медицина, 2001, с.264-281; 11. Попова А.Д., Моршакова Е.Ф., Румянцев Ф.Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоетином. - Современная онкология, 2003, N.2, с.50-54; 12. Balkwill F. Mantovani Inflammation and cancer: back to Virhov? - Lancet, 2001, v.357, p.539-545; 13. Berkow R., Beers M. Cancer and the immune system. - In: The Merck Manual of Med.

Information. NY; Merck Res. Lab., 1997, p.792-794; 14. Dang C., Semenza G. Oncogenic alterations of metabolism. - Trends in biochemical studies, 1999, v.24, p.68-72; 15. Salih H., Nussler V. Commentary: Immune escape versus tumor tolerance: how do tumors evade immune surveillance? - Eur. J. Med. Res., 2001, v.6, p.323-332.

SUMMARY

About molecular and biochemical mechanisms of systematic immunodepression forming at oncologic patients
M.Mamedov

The author briefly summarizes modern views to nature of systemic immunodepression and characterized most important mechanisms of its development at patients with malignant tumors.

Поступила 03.04.2009

Фактор анемии при хронической сердечной недостаточности

К.Х.Захидова

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой современной кардиологии. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении больных с ХСН, смертность от этого осложнения сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается [1-7]. Несмотря на оптимальное использование современных терапевтических средств, основанное на принципах доказательной медицины, остаётся синдромом ассоциированный с высокой заболеваемостью и смертностью. Прогноз у больных с этой патологией остаётся достаточно плохим, он сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих злокачественной онкологической патологией [5].

В Европе зарегистрировано около 10 млн. больных с симптомной ХСН, в США - почти 5 млн. Принято считать, что больных с бессимптомной дисфункцией миокарда примерно столько же, сколько с симптомной ХСН. Каждый второй больной с ХСН умирает в течение 4 лет, а среди больных с тяжёлой ХСН в течение года умирает более 50%. Больные с бессимптомной дисфункцией миокарда имеют отдалённый прогноз.

Среди этиологических факторов сердечной недостаточности первое место в Европе занимают дисфункции миокарда, далее аритмии, поражения клапанов сердца, заболевания перикарда и более редкие причины: анемии, дисфункции почек и щитовидной железы, приём препаратов кардиодепрессантов.

У больных старше 75 лет основной причиной систолической дисфункции миокарда являются ИБС, перенесённый инфаркт миокарда. Среди причин диастолической дисфункции важное место занимает систолическая артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда, потеря клеток и фиброз миокарда [1, 3, 4, 6-8].

В зависимости от особенностей внутрисердечной гемодинамики и приспособительных механизмов, причины СН можно разделить на три группы.

Перегрузка сердца давлением (при аортальном и митральном стенозе).

Перегрузка сердца объёмом (при недостаточности аортального и митрального клапанов).

Непосредственное поражение миокарда (кардиомиопатии, миокардиты, ИБС, сахарный диабет [9, 10].

Крупные эпидемиологические исследования, такие как и UKRDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), DIGAMI (Diabetes Mellitus Insult Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) продемонстрировали прямую зависимость между СД, ИБС и СН [1-5]. Они позволили выработать новую стратегию снижения сердечно-сосудистого риска при СД. При ХСН наличие ИНСД заметно ухудшает прогноз у пациентов с СД и достаточно сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более 38-46% и при систолическом АД более 120 мм рт.ст. - на 42 %. При

низкой ФВ и гипотонии неблагоприятный прогноз определяется выраженностью ХСН, а не ИНСД.

При СД миокард поражается независимо от наличия атеросклероза коронарных артерий (диабетическая кардиомиопатия). По данным Фремингемского исследования, риск развития ХСН в 2,4 раза выше, чем у мужчин и в 5,1 раза выше у женщин, страдающих СД 2-го типа [5-7]. Относительный риск развития сердечной недостаточности при СД 2-го типа превышает относительный риск появления ХСН при артериальной гипертензии, ожирении, гиподинамии, курении и клапанных пороках [6]. Почти 40% больных СД 2-го типа умирают в течение 1 года после первой госпитализации по поводу ХСН [6, 7].

Отягощающее действие СД 2-го типа на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов. Во-первых, это группа факторов сердечно-сосудистого риска входящих в синдром инсулино-резистентности: дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и воспаление [6-8]. Во-вторых, СД способствует развитию коронарного атеросклероза и реализует отрицательное влияние на ХСН через прогрессирование ИБС [8]. В третьих, СД 2-го типа предрасполагает к развитию сердечной недостаточности через наличие специфической диабетической кардиомиопатии [6-8]. Последнюю связывают с диабетической микроангиопатией, метаболическими нарушениями и фиброзом [8]. В то же время на аутопсии у пациентов с СД и СН выявляли неизменные коронарные артерии и клапаны сердца. В дальнейших исследованиях доказано наличие как систолической, так и диастолической дисфункции у пациентов с СД без признаков МБС [8]. Как было указано выше, другие авторы указывают на наличие диабетической кардиомиопатии [5, 6]. После интенсивного изучения этого вопроса исследователи пришли к мнению, что ведущей причиной развития СН при СД служит всё же ИБС, а не диабетическая кардиомиопатия [8]. Однако, по данным других источников, этот вопрос окончательно не решён [4, 6-8].

В последнее время интенсивно изучается взаимосвязь между ХСН и анемией. Как известно, анемия является осложнением ряда хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний и характерной особенностью хронической почечной недостаточности.

Частота анемии у больных с ХСН по данным разных авторов, колеблется. Вариабельность данных связана с тем, что в настоящее время чётко не определён уровень гемоглобина, при котором у больных с ХСН можно говорить, о наличии анемии. В таких крупных многоцентровых исследованиях как COPEPICUS, ELITE II, Val-He FT уровень гемоглобина является критерием исключения пациентов из исследования [11]. В данных исследования А. Maggioni и соавт., которые сравнивали частоту и прогностическое значение анемии в популяции пациентов с ХСН, из клинической практики включённых в исследования Val-He FT составила 15,5% [12]. По этим данным в обеих

группах анемия явилась независимым предиктором смерти больных с ХСН.

По данным исследования ELITE II среди лиц женского пола уровень гемоглобина ниже 12 г/л встречается более чем в 2 раза чаще, чем среди мужчин. Специфического этиологического фактора анемии у пациентов с ХСН не установлено.

Из возможных причин анемии особое значение приобретает активация цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли (ФНО), способного вызвать не только иммунодепрессию, но и снижение синтеза эритропоэтина, нарушение функции красного костного мозга, что ведёт к нарушению эритропоэза, снижению жизнеспособности эритроцитов [1]. А. Volger и соавт. [13], а также А. Desmal и соавт. [21] в своей работе установили тесную взаимосвязь между уровнем ФНО- α и других маркеров активации цитокинов с уровнем гемоглобина, подтверждая значимую связь анемии у лиц с ХСН со степенью иммунного воспаления [13-20].

Эритропоэтин - гормон, продуцируемый корковым слоем почек, который регулирует синтез эритроцитов и периферическую оксигенацию [22, 23]. Показано, что у больных с ХСН уровень этого гормона прямо пропорционален тяжести симптомов недостаточности кровообращения [24-26].

Y. Yensen и соавт. [27] выявили чёткую корреляционную связь между клубочковой фильтрацией и уровнем гормона при ХСН. Было установлено, что при ХСН и анемии уровень эритропоэтина снижается, что свидетельствует о выраженном нарушении функции почек [24-26].

Результаты исследований, проведённых Н. Cirm, продемонстрировали, что снижение уровня гемоглобина на 1 г/дл увеличивает риск смерти при ХСН на 30% ($p < 0,001$). Анемия с почечной недостаточностью является неблагоприятным прогностическим фактором у лиц с ХСН [28].

Анмию связывают с неблагоприятным прогнозом ХСН также С. Berry [29], S. Sfewart и соавт. [30], M. Ceresa [31], A. Maggioni и соавт. [12], N. Osaada [32], D. Silverberg [24, 25].

В настоящее время доказано, что примерно в 50% всех случаев ХСН в её основе лежит диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) [4, 9]. Чаще наблюдается сочетание ДДЛЖ с той или иной степенью систолической дисфункции. Кроме того, имеются данные о том, что ДДЛЖ может лучше коррелировать с прогнозом в отношении выживаемости пациентов и динамики симптомов ХСН, чем традиционные показатели систолической функции [9]. В то же время, ДДЛЖ приводит к ухудшению центральной гемодинамики и может способствовать прогрессированию систолической сердечной недостаточности [1, 5, 9]. Это делает актуальной проблему медикаментозной коррекции ДДЛЖ. Однако, методы коррекции ДДЛЖ не разработаны, так как результаты исследований в этом направлении противоречивы и не чёткие [1]. В литературе имеются сведения о благоприятном влия-

нии на прогноз жизни пациентов с ХСН с нарушениями диастолической функции ИАПФ [1, 9]. В то же время, другие авторы считают, что ИАПФ для коррекции ДДЛЖ менее эффективны и предпочитают β -блокаторы [1, 11, 12]. Другие клиницисты же предпочитают дают блокаторам рецепторов ангиотензина II [1, 5, 9].

Известно, что центр тяжести патогенеза ХСН переместился с гемодинамической концепции СН на нейроэндокринную [10-13]. Но нейрогуморальный эффект ИАПФ в процессе длительной терапии ослабевает. По этой причине фармакотерапия ХСН должна быть основана на результатах доказательной медицины, являться долгосрочной и комбинированной, используемые дозы препаратов должны быть, по возможности, минимальными, сопровождаться улучшением качества жизни пациента, снижением ближайшей и отдалённой смертности [10-13].

Одной из самых динамичных в организме является система реологических свойств крови, которая быстро реагирует на различные патологические состояния. Эти факторы играют определённую роль в развитии СН и аритмий. В настоящее время установлена важная роль синдрома перекисидации в развитии СН. Недавно было высказано предположение о том, что СН, сопровождающаяся гипоксией, вызывает активацию иммунной системы и воспалительную реакцию [14,19]. В новой теории патогенеза ХСН иммунная активация и системное воспаление являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и самостоятельными независимыми факторами высокого кардиоваскулярного риска [14-16]. Противовоспалительные цитокины (ПЦ), участвующие в развитии ХСН, продуцируются нейтрофилами, активированными лимфоцитами и моноцитами, эндотелиальными, гладкомышечными клетками. Увеличение титров ФНО- α ассоциируется с широким спектром патофизиологических эффектов, вследствие ФНО- α опосредованной индукции генов факторов роста, экспрессии хемокинов, медиаторов и белков острой фазы воспаления. Изучение влияния цитокинов на прогрессирование ХСН с развитием синдрома кахексии послужило основанием для дефиниции ФНО- α как субстанции кахексии или "кахектина" [15-18]. У больных с ХСН I-II ФК или с умеренной дисфункцией ЛЖ наблюдалось увеличение в крови содержания ПЦ. Считают, что избыточная их экспрессия стимулирует процессы гиперкоагуляции крови, развитие острых коронарных синдромов, формирование эндотелиальной и миокардиальной дисфункции, прогрессирование мышечной дистрофии.

Как указано было выше, одним из главных механизмов, ведущих к развитию анемии у больных с ХСН является повышение продукции цитокинов, что ассоциируется со снижением активности эритропоэтина, образования эритроцитов в костном мозге и метаболизма железа. Исходя из этого, в настоящее время важное место в терапии ХСН и анемии занимает эритропоэтин.

Одним из первых эритропоэтин у больных с ХСН применил D. Steverberg и соавт. [24, 25], С.Н. Терещенко [11], D. Mancini [33], N. Kazanovic [34]. В результате коррекции анемии выявлена тенденция к уменьшению дозировок мочегонных препаратов, стабилизация клиренса креатинина.

У больных с тяжёлой СН значительно возрастает титр ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, хорошо коррелируя с содержанием в плазме крови повышенного уровня предсердного натрий-уретического пептида [35]. Влияние ПЦ на прогрессирование ХСН опосредуется их прямым кардиодепрессивным или повреждающим действием на кардиомиоциты и периферические ткани организма больного, моделированием активности нейрогормональных систем, а также модулированием выработки эндогенного оксида азота (NO) и ряда других факторов [19, 22]. Цитокининдуцированный NO оказывает прямое токсическое воздействие на миокард, стимулирует интерстициальный рост в фиброз, способствует геометрическому ремоделированию сердца и апоптозу, тем самым усугубляя тяжесть ХСН [36]. Установлено, что ФНО- α , индуцируя повышенную генерацию свободных радикалов, вызывает оксидативный стресс, ассоциируемый со степенью иммунных нарушений, интенсивностью апоптоза, с выраженностью эндотелиальной дисфункции и повышенным кардиоваскулярным риском смерти [14, 36]. Роль апоптоза в инициации и прогрессировании застойной СН в настоящее время активно изучается. Установлена тесная корреляционная взаимосвязь между застойной СН и высокими титрами в крови ИЛ-6, ФНО- α , с бессимптомной и симптомной дисфункцией ЛЖ, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом больных с ХСН III-IV ФК [15-20]. Повышение уровня в крови ПЦ, ассоциируемых с дисфункцией ЛЖ, с прогрессирующей застойной СН, многими учёными рассматривается как фактор эндотелиального повреждения и выраженной иммунной супрессии с высоким риском иммунодефицита [17-19, 23]. В то же время не вполне ясно значение такой ассоциации.

В настоящее время патогенез ХСН должен рассматриваться с точки зрения новых теоретических представлений, которые диктуют необходимость разработки новых методов фармакологической коррекции ХСН с применением модуляторов активности нейрогормональной и цитокиновой систем. В патогенезе ишемической дисфункции ЛЖ, левожелудочковой сердечной недостаточности отводится роль метаболическим нейрогормональным нарушениям, в частности, гиперактивации симпатикоадреналовой системы, вследствие чего можно предположить, что наиболее эффективными фармакологическими средствами могут быть β -блокаторы, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II [18,40]. Однако в литературе нет чётких данных о влиянии вышеперечисленных препаратов на уровень ПЦ. В литературе имеются данные об ингибировании неселективного β α -адреноблокатора карведилола и синтеза ПЦ, в особенности ФНО- α и ИЛ-6.

В последние годы в кардиологии для характеристики особенностей клинического течения постинфарктной дисфункции сердца, ассоциированной с левожелудочковой сердечной недостаточностью вместе с клинико-функциональной диагностикой все шире используются анализ состояния иммунной системы. Однако, клиническое значение цитокиновых маркеров не вполне ясно. Литературные данные малочисленны и противоречивы. В тоже время в литературе имеется много данных о повышении уровня ФНО- α , у больных с тяжелой СН, с острым инфарктом миокарда, с кардиогенным шоком (у последних также был высокий титр ИЛ-6, ИЛ-8). Большинство же клиницистов сходятся во мнении, что ФНО- α и ИЛ-1 β вызывают обратное кардиодепрессивное действие, играют роль в поддержании тканевого гомеостаза, а в патологических условиях, они способны вызывать нарушения микроциркуляции, гиперкоагуляцию, гемодинамические расстройства и кахексию. В то же время у больных с СН II-III ФК по NYHA титр молекул адгезии и ФНО- α оказывается низким [14]. По данным других клиницистов, напротив, выявлялась повышенная продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 при острой и хронической СН независимо от её тяжести ИЛ-6 и ФНО- α ассоциируется с худшим прогнозом жизни больных с СН [37,38]. E. Mohler и соавт. выявили корреляционную зависимость между уровнем ИЛ-6 и ФНО- α с клинической симптоматикой дисфункции ЛЖ и выживаемостью больных с ХСН III-IV ФК [39]. В свою очередь повышение уровня цитокинов индуцирует генерацию свободных радикалов, интенсифицирует процессы апоптоза эндотелиоцитов, ингибирует синтез NO и эндотелия. По данным литературы повышенный уровень ИЛ-2 в крови может быть обусловлен антигенной стимуляцией Th1. ИЛ-2 ключевой фактор развития специфического иммунного ответа, запускающего пролиферацию и дифференцировку Т и В-лимфоцитов и цитотоксических клеток. ИЛ-2 является поздним цитокином. Роль ИЛ-2 в генезе СН неизвестна. Исследование ALHAT установило, что противцитоклиновые препараты неэффективны [41].

В настоящее время активно обсуждается роль факторов в развитии фиброза ишемии и реперфузии миокарда, активности ренин-ангиотензиновой систем состояния эндотелия, содержания катехоламинов, соматропинов [42].

Любое изменение структуры внеклеточного матрикса отвечает нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза белков и их распада. Существует равновесие между синтезом тканевого коллагена и его деградацией, предотвращающее развитие фиброза. В расщеплении коллагена основная роль принадлежит протеолитическому ферменту металлопротеиназе. Благодаря своей способности разрушать белковый компонент большинства молекул, образующих внеклеточный матрикс, металлопротеиназы матрикса (ММП), которые играют важную роль в эмбрио-, морфоангиогенезе, инволюции тканей, заживлении ран [46-50].

Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР) состоят из 4 представителей.

C. Laviades [47], C. Brilla и соавт. [48], Monkrieff et al. [49] изучали изменения деградации коллагена I типа, а также связь ГЛЖ с сывороточными маркерами деградации у больных с не лечённой ранее ГБ, ХСН по сравнению со здоровыми людьми, где наблюдалось повышение уровня ТИМР-1 и снижение уровней ММП-1 и комплекса ММП-1/-ТИМР-1.

Таким образом, уровень ТИМР является достоверным прогностическим показателем наличия фиброза миокарда и сосудов.

M. Lindsay и соавт. установили, что ТИМР предсказывает диастолическую дисфункцию и является сывороточным маркером фиброза [50].

F. Zammad и соавт. изучали содержание в крови внеклеточного матриксного обмена у 239 больных ХСН [51]. Было выявлено, что показатель РПП/ММП-1 можно рассматривать как ранний маркер преклинических форм ХСН. Однако, применение отношения РПП/ММП-1 в диагностике и терапии ХСН не освещено в литературе [26-36]. Выполненные исследования дают основание предполагать, что при поиске оптимального лечебного воздействия на развитие патологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы, следует учитывать клеточные и молекулярно-генетические основы этого процесса. Актуальным является оценка роли различных классов препаратов, применяемых в терапии ХСН, в плане их влияния на процессы торможения и обратного развития поражения миокарда у больных.

Терапия ИАПФ β -блокаторами ХСН с учётом новых теоретических представлений ХСН послужило поводом для более широкого использования их в длительной вторичной профилактике ХСН. Именно в связи с этим обстоятельством возникает вопрос о возможности коррекции избыточной активации симпатико-адреналовой и цитокиновой систем с применением ИАПФ, β -блокаторов, блокаторов ангиотензина II и эндотелиевых рецепторов [54-72].

Впечатляющие результаты исследований эффективности β -блокаторов, ИАПФ и антагонистов альдостерона явились убедительной демонстрацией значимости нейрогуморальной активации в патогенезе ХСН. Однако, даже при максимальной блокаде нейроэндокринных систем, смертность больных с тяжёлой ХСН в течение 2 лет достигает 35 %, что инициирует поиск путей воздействия на другие патогенетические звенья развития этого синдрома [1,30-35]. Наличие анемии у больных ХСН ассоциируется с тяжестью ХСН.

Распространённость анемии среди больных колеблется в пределах 10-25% [1, 11, 21-30]. Применение эритропоэтина у больных с анемией при ХСН является достаточно успешным, лечение положительно влияет на сократительную функцию сердца, течение и

прогноз ХСН. Однако в литературе не освещены вопросы комбинированной терапии эритропозтина с такими базисными препаратами лечения ХСН как ИАПФ, β -блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II. При декомпенсированной ХСН возможность применения ИАПФ блокаторов рецепторов ангиотензина II, β -блокаторов ограничены из-за гипотензии. Поиск новых путей медикаментозной коррекции ХСН остаётся актуальным. Так же остаётся актуальным применение статинов при ХСН, в особенности с сопутствующим СД, так как снижение холестерина в крови вызывает повышение уровня глюкозы [52]. Повышение уровня глюкозы в крови у больных с ХСН способствует снижению уровня гемоглобина <130 г/л. Связь между уровнями в крови холестерина и глюкозы у больных с ХСН с уровнем гемоглобином и его прогностическое значение остаётся актуальным [56]. Остаются неизученными также связь анемии и повышения уровня глюкозы в крови при ХСН с систолической и диастолической функцией миокарда ЛЖ. В некоторых работах представлено влияние анемии на систолическую функцию при остром инфаркте миокарда, где снижение уровня гемоглобина способствует систолической гиподисфункции [57].

Одним из вазоконстрикторов являются эндотелины, которые также обладают пролиферативным эффектом. В норме NO уравновесил этот эффект эндотелинов. При ХСН уровень эндотелина (ЕТ-1), которые вырабатываются эндотелиальными клетками миокарда и кровеносных сосудов, является причиной клинического ухудшения и связана с высоким уровнем смертности пациентов с ХСН [41]. Известно, что из β -блокаторов III поколения небивалол индуцирует NO [54] и необходимо включить его в терапию больных ХСН. Другие клиницисты считают, что в комплексной терапии ХСН должен участвовать антагонист рецепторов эндотелина. В клиническом испытании бозентана [REACH, 1999], принимали участие пациенты, состояние которых, несмотря на длительный приём диуретиков, ИАПФ, β -блокаторов и дигоксина, соответствовало III-IV ФК ХСН. Через 6 месяцев на фоне терапии бозентаном в сравнении с плацебо, существенно уменьшилось число случаев госпитализации пациентов, улучшилось их клиническое состояние [56]. Имеются данные о применении другого антагониста рецепторов эндотелина тезосентана в малых дозах [60].

В физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы эндотелины занимают особое место, что обусловлено их влиянием на сосудистый тонус и сократимость миокарда, а также на процессы гемостаза, пролиферации, гипертрофии, апоптоза клеток [59-63]. Как говорилось выше, если в нормальном миокарде ЕТ-1 оказывает положительный инотропный эффект, не влияя при этом на хронотропный ответ сердца [49, 50], то при СН ЕТ-1, концентрация которого повышается пропорционально степени недостаточности гемодинамики и выраженности клинических симптомов, оказывает депрессивное воздействие на сократимость

миокарда и тем самым играет существенную роль в развитии СН [65, 66]. Причины увеличения экспрессии ЕТ-1 выяснены недостаточно. Важным источником гиперэндотелинемии является лёгочная сосудистая сеть [67]. Уменьшение гемодинамического стресса вследствие сниженной насосной функции поражённого сердца, служит одним из первоначальных факторов, стимулирующих синтез ЕТ-1 при СН, чему способствует уменьшению плотности лёгочных ЕТВ-рецепторов [68]. Кроме того, образование ЕТ-1 может возрастать под влиянием повышения содержания катехоламинов, ангиотензина II, вазопрессина, цитокинов [69].

У больных с острой и хронической сердечной недостаточностью [55] при терапии ХСН с применением тезосентана по данным в исследовании 1613 пациентов, не улучшили показатели смертности и госпитализации [70]. Дисфункция эндотелия приводит к гипертензии в малом кругу кровообращения при ХСН [42, 43]. Этот факт необходимо учитывать при лечении больных ХСН с сопутствующими заболеваниями лёгких. Эндотелий лёгких метаболизирует вазоактивные вещества, такие как ангиотензин, эндотелин, брадикинин, аденонуклеотиды, биогенные амины, простагландины (E, F), арахидоновая кислота, и в ответ на гипоксию при сопутствующих обструктивных заболеваниях лёгких возможно продуцирование эндотелием сосудосуживающих субстанций и уменьшение образования вазодилатирующих веществ. Развитие гипертензии в малом кругу таким образом постепенно приводит к ХСН [58]. Поэтому полученные данные указывают на целесообразность использования селективного ЕТА и неселективного ЕТ АБ антагонистов в лечении СН [67-72].

Таким образом, вопрос о выборе антагонистов эндотелиновых рецепторов и включение их в схемы лечения СН также остаётся нерешённым и спорным [67-72]. При этом необходимо учитывать эндотелийзависимые эффекты небивалола, которые связаны не только с блокадой β 1-адренергических рецепторов, но и с увеличением эндотелийзависимого расслабляющего фактора NO [73].

В итоге всего вышеуказанного на сегодняшний день врачи располагают большим арсеналом лекарственных средств для терапии больных с ХСН [74-81]. Несмотря на это, уровень смертности и повторных госпитализаций этой категории пациентов остаётся высоким. Имеются предположения, что резистентность к лечению во многом обуславливает наличие у пациентов анемии, которая в большинстве случаев остаётся неоткорректированной [82].

Дальнейшие исследования тонких патогенетических механизмов взаимосвязей между активацией иммунной системы, нарушениями нейрогуморальной регуляции, уровнями глюкозы, холестерина и гемоглобина, параметрами центральной и внутрисердечной гемодинамики, систоло-диастолической функции миокарда ЛЖ, имеют исключительно важное значение для правильного понимания факторов инициации,

прогрессирования и обратного развития СН, а также для совершенствования, разрабатывания новых методов прогнозирования лечения этой патологии. Из вышеуказанного следует особая актуальность этой проблемы в современной кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.Y. et al. Incidence and etiology of heart failure. A population based study - Eur. Heart, 1999, v.20, p.421-428; 2. Kawn W.B., Belanger A.Y. Epidemiology of heart failure - Am. Heart J., 1991, v.121, p.951-957; 3. Благосклонная Я.В., Алмазов В.А., Красильникова Е.Н. Общность патогенетических механизмов ИБС, ИИНСД, профилактика и лечение - Кардиология, 1996, №5, с.35-40; 4. Boyer I.K., Ihanigarai S., Schechman K.B., Perez F.E. Prevalence of ventricular diastolic function in asymptomatic, normotensive with diabetes mellitus - Am. J. Cardiol., 2004, v.93, p.870-875; 5. McMurray J.J., Stewart J. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure - Heart, 2000, v.83, p.596-602; 6. Терещенко С.Н., Голубев Л.В. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) - Кардиология, 2003, №11, с.106-110; 7. Berry Y. et al. Diabetes mellitus and cardiovascular disease - Herz, 2004, No5, p. 456-461; 8. Гасилин В.С., Попов В.Г., Мартынов Л.Н. Особенности течения ИБС и сахарного диабета при их сочетании - 1989, №5, с.51-54; 9. Беленков Ю.Н., Асиев Ф.Т., Мириев В.Ю. Знакомьтесь, диастолическая сердечная недостаточность - 2002, Т1, №2, с.40-45; 10. Бахшалиева Л.Б., Закиева У.Г. Современное состояние фармакотерапии сердечной недостаточности - Аз.мед. журнал, 1999, №4, с.86-89; 11. Терещенко С.Н., Джанани Н.А., Ускач Т.М., Кочетов А.Г. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. - Кардиология, 2004, №4, с.73-76; 12. Maggioni A.P., Latini R., Anand I. et al. Prevalence and prognostic role of anemia in patients with heart failure in the IN-CHA Registry and the Val-He FT trial Eur. Heart J., 2002, v.23, Abstr. Supple 272; 13. Bolger A.P., Doehner W., Sharnfama R. et al. Anemia in chronic heart failure the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. - Circulation, 2002, v.106, Supple II, p.570-571; 14. Hasper D. et al. Systemic inflammation in patient with heart failure - Eur. Heart J., 1998, v.19, p.716-765; 15. Manu D.L., Young C.B. Basic mechanisms in congestive heart failure recognizing the role of inflammatory cytokines - Chest, 1994, v.105, p.897-904; 16. Bkaily G., Doreleans-Lusfe R. Cytokines induced free radicals and this roles in myocarditis and cardiomyopathy - Brit. Med. J., 1994, v.72, p.561-566; 17. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. et al. Plasma concentration of interleukin-6 as marker of prognoses in patients with chronic heart failure - Circulation, 1994, v.90, Supple 1, p.1-381; 18. Kelly R.A., Smith T.W. Cytokines and cardiac contractive function - Circulation, 1997, v.96, p.748-781; 19. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure - Am. Heart J., 1998, v.135, p.181-186; 20. Ferrary R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptor in patients with various degrees of congestive heart failure. - Circulation, 1995, v.92, p.1479-1486; 21. Desmal A., Peterson N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokines receptors in advanced in heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST) - Circulation, 2001, v.103, p.2055-2059; 22. Baner C., Kurtz A., Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production - Ann. Rev. Physiol., 1989, v.51, p.845-856; 23. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter - Am. J. Kidney Dis., 2001, v.38, p.415-425; 24. Silverberg D. et al. Erythropoietin for the Anemia of heart failure - JACC, 2000, v.35, No7, p.1737-1744; 25. Silverberg D., Waxler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - the cardio-renal anemia

syndrome - Blood purify., 2004, v.22, p.277-284; 26. Pham I., Andrivet P., Sediame S. et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics - Eur. J. Clin Invest., 2001, v.31, p.103-109; 27. Yensen J.D., Eiskjaer H., Boigger J.P., Pedersen E.B. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma rennin. - J. Intern. Med., 1993, v.233, p.125-130; 28. Curm H.S., Aronov H.D., Askari A.T. et al. Renal insufficiency and anemia in patients undergoing percutaneous coronary interventions: A double Jeopardy. - J. Am. Coll Cardiol., 2003, v.41, Supple: Issue 6: Supple A; 29. Berry C., Brett M., Stevenson K. et al. Predictors of in patient mortality following emergency heart failure hospitalization. - J. Am. Coll Cardiol., 2003, v.41, Supple: Issue 6: Supple A; 30. Stewart S., Berry C., Mc.Murray J. Prognostic significance of anemia in hospitalized heart failure patients - Eur. Heart J., 2003, Abstr.: Supple 487; 31. Ceresa M., Capomolla S., Febo O. et al. Anemia in chronic heart failure patients: clinical significance and prognostic value - Eur. Heart J., 2003, v.24, Abstr. Supple 362; 32. Osada N., Omiya K., Suzuki K. et al. Mild anemia as an indicator of functional impairment and worsened functional capacity in patients with chronic heart failure - Eur. Heart J., 2003, v.24, Abstr. Supple 182; 33. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure - Circulation, 2003, v.107, p.294-299; 34. Karanovic N., Rerisic L., Salinger S. et al. Treatment with recombinant erythropoietin improves left ventricular function in patients with chronic renal disease - Eur. Heart J., 2003, v.24, Abstr. Supple 615; 35. Spevac M.D., Mrtos T., Shoch A. Clinical improvement with repeated courses of intravenous ?-type natriuretic peptide in refractory heart failure - The Eur. J. of Heart Failure, 2004, No 6, p.611-613; 36. Buttre T.M., Sandstrom P.A. Oxidative stress a mediator of apoptosis - Immunology today, 1994, v.14, p.7-10; 37. Tore-Amione G., Karabia S., Benedist C. et al. Proinflammatory cytokines in patients with depressed test ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular ejection (SOL VFD) - J. Am. Coll Cardiol., 1996, v.27, p.1201-1206; 38. Munger M., Johuns B., Amber C. et al. Circulating concentration of proinflammatory cytokines in the mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy - Am. J. Cardiol., 1996, v.77, p. 723-727; 39. Mother E.R., Serensen L.J., Ghail Y.K. et al. Role of cytokines in the mechanism action of amlodipine: the PRAYSE heart failure trail - J. Am. Coll Cardiol., 1997, v.30, p.35-41; 40. Maisk B. Ventricular remodeling - Cardiology, 1996, v.87, Supple 1: 2-10 41. Yatomoto K., Masuyama T., Sakata Y. et al. Role of rennin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts - Cardiovascul. Revue, 2000, v.47, No 2, p.274-283; 42. Bruel A., Oxlund H. The effect of growth hormone on rate myocardial collagen - Growth Horm 1 GF Revue, 1999, v.9, No2, p.123-130; 43. Mason S., Arosio B., Luvara G. et al. Remodeling of cardiac extra cellular matrix during beta-adrenergic stimulation: up regulation of SPAR in the myocardial of adult rats - J. Mol. Cell Cardiology, 1998, v.30, p.1505-1514.

SUMMARY

**Anemia factor at chronic heart deficiency
K.Zakhidova**

In the review the author discuss the important role of anemia of different etiological types to the chronic heart deficiency.

Поступила 10.04.2009

Арбовирусы в Азербайджане

А.Ш.Исмаилов, М.С.Касымов

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

Успех современной биологии и медицины нашли свое отражение в исследованиях по раскрытию и изучению многих ранее не известных природноочаговых вирусных заболеваний, к числу которых относятся и трансмиссивные вирусные инфекции.

Интерес к проблеме трансмиссивных вирусов - арбовирусов и вызываемых ими заболеваний за последние годы значительно возрос, что обусловлено выделением огромного количества новых вирусов и установлением их важной роли в патологии людей и сельскохозяйственных животных.

Арбовирусы - обширная экологическая группа вирусов включающая не менее 500 вирусов. Число арбовирусов, способных вызывать заболевания у человека, приближается к сотне [14].

Арбовирусы - вирусы, передающиеся восприимчивым позвоночным через укусы кровососущими членистоногим - переносчиками. Важнейшими переносчиками арбовирусов являются комары (*Culicidae*: *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia*), клещи (*Ixodidae*, *Argasidae*), москиты (*Phlebotomus*) [8].

В переносчиках после заражения их на позвоночных животных с вирусемией вирус репродуцируется. Подавляющее большинство известных арбовирусов относится к числу природноочаговых трансмиссивных зоонозов. Вместе с тем возможны иные пути передачи арбовирусов: респираторный, алиментарный, трансплацентарный, трансстадиальный, трансвариальный. По определению ВОЗ арбовирусы поддерживаются в природе: а) путем биологической трансмиссии с помощью кровососущих переносчиков и б) путем трансвариальный или половой передачи между членистоногими.

В некоторых экологических ситуациях эти пути передачи могут быть ведущими. Термин "биологическая трансмиссия" подразумевает прохождение вирусом определенного цикла в организме членистоногого первичной репродукцией в тканях кишечника, дальнейшим выходом в гемоцель, репродукцией во внутренних тканях органов.

Период времени, нужный для накопления вирусов в слюнных железах в количествах, необходимых для внутрикожного заражения восприимчивого позвоночного хозяина при укусе, называется внешним инкубационным периодом. При этом вирусы не вызывают видимых повреждений тканей зараженных члени-

стоногих. Эти и ряд других обстоятельство позволяют расценивать арбовирусы прежде всего как вирусы членистоногих.

В период 1967-1980 гг в Азербайджане проводилась комплексные серологические и вирусологические исследования, посвященные выявлению и изучению природных очагов арбовирусов и выяснению их роли в краевой патологии. В результате этих исследований на территории различных природных областей Республики выявлены очаги ряда арбовирусов.

В настоящем сообщении мы приводим важнейшие сведения об обнаружении этих вирусов.

ВИРУС СИНДБИС. В Азербайджане впервые этот вирус был выделен из крови птенца желтой цапли, взятого из гнездовой колонии, где имелись птицы из отрядов голенастых и веслоногих, во второй половине июня 1967 г в Кызыл-Агачском птичьим заповеднике.

Постоянство этого природного очага вируса было доказано как результатами серологического обследования птиц из гнездовой колонии, так и повторным выделением вируса из крови птенца кваквы в июне 1977 г.

Выделение вируса Синдбис в Кызыл-Агачском заповеднике является закономерным, так как на территории заповеднике концентрируется огромное количество птиц, связанных с водно-околоводным комплексом и зимующих в странах Азии и Африки.

Вирус Синдбис в Азербайджане имеет широкое распространение в районах Ленкоранской и Кура-Араксинской природных областей, о чем свидетельствуют результаты серологического обследования людей, сельскохозяйственных животных и птиц

Экологически вирус Синдбис тесно связан с птицами водного комплекса и, по-видимому, разносится птицами во время перелетов. Именно этим может быть объяснено широкое распространение данного вируса. Вместе с тем вирус Синдбис явно приурочен к тропическому и субтропическому поясам более, чем к экваториальному. Не исключено, что его проникновению в субтропический пояс и далее в южную часть умеренного носит сезонный характер [1, 4, 12, 13].

ВИРУС ЗАПАДНОГО НИЛА. В Азербайджане этот вирус был впервые выделен в 1967 г в Ленкоранском районе от черных дроздов и поползней. В дальнейшем он был выделен от клещей *Rh.bursa*, *O.carp-*

sis, комаров *A. vexans*, краснохвостых песчанок, больных людей и сельскохозяйственных животных, от птенца желтой цапли, от аргасовых клещей на островах Бакинского архипелага. На основании результатов серологического обследования людей, сельскохозяйственных животных и птиц был сделан вывод о широкой распространенности этого вируса в различных природных зонах Азербайджана.

В период 1967-1976 гг из различных источников (комаров, клещей, грызунов, птиц, больных людей и сельскохозяйственных животных) выделено более 20 штаммов вируса Западного Нила, а вирусологическое обследование лихорадящих больных позволило выявить 5 больных детей лихорадкой Западного Нила.

Случаи заболевания выявлены среди жителей сельских местностей. В результате обследования работников животноводческих ферм Ленкоранского, Бакинского мясокомбината и Кызыл-Агачского заповедника установлена значительная инфицированность их вирусом Западного Нила. Возможно, что это было обусловлено контактом этого контингента населения со спонтанно инфицированными клещами их прокормителями - сельскохозяйственными животными [1, 2, 5, 6, 15, 16, 17].

ВИРУС КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА. В Азербайджане вирус клещевого энцефалита изолирован от клещей *H. turanicus*, собранных с собак в поселке Алят, *H. plumbatum*, снятых с овец и коров, па также *Rh. turanicus*, собранных с зайца-русака в Сабирабадском районе у озера Сарысу.

На территории районов Кура-Араксинской низменности существуют постоянные очаги вируса клещевого энцефалита. Свидетельством этому служит выделение штаммов вируса из клещей и выявление антител в сыворотках крови сельскохозяйственных животных, птиц и людей. Однако, роль этого вируса в патологии людей в условиях Азербайджана не ясна.

ВИРУС КОНГО-КРЫМСКОЙ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ. В Азербайджане вирус ККГЛ выделен от клещей *H. pl. plumbatum*, *Rh. bursa*, *Rh. rossicus*, собранных Сабирабадском, Масаллинском, Джалилабадском и Джульфинском районах и на южных склонах Большого Кавказа в Шекинском и Исмаиллинском районах на территории преобладанием лугостепных биоценозов [3, 9, 10, 18, 19, 20].

ВИРУС БХАНДЖА. В Азербайджане вирус Бханджа выделен из клещей *Rh. bursa* собранных в июне 1972 г в Исмаиллинском районе. Антитела к этому вирусу обнаружены у людей, диких и домашних животных [3].

ВИРУС ДХОРИ. Этот вирус в Азербайджане был выделен от клещей *H. pl. plumbeum*, снятых с коров в Сабирабадском районе [19, 20]

ВИРУС ТЯГИНЯ. Антитела к этому вирусу обнаружены у 37,5-42% жителей и сельскохозяйственных животных Сабирабад-Саатлинского, Ленкоранского и Астаринского районов, что свидетельствует об активной циркуляции вируса в природных условиях

Азербайджана, Возможно, что в нашей стране

этот вирус вызывает гриппоподобные заболевания [2, 5, 6, 7].

ВИРУС КАСПИЙ. Этот новый для науки вирус был изолирован в 1970-1974 гг. от клещей *O. capensis* и серебристой чайки на острове Глиняном Бакинского архипелага [9].

ВИРУС БАКУ. Этот вирус входит в семейство *Reoviridae*, относится к антигенной группе Кемерово. Вирус Баку (ВБ) - новый для науки вирус, впервые выделен в Азербайджане от клещей *O. capensis*, собранных в гнездовые серебристых чаек *L. argentatus*. На острове Глиняном Бакинского архипелага [1, 9].

Позднее десятки штаммов вируса были выделены от клещей и из крови птенцов серебристой чайки. Тем самым было доказано постоянство очага на острове Глиняном. Циркуляция ВБ на территории Азербайджана не ограничивается островным очагом. Он выделен еще из органов фазанят в Эйриджинском фазанарии Бардинского района и от клещей *V. calcaratus*, собранных в Исмаиллинском районе [16].

На основании серологических и вирусологических исследований установлено, что ВБ в основном связан с колониальными гнездовьями речных крачек и серебристых чаек. Вероятно решающим звеном в циркуляции ВБ в природных очагах являются аргасовые клещи *O. capensis* и *O. coniseps*.

Роль ВБ в инфекционной патологии человека и животных пока не ясна. Возможно, ВБ является причинным агентом ежегодно повторяющейся эпизоотии среди птенцов серебристых чаек и крачек на о. Глиняном Бакинского архипелага, а также среди фазанят Эйриджинского фазанария Бардинского района, где от больных птенцов также выделен ВБ.

ВИРУС КЫЗЫЛ-АГАЧ. Этот, также новый для науки вирус, относящийся к роду *Alphavirus*, изолирован в 1969 г. в Азербайджане в Кызыл-Агачском птичьим заповеднике от комаров *C. modestus*. Имеет одностороннюю антигенную связь с вирусом Синдбис [11].

Приведенные данные свидетельствуют о существовании на территории различных ландшафтных зон Азербайджана стойких природных очагов арбовирусов, в поддержании которых принимают участие комары, клещи, птицы, грызуны, дикие и сельскохозяйственные животные.

Очевидно, что существованию и активному функционированию природных очагов указанных выше, а возможно и других арбовирусов способствуют благоприятные климатические условия Азербайджана, богатство и разнообразие флоры и фауны этого региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдамович С.Я. и др., Выделение арбовирусов из групп А и В в Азербайджане. - В кн.: Мат-лы XV научной сессии Института полимиелита и вирус.энцефалитов АМН СССР. М., 1968, в.3. с.185-186;
2. Гайдамович С.Я. и др., Выделение вируса Западного Нила у черных дроздов и поползней в Азербайджане. - В кн.: Трансконтинентальные связи перелетных птиц и их роль в распространении арбовирусов. Новосибирск, 1972, 229 с.;
3. Громашевский В.Л. и др. Арбовирусы в Азербайджане. - В кн.: Экология вирусов. М., 1973, вып.1, с.119-122;

4. Исмаилов А.Ш. и др. Вирусемия у птиц зараженных вирусами Синдбис, Западного Нила, Тягиня и Баку. - В кн., Арбовирусы. М., 1978, вып.3., с.95-99; 5. Исмаилов А.Ш. РНГА с вирусами Баку и Тягиня. - Там же, с.122-124; 6. Исмаилов А.Ш. и др., Обследование населения и сельскохозяйственных животных на наличие антител к вирусам Синдбис, Западного Нила, Баку и Тягиня при помощи РТНГА и РСК. - В кн.: Экология арбовирусов, М., 1980, с.103-108; 7. Исмаилов А.Ш. Индикации вирусов и выявление антител при экспериментальных исследованиях и изучении природных очагов арбовирусов методом РНГА. Автореферат канд. биол.наук. М., 1979; 8. Исмаилов А.Ш. Арбовирусы и арбовирусные инфекции - патология и экология. - Биомедицина, 2008, N.4, с.3-8; 9. Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила. - Вопр. вирусологии, 2000, N.2, с.4-9; 10. Львов Д.К. и др. Выделение из комаров *An. Nugsanus* вируса Тягиня в Кызыл-Агачском заповеднике. - Вопр.мед.вирусологии. М., 1971. ч.2, с.145; 11. Львов Д.К. Выделение нового арбовируса Баку, группа Кемерово из аргасовых клещей в Азербайджане. - Там же, ч.4, с.434-437; 12. Львов Д.К., Лебедев А.Д. Экология арбовирусов. М., 1974; 13. Малецкая О.В. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекциям в южном федеральном округе в 2006 г. - В кн.: Мат-лы VIII Международ. медико-санитар. правила и реализация глобальной стратегии борьбы с инфекционных болезней в государств-участников СНГ. Саратов, 2007, с.74-75; 14. Медицинская вирусология. Под ред.Д.К.Львов. М.; МИА, 2008; 15. Мирзоева Н.М. и др. Выделение арбовируса группы А в Азербайджане. - В кн.: Матер.ХV научной сессии Института полиомелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. М., 1968, с.240-242; 16. Мирзоева Н.М., и др. Выделение вируса Синдбис у желтой цапли в Кызыл-Агачском заповеднике. - В кн: Трансконтиненталь-

ные связи перелетных птиц и их роль в распространении арбовирусов. Новосибирск, 1972, с.229; 17. Мирзоева Н.М., Исмаилов А.Ш. Некоторые данные по выявлению лихорадки Западного Нила в Азербайджане и изучению клинической картины заболевания. - Вопр.мед.вирусологии, М., 1975, с.327; 18. Мирзоева Н.М., Исмаилов А.Ш. О выделение вируса лизорадки Западного Нила от краснохвостых песчанок в Джейранчельской степи Азербайджана. - В кн.: Мат-ды IX симпозиума "Экология вирусов". Душанбе, 1975, с.109-110; 19. Онищенко Г.Г. Прикладные проблемы Конго-Крымской геморрагической лихорадки на юге России и их решения. - Ж. микробиол., 2005, N.4, с.343-38; 20. Сафаров Р.К. и др. Изучение некоторых арбовирусов, циркулирующих на территории Азербайджанской ССР (по данным 1973-1975 гг). - В кн.: Мат-лы X симпозиума "Экология вирусов". Баку, 1976, с. 32.

SUMMARY
Arboviruses in Azerbaijan
A.Ismailov, M.Kasimov

The authors presented information reflected results of serologic and virologic investigation for identification arboviruses in Azerbaijan Republic and discussed some epidemiologic peculiarity of infections caused with arboviruses.

Поступила 21.04.2009

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

Г.М.Мамедов, Н.М.Аскеров, 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 и, в первую очередь, на человека все еще остается одним из наиболее актуальных проблем современной радиобиологии. Это обусловлено тем, что воздействию малых доз ИИ люди подвергаются несравненно чаще, нежели воздействию более высоких доз радиации, а последствия такого воздействия на организм изучены далеко не в полной мере [1, 6].

Как известно, ИИ воздействует на все функциональные системы организма, однако одной из первых на радиационное воздействие реагирует иммунная система. Очевидно, что и низкие дозы ИИ оказывают воздействие и на те элементы иммунной системы, которые отвечают за неспецифическую иммунологически обусловленную резистентность (НИОР), хотя

характер и последствия воздействия таких доз ИИ на НИОР изучены несравненно меньше, чем их воздействие на иммунциты, реализующие антиген-зависимый иммунный ответ. Между тем, именно НИОР обеспечивает организму естественную устойчивость к инфекционным агентам и регулярно возникающим в нем опухолевым клеткам [5].

Учитывая эти обстоятельства, мы поставили перед собой цель исследовать характер влияния низких доз ИИ на показатели, отражающие функциональное состояние НИОР у человека и животных. Данное сообщение содержит основные результаты, полученные нами в процессе экспериментальной оценки проявлений действия таких доз на важнейшие показатели НИОР у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование было осуществлено на белых мышах-самцах поклональной линии SHK с массой тела 18-20 г.

Таблица 1. Результаты определения показателей НИОР через 2 суток после однократного воздействия различных доз ИИ у мышей (n=12)

Показатель НИОР	Интактные мыши	После однократного воздействия ИИ в дозе:			
		0,1 Гр	0,5 Гр	1 Гр	1,5 Гр
НСТ+Н в крови (%)	10,8±1,8	12,6±1,9	10,0±1,7	9,0 ±1,5	6,6 ± 0,7
ЕКК в крови (%)	20,2±2,8	25,0±3,0	18,6±2,6	18,0 ±2,0	16,2 ± 1,5
ИЦА СЦ (%)	31,2±4,6	37,2±4,9	28,0±5,0	24,3 ±5,1	17,0 ± 4,4
АДА в СЦ (нкат)	57,0±10,2	63,5±11,0	50,2±9,8	42,4 ±12,2	28,7 ± 4,8
а-ИФН (пг/мл)	49,6±9,2	50,5±9,0	42,4±8,2	48,4 ±12,2	40,3 ± 8,9
СЦ - спленоциты					

Животных облучали тремя группами (по 12 мышей помещали в коробку из картона размером 30 x 30 x 10 см) и помещали в центр поля облучения гамма-терапевтического аппарата "Рокус-М".

Было осуществлено два наблюдения: в первом из них животных облучали однократно, а во втором наблюдении - животных облучали несколько раз, фракционируя суммарную дозу (СД) на несколько разовых доз (РД).

Иммунологическое исследование осуществляли через 2 суток после их облучения и проводили с соблюдением общепринятых этических принципов экспериментальной работы с животными, включая эутаназию (мышей усыпляли в эксикаторе с эфиром).

Оценку состояния НИОР облученных и интактных животных осуществили, используя традиционный подход - путем исследования *in vitro* образцов периферической крови, ее сыворотки и гомогената селезенки.

Для этого был использован комплекс лабораторных методов, ранее рекомендованных для использования в профилактических наблюдениях и клинко-экспериментальных исследованиях [2].

В их числе были использованы: 1) метод визуально-микроскопического подсчета процентного содержания в крови естественных киллерных клеток (ЕКК), идентифицируемых как "большие гранулосодержащие лимфоциты" в обычных мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе; 2) НСТ-тест - для оценки фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов; последнюю выражали в процентах НСТ-позитивных нейтрофилов в крови; 3) цитотоксический тест с нерадиометрическим (биохимическим) учетом результатов - для оценки цитотоксической активности (ЦА) спленоцитов (СЦ) в отношении аллогенных клеток; 4) иммуноферментный метод на основе коммерческого набора реагентов фирмы Biosource Int., США) - для определения концентрации в сыворотке крови альфа-интерферона (а-ИФН).

Кроме того, в суспензии спленоцитов, полученной при гомогенизации селезенки, определяли удельную активность аденозиндезаминазы (АДА), как биохимический показатель функциональной активности иммуноцитов. Последнюю выражали в нанокаталах.

О состоянии НИОР судили по характеру изменения иммунологических показателей, относительно аналогичных показателей, ранее определенных нами у группы интактных мышей.

Животных вскрывали и с соблюдением стерильности извлекали селезенку и надпочечники и взвешивали их на торсионных весах. Одновременно собирали кровь, объединяя образцы от 3 мышей (из каждой группы) в одну пробу. Гомогенизацию селезенки осуществляли традиционным методом в среде 199, а из полученного гомогената готовили суспензию, содержащую 10 млн спленоцитов в мл.

пензию, содержащую 10 млн спленоцитов в мл.

Математическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью формул вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента для малых выборок. Значение *t* во всех случаях рассчитывали для интервала *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В первом наблюдении, в котором мыши облучались однократно, были сформированы 5 групп мышей, по 12 животных в каждой. 1-я, 2-я, 3-я и 4-я группы мышей были облучены РД, равной 0,1 Гр, 0,5 Гр, 1,0 Гр и 1,5 Гр, соответственно.

Спустя 2 суток после облучения все мыши оставались живыми. Вместе с тем, у части мышей, облученных дозой 1,5 Гр выявились отдельные, хотя и слабо выраженные, проявления острого лучевого поражения, которые выражались в изменении внешнего вида (взъерошенность шерсти), пониженной подвижности и диареи. В то же время, эти проявления не выявились у мышей получивших меньшие дозы ИИ.

У мышей, облученных дозой 1,5 Гр было выявлено снижение массы селезенки и надпочечников, по сравнению с исходными величинами примерно на 20% и 10%. У животных, облученных дозой 1,0 Гр было отмечено менее выраженное снижение массы только селезенки. В то же время, у животных, которые были облучены дозами 0,1 и 0,5 Гр массы этих органов не имели ощутимых отличий от таковых у интактных мышей из контрольной группы.

Далее, с помощью указанного выше комплекса иммунологических методов были определены показатели, отражавшие состояние НИОР облученных животных. Полученные результаты представлены в форме цифровых показателей в таблице 1.

Как видно из этой таблицы, у мышей, подвергнутых облучению в дозе 0,1 Гр было отмечено небольшое повышение всех иммунологических показателей (исключая уровень а-ИФН в крови) примерно на 10-20% от исходного значения.

Хотя это повышение не отличалось статически достоверным характером, мы расценили его указание на стимулирующий характер влияния низкой дозы ИИ на функциональную активность НИОР и проявление радиационного гормезиса [9].

У мышей, подвергшихся облучению в дозе 0,5 Гр все определенные нами показатели НИОР не отличались от таковых у интактных животных. Этот факт мы

расценили как на свидетельство того, что однократное облучение такой дозой ИИ не вызвало заметного изменения определенных нами иммунологических показателей и не оказало существенного депрессивного воздействия на НИОР.

Однократное облучение в дозе 1,0 Гр привело к определенным изменениям некоторых из показателей НИОР. В частности, фагоцитарно-метаболическая активность нейтрофилов снизилась на 17%, цитотоксическая активность спленоцитов - на 22%, а удельная активность АДА в спленоцитах - на 25% от исходных значений этих показателей у интактных животных из контрольной группы.

Однако, поскольку указанные показатели у облученных животных не имели статистически устойчивого отличия от аналогичных показателей у интактных животных при $p < 0,05$, мы заключили, что однократное облучение дозой 1,0 Гр оказало на НИОР лишь слабое депрессивное воздействие.

Отчетливое депрессивное влияние по показателю НИОР оказало однократное облучение лишь дозой 1,5 Гр - оно вызвало статистически достоверное при $p < 0,05$ снижение функциональной активности нейтрофилов (почти на 40%), цитотоксической активности спленоцитов (почти на 46%) и активности АДА в спленоцитах (почти на 50%).

Было отмечено снижение и двух других показателей НИОР - процентного содержания в крови ЕКК и уровня а-ИФН в крови. Однако, изменения этих показателей были не столь выраженными, а их отличие от аналогичных показателей у интактных мышей не имело статистической устойчивости в указанном вероятностном интервале.

Эти результаты показали, что по мере увеличения интенсивности облучения даже в диапазоне низких доз радиационное воздействие может оказывать на НИОР как стимулирующее, так и угнетающее воздействие. Как известно, подобная двойная модальность воздействия ИИ ранее неоднократно документировалась в литературе по отношению к иммуноцитам, обеспечивающим реализацию антиген-зависимой иммунологической реактивности [10, 12].

С другой стороны, оказалось, что в более высокой дозе ИИ вызывало угнетение функциональной активности нейтрофилов и спленоцитов (обладающих цитотоксической активностью против аллогенных клеток). Это означало, что при достаточной интенсивности низкие дозы ИИ могут угнетать оба звена НИОР - и противомикробную резистентность и естественную противоопухолевую резистентность.

Поскольку изменения определенных нами показателей НИОР начали обнаруживаться при облучении животных дозой 1,0 Гр, мы полагали, что по воздействию на определяемые *in vitro* показатели НИОР низкими для мышей могут считаться дозы, меньше 1,0 Гр, что полностью соответствует приводимому в литературе обобщенному определению ранга низких доз, как доз ИИ, воздействие которых не приводит к обнаруживаемому патогенному эффекту [4, 11].

Это позволяет принять за условную "верхнюю границу" диапазона низких доз радиации для мышей дозу, равную 0,5 Гр. Очевидно, что величина этой дозы не менее, чем в 10 раз ниже той критериальной дозы ИИ, по величине которой интегративно оценивается радиочувствительность каждого биологического вида. Последняя, определяемая как доза, однократное действие которой вызывает гибель 50% особей данного биологического вида на протяжении последующих 30-60 дней, для мышей, как известно, составляет около 5,0 Гр [3].

И, наконец, установив факт, что угнетающее влияние ИИ на определенные нами показатели НИОР у мышей начинало проявляться при их однократном облучении в дозе 1,0 Гр, мы поставили перед собой задачу выяснить влияет ли на эти показатели облучение этой же дозой, но фракционируемой на несколько разовых доз. Постановка этой задачи была связана с тем, что важнейшим условием реализации патогенного (в том числе, иммуотропного) действия низких доз ИИ является продолжительность их воздействия на организм.

Для решения этой задачи мы осуществили еще одно наблюдение, посвященное определению характера изменения воздействия низких доз ИИ в зависимости от временного режима облучения.

В указанном наблюдении показатели, отражающие состояние НИОР были определены у мышей трех групп: 1-я группа была облучена РД 0,1 Гр пятикратно с интервалом 1 сутки; 2-я группа - была облучена РД 0,1 Гр десятикратно с интервалом 1 сутки и 3-я группа мышей была облучена РД 0,5 Гр, двукратно с интервалом в 2 суток. Все 3 группы насчитывали по 12 животных в каждой.

Таким образом, 1-я группа мышей получили суммарную дозу (СД) 0,5 Гр, а 2-я и 3-я группы - по 1,0 Гр. Исследование этих мышей провели через сутки после последнего сеанса облучения - к этому моменту животные во всех группах оставались живыми.

Характеризуя полученные при этом результаты, в первую очередь, отметим, что цифровые значения показателей НИОР у мышей, получивших СД 0,5 Гр в 5 сеансов не имели статистически устойчивых отличий у мышей, получивших такую же дозу облучения однократно и, соответственно, от аналогичных показателей у интактных животных.

В то же время у мышей, получивших облучение в СД 1,0 Гр за 2 сеанса (по 0,5 Гр дважды) и у мышей, получивших такую же дозу, но за 10 сеансов (по 0,1 Гр за 10 сеансов) были отмечены некоторые, хотя и незначительно выраженные, отличия не только друг от друга, но и от мышей, облученных дозой 1,0 Гр за один раз, исследованных в первом из наших наблюдений. При этом, указанные отличия касались лишь двух показателей - удельной активности АДА в спленоцитах и ИЦА этих клеток.

И хотя все упомянутые различия не имели статистически устойчивого характера при $p < 0,05$, мы считали их возможным проявлением особенностей

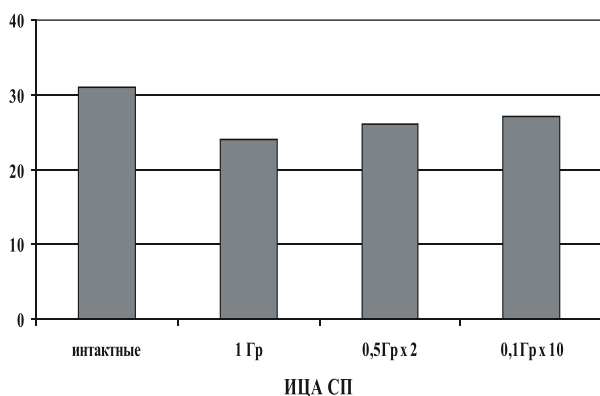


Рис. 1. Изменение индекса ЦА спленцитов у мышей, облученных дозой 1,0 Гр в трех режимах

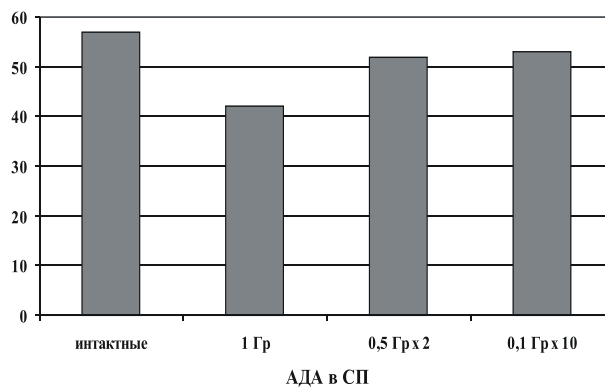


Рис. 2. Изменение активности АДА в спленитах у мышей, облученных дозой 1,0 Гр в трех режимах

биологического действия ИИ, обусловленным различиями во временных режимах облучения этих животных.

Так, более выраженное снижение этих показателей было отмечено у мышей, которые получили СД 1,0 Гр за 2 сеанса облучения, а менее выраженным снижением этих показателей было у мышей, получивших эту же дозу за 10 сеансов облучения. Вместе с тем, снижение указанных показателей у этих двух групп мышей оказались менее выраженными, нежели у мышей, однократно облученных дозой 1,0 Гр. Соотношение этих показателей показано на рисунках 1 и 2.

Иначе говоря, оказалось, что проявления депрессивного действия одной и той же суммарной дозы поглощенного ИИ зависели от режима облучения, причем, она ослаблялась по мере "расщепления" СД во времени.

В этом отношении иммунодепрессивное действие ИИ имело определенное сходство с иммунодепрессивным действием вводимого животным цитостатического препарата циклофосфамид (ЦФ). В специально проведенном нами наблюдении было установлено, что более частое введение низких доз ЦФ вызывало менее выраженное депрессивное воздействие на показатели НИОР, чем однократное введение более высокой суммарной дозы [7].

Мы не имели достаточных оснований для однозначного объяснения причины отмеченного "смягчения" иммунотропного воздействия ИИ при расщеплении суммарной дозы во времени.

Поэтому оставалось полагать, что при "расщеплении" суммарной дозы ИИ во времени, благодаря появлению промежутков между сеансами облучения, расширяются возможности для восстановления ресурсов тех биохимических систем клеток и организма, которые участвуют в процессах связывания и детоксикации свободнорадикальных соединений, образовавшихся в организме под действием ИИ и оказывающих патогенное действие и, в том числе, на клеточные элементы, участвующие в обеспечении НИОР [1, 11].

Из такой трактовки следовало бы то, что при использовании малых доз ИИ скорость радиационного повреждения обеспечивающих НИОР клеток соизмерима со скоростью восстановительных процессов в нем, что приводит к уменьшению биологического действия радиации. С увеличением же дозы ИИ резервы репаративных систем быстро расходуются, что приводит к их функциональной несостоятельности, что в итоге приводит к возрастанию биологического эффекта [8].

Таким образом, резюмируя изложенные выше данные, мы пришли к заключению о том, что однократное облучение мышей дозами до 0,5 Гр не привело к появлению признаков ощутимой депрессии НИОР. С другой стороны, повторяющееся воздействие на организм животных низких доз ИИ (при условии, что они в сумме не превышали 1,0 Гр) также не привело к ощутимым изменениям показателей, отражающих состояние НИОР.

В то же время, поскольку данная закономерность была отмечена лишь на протяжении относительно небольшого промежутка времени (менее месяца) и на ограниченном числе животных, мы не исключали того, что при более продолжительном облучении такими же дозами изменения показателей НИОР могут носить более выраженный характер. Очевидно, что окончательный вывод может быть сделан лишь после подтверждения устойчивого воспроизведения данного эффекта на достаточно большом числе животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутомо И.В., Гребенюк А.Н., Легазы В.И. и др. Основы медицинской радиобиологии. СПб.: Фолиант, 2004;
2. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях./ М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, А.А.Кадырова и др. Методические рекомендации. Баку, 2005, 17 с.;
3. Кудряшов Ю.Б. Основные принципы в радиобиологии. - Радиационная биология. Радиоэкология, 2001, т.41, N.5, с.531-547;
4. Мамедов Г.М. Подходы к количественной оценке "малых" доз ионизирующего излучения, воздействующего на человека. - Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.2, с.145-147;
5. Мамедов Г.М. О механизмах развития депрессии естественной

противоопухолевой резистентности под воздействием проникающей радиации. - Биомедицина, 2008, N.3, с.13-15; 6. Мамедов Г.М. Аспекты изучения "малых" доз радиации как потенциального патогенного фактора для человека. - Биомедицина, 2009, N.1, с.9-15; 7. 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; 8. Мамедов Г.М., Семененко Т.А. Современные взгляды на молекулярно-клеточные механизмы патогенеза дисфункций иммунной системы, обусловленных ионизирующим излучением. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.4, с.3-7; 9. Рождественский Л.М. Концепция биологического действия ионизирующей радиации низкого уровня (анализ проблемы в аспектах пороговости эффектов и радиочувствительности/радиореактивности биоструктур различного уровня организации). - Радиационная биология. Радиоэкология, 1999, т.396 N.1, с.127-144; 10. Яриллин А.А. Основы иммунологии. М. Медицина, 1999, 607 с.; 11. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004, 549 с.; 12. Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. - Exp. Hematology, 2002, v.30, p.513-528.

SUMMARY

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

G.Mamedov, N.Askerov, N.Gamidova

The authors have carried out experiment on mice performed for determination the character of action of "low" doses (LD) of ionizing irradiation (II) to in vitro quantities immunologic parameters reflected condition of non-specific immunologically mediated resistance (NIR).

Results obtained demonstrated that influence of LD of II till 1 Gy did not cause any substantial changes of NIR parameters; only irradiation of mice with 1,5 Gy caused depression functional activity of neutrophils and natural killer cells.

Поступила 29.04.2009

Лекарственные препараты гликазида на рынке Республики Казахстан: сравнительный анализ качества и национальные требования

А.У.Тулегенова, Г.К.Жунусова

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

Государственной программой реформирования здравоохранения Республики Казахстан (РК) предусмотрено создание национального стандарта качества и безопасности лекарственных средств - Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК). С целью гармонизации требований в основу ГФ РК положены принципы Европейской фармакопеи (ЕФ). Для приобретения опыта в разработке национальных подходов к качеству лекарственных средств в 2006 году республика вступила в статус официального наблюдателя Европейской фармакопейной комиссии (г. Страсбург).

В соответствии с методологией разработки монографий ГФ РК на лекарственные препараты [1] обязательным этапом является проведение сравнительного анализа качества и безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в республике. Без результатов такого анализа невозможно последующее установление национальных требований, регламентируемых монографией ГФ РК. Степень жесткости фармакопейных требований определяется особенностями отечественного рынка и зависит от числа торговых на-

именований воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков), широтой варьирования их качества, степенью отличия от качества оригинального препарата, спектром производителей и многими другими факторами. Вполне понятно, что подобным требованиям могут соответствовать далеко не все препараты, присутствующие на рынке. Поэтому выбор фармакопейного уровня требований (уровень допустимости) является ответственным политическим решением со многими неизбежными последствиями для отечественного рынка.

Нами проведен сравнительный анализ качества и безопасности твердых дозированных форм гликазида (таблетки) на основании требований спецификаций производителей, представленных в регистрационных досье, и аналитических нормативных документов (АНД РК). В процессе их оценки рассматривались соответствующие монографии фармакопей, признанных действующими на территории РК, - ЕФ, Британской фармакопеи (БФ), Фармакопеи США (ФСША), Немецкой гомеопатической фармакопеи [2]. Кроме того, приняты во внимание фармакопейные требования к

Таблица 1. Фармакопейные требования к качеству и безопасности субстанции и таблеток гликлазида

Фармакопей	Идентификация	Родственные примеси				Растворение	Количественное определение
		Метод	Допустимое содержание примесей (%)				
			единичная идентифицированная примесь	единичная неидентифицированная примесь	сумма примесей		
Европейская фармакопей (ЕФ)	Субстанция						
	ИКС	ВЭЖХ	примесь F $\leq 0,1$ примесь B $\leq 0,0002$	$\leq 0,1$	$\leq 0,2$ (кроме примесей F и B)	-	Потенциметрическое титрование в неводной среде, 99,0 – 101,0 %
Британская фармакопей (БФ)	Субстанция						
	ИКС	ВЭЖХ	примесь F $\leq 0,1$ примесь B $\leq 0,0002$	$\leq 0,1$	$\leq 0,2$ (кроме примесей F и B)	-	Потенциметрическое титрование в неводной среде, 99,0 – 101,0 %
	Таблетки						
ИКС	ВЭЖХ	примесь F $\leq 0,2$	$\leq 0,2$	$\leq 0,4$ (кроме примеси F)	УФС, прибор «лопастная мешалка», фосфатный буферный раствор с рН 7,4, нормирование в соответствии с требованиями общей статьи	ВЭЖХ, 95,0 – 105,0 %	
Государственная фармакопей Республики Казахстан (ГФ РК)	Субстанция						
	ИКС или УФС+ТСХ	ВЭЖХ	примесь F $\leq 0,1$ примесь B $\leq 0,0002$	$\leq 0,1$ (любая другая примесь)	$\leq 0,2$ (кроме примесей F и B)	-	Потенциметрическое титрование в неводной среде, 99,0 – 101,0 %
	Таблетки						
ВЭЖХ	В соответствии с требованиями стандарта организации	примесь F $\leq 0,2$	$\leq 0,2$ (любая другая примесь)	$\leq 0,4$ (кроме примеси F)	В соответствии с требованиями общей статьи	ВЭЖХ, 92,5 – 107,5 %	

качеству субстанции гликлазида.

Гликлазид относится к перечню лекарственных средств для лечения социально-значимых заболеваний (диабет) в Республике Казахстан. Будучи производным сульфонилмочевини II поколения препарат отличается от аналогов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью. При инсулиннезависимом сахарном диабете гликлазид восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу его секреции. Повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи и введением глюкозы. Понижение уровня глюкозы происходят одновременно со стимуляцией секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса. Препарат повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, таким образом способствуя действию инсулина на мышечную гликогенсинтазу. Это приводит к существенному улучшению возможности контролирования диабета, снижению образования глюкозы в печени и мышцах. Гликлазид обладает также гемоваскулярной активностью, понижает тромбогенные свойства крови (частичное ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов с уменьшением количества маркеров активации тромбоцитов). К другим

свойствам препарата относятся антиоксидантные свойства, проявляющиеся в снижении уровня липидных пероксидов в плазме и возрастании активности эритроцитов.

В настоящее время в Республике Казахстан зарегистрированы субстанции двух производителей, предназначенные для отечественного производства твердых дозированных форм:

– "Shanghai Pharmaceutical Co. Ltd" (Китай), заявитель ТОО "СП Глобал Фарм" (РК);

– "Ningbo Qiling Pharmaceutical & Biochemical Co. Ltd" (Китай), заявитель АО "Химфарм" (РК).

Обе субстанции соответствуют по качеству фармакопейным требованиям (табл. 1), отраженным лишь в гармонизированных монографиях ЕФ и БФ (отсутствуют в ФСША). Спецификации производителей практически идентичны, различие наблюдается лишь в выборе методов для идентификации и определения родственных примесей. Так, подлинность подтверждается в первом случае методом абсорбционной спектрофотометрии в инфракрасной области (ИКС) в соответствии с требованиями БФ, а во втором случае - путем сочетания методов абсорбционной спектрофотометрии в видимой и ультрафиолетовой области (УФС) и тонкослойной хроматографии (ТСХ). Опре-

Таблица 2. Лекарственные препараты гликлазида в форме таблеток, зарегистрированные в Республике Казахстан

№	Торговое наименование	Дозировка (мг)	Производитель	АНД РК
1	Диабетон® MR	30	«Les Laboratoires Servier», Франция	СП РК 42-2842-06
2	Гликлазид	80	ТОО «СП Глобал Фарм», РК	ВФС РК 42-761-05
3	Гликлазид	80	АО «Химфарм», РК	ВФС РК 42-1572-05
4	Реклид®	80	«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд», Индия	СП РК 42-3383-07
5	Глюмикрон®	80	«Santa Pharma Pac Sanayii A.S.», Турция	СП РК 42-1932-04

деление родственных примесей выполняется в первом случае методом ТСХ, а во втором случае - с помощью высокоспецифичного метода жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с фармакопейными требованиями. При этом нормирование примесей (идентифицированных, неидентифицированных и суммы) проводится на одинаковом уровне. Количественное содержание гликлазида в субстанции указанных производителей составляет 99,0-101,0%.

Лекарственной формой гликлазида являются таблетки различной дозировки (30 и 80 мг), зарегистрированные как под международным непатентованным, так и торговыми наименованиями. В Государственный реестр РК внесено 12 позиций таблеток гликлазида, представленных пятью производителями и отличающихся формой выпуска (табл. 2).

Фармакопейные требования к качеству рассматриваемой лекарственной формы гликлазида отражены лишь в монографии БФ (табл. 1). Сравнение требований спецификаций коммерческих препаратов гликлазида показывает заметное различие в их качестве (табл. 3).

Качество таблеток гликлазида определяется следующими основными показателями в БФ и спецификациях производителей:

- "Идентификация";
- "Родственные примеси";
- "Растворение";
- "Количественное определение".

Показатель "Родственные примеси" определяет безопасность лекарственного средства. Остальные перечисленные показатели характеризуют его эффективность. Другой показатель эффективности "Однородность содержания" является обязательным для твердых лекарственных форм с низкой дозой активных веществ (например, менее 25 мг по ЕФ). Так как дозировка рассматриваемых препаратов превышает регламентируемый предел, данный показатель не включается в спецификации качества. Остальные показатели качества ("Однородность массы", "Распадаемость", "Микробиологическая чистота") определяются требованиями общих фармакопейных статей.

Определение основных показателей качества таблеток гликлазида проводится следующими методами

ИКС, УФС, ТСХ, ВЭЖХ и потенциометрического титрования в неводной среде. Рационально использование одного метода одновременно в нескольких целях, например, УФС - для идентификации и определения скорости растворения, а ВЭЖХ - для идентификации, определения родственных соединений и количественного определения активного вещества в таблетках.

Идентификация. Наиболее специфичный метод (ИКС) предложен БФ, хотя в большей степени его применяют не для лекарственных форм, а для идентификации фармацевтических субстанций.

Спецификации производителей включают либо традиционное сочетание доступных методов УФС и ТСХ (№ 2, 3), либо ВЭЖХ (№ 1, 4).

Последний вариант представляется более приемлемым с точки зрения специфичности определения, что согласуется с концепцией качества ЕФ. Применение лишь одного метода ТСХ (№ 5) принято считать недостаточным для подтверждения подлинности активного вещества.

Родственные примеси. В общем случае при испытаниях лекарственных форм содержание примесей контролируется лишь монографией БФ, в ФСША данный показатель отсутствует. Однако последнее обусловлено скорее невозможностью разработки унифицированной методики ввиду различия состава широкого ряда препаратов-генериков и влияния плацебо на хроматографическое разделение. Данное обстоятельство не снимает с производителей требование по контролю родственных примесей в лекарственной форме, методика для которого должна быть разработана с учетом заявленного производителем состава препарата.

В спецификациях производителей таблеток гликлазида для определения родственных примесей использован метод ВЭЖХ, однако регламентированы на его основе различные методики: фармакопейная (БФ) для испытаний препаратов № 1, 2, 3, 5 и оригинальная для препарата № 4.

Нормирование родственных примесей, в основном, проведено согласно фармакопейным требованиям: по содержанию единичной идентифицированной примеси (примесь F), единичной неидентифицированной примеси и сумме примесей (табл. 3). Лишь в

**) Номера препаратов и их производителей соответствуют указанным в таблице.*

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

№	Торговое наименование	Идентификация	Родственные примеси			Растворение	Количественное определение	
			Метод	Допустимое содержание примесей (%)				
				примесь F	единичная неидентифицированная примесь			сумма примесей
1.	Диабетон® MR	ВЭЖХ	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,4	УФС, 17-31 % за 2 ч, 35-55 % за 4 ч, ≥ 85 % за 12 ч	ВЭЖХ, 95,0 – 105,0 %
2.	Гликлазид	УФС+ТСХ	ВЭЖХ	Не контролируется	≤ 0,5	≤ 1,0	УФС, прибор «лопастная мешалка», фосфатный буферный раствор с рН 7,4, ≥ 75 % за 45 мин	Потенциометрическое титрование в неводных растворителях или ВЭЖХ, 92,5 – 107,5 %
3.	Гликлазид	УФС+ТСХ	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,4	УФС, прибор «вращающаяся корзинка», фосфатный буферный раствор с рН 7,4, ≥ 75 % за 45 мин	Потенциометрическое титрование в неводных растворителях, 92,5 – 107,5 %
4.	Реклид®	ВЭЖХ	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,4	УФС, ≥ 75 % за 45 мин	ВЭЖХ, 95,0 – 105,0 %
5.	Глюмикрон®	ТСХ	ВЭЖХ	≤ 0,2	≤ 0,2	≤ 0,4	УФС, прибор «лопастная мешалка», фосфатный буферный раствор с рН 8,0, ≥ 75 % за 45 мин	УФС, 95,0 – 105,0 %

случае препарата № 2 спецификацией не предусмотрен контроль примеси F, что указывает на снижение уровня требований к качеству по данному показателю. Сравнение допустимых пределов содержания примесей в рассматриваемых препаратах демонстрирует идентичные значения по требуемым позициям. Исключение составляет тот же препарат (№ 2), где допустимый предел примесей расширен в 2,5 раза. Таким образом, наименее жесткие требования к показателю безопасности предъявляются в спецификации препарата № 2.

Растворение. Фармакотехнологический показатель регламентирован БФ в соответствии с общей статьей. БФ приводит методику УФС, которая использована без изменений в спецификациях препаратов № 1-4. Производитель препарата № 5 незначительно модифицирует фармакопейную методику, изменяя значение рН среды растворения (фосфатный буферный раствор) с 7,4 до 8,0.

Нормирование скорости растворения в случае препаратов № 2-5 является традиционным, т.е. не менее 75 % активного вещества за 45 мин. Исключение составляет препарат № 1 с модифицированным высвобождением, предусматривающим трехступенчатый контроль спустя определенные интервалы времени (2, 4 и 12 ч).

Количественное определение. В монографии БФ регламентирован метод ВЭЖХ для определения количественного содержания гликлазида в таблетках. Фармакопейные нормы отклонения содержания активного вещества в единице лекарственной формы являются достаточно жесткими, составляя ±5,0 %.

При выборе метода количественного определения предпочтение в большинстве спецификаций отдано ВЭЖХ (препараты № 1, 2 и 4). Характерно, что определение количественного содержания гликлазида и родственных примесей проводится по одной методике в идентичных условиях, что представляется весьма удобным при контроле качества препарата. Метод УФС предложен в спецификации препарата № 5, что является для данных целей также корректным решением. Потенциометрическое титрование в неводных среде, предложенное ЕФ и БФ в качестве приемлемого метода для количественного анализа субстанции, не представляется рациональным для определения активного вещества в лекарственных формах (спецификации препаратов № 2 и 3), так как не способно конкурировать с возможностями физико-химических методов.

Нормы отклонения, идентичные требованиям БФ, регламентированы в спецификациях препаратов № 1, 4 и 5. Лишь в случае препаратов отечественного производства (№ 2 и 3) наблюдается незначительное расширение диапазона содержания гликлазида в таблетках до 92,5 - 107,5 %.

Таким образом, на основании сравнительного анализа требований к качеству твердых дозированных форм гликлазида, зарегистрированных на рынке РК, следует считать наиболее жесткими спецификации препаратов № 1 и 4. Для них характерен оптимальный выбор методов контроля (ВЭЖХ) и жесткое нормирование показателей качества и безопасности. Немаловажно, что идентификация, определение родственных примесей и количественное определение активного

вещества в таблетках проводится по одной методике в идентичных условиях. Наиболее мягкие требования к содержанию родственных примесей предъявляются в спецификации препарата № 2.

Результаты сравнительного анализа позволили установить национальные требования, положенные в основу монографии ГФ РК "Гликлазид, таблетки". Сущность этих требований может быть выражена в следующем:

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

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

- регламентирование допустимого содержания примеси F должно быть не более 0,2 %, любой другой примеси - не более 0,2 %, суммы примесей, кроме примеси F, - не более 0,4 %;

- условия выполнения идентификации и количественного определения должны быть идентичными;

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

- регламентирование норм отклонения количественного содержания гликлазида в таблетках должно быть установлено на уровне $\pm 7,5$ % в соответствии с требованиями общей статьи ГФ РК;

- определение скорости растворения должно выполняться в соответствии с требованиями стандарта организации (методика производителя) без регламентирования допустимых пределов в связи с присут-

ствием на рынке таблеток с модифицированным высвобождением;

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Тулегенова А.У. Концепция введения монографий на лекарственные препараты в Государственную фармакопею Республики Казахстан - Фармация Казахстана, 2008, N.10, с.8-12; 2. "О признании международных фармакопей и классификации лекарственных средств на территории Республики Казахстан". Приказ Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан №21 от 11 февраля 2004 г.

SUMMARY

Medicinal preparations of gliclazide in the market of Kazakhstan Republic: the comparative analysis of quality and national requirements

A.Tulegenova, G.Junusova

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

Поступила 08.05.2009

Эпиднадзор за полиовирусами в постликвидационный период

Ф.М.Мамедли

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

Фундаментальное значение для прекращения циркуляции полиовируса при осуществлении стратегии ликвидации полиомиелита имеют кампании массовой иммунизации, направленные на введение двух доз оральной полиомиелитной вакцины всем детям в возрасте до 5 лет.

В 1995 году были приняты меры к созданию сис-

темы эпиднадзора за случаями острых вялых параличей (ОВП); с января 1996 года начала функционировать новая система регистрации заболеваний.

В Республике Азербайджан в 1996 году под руководством и при содействии Минздрава Азербайджанской Республики и Европейского Регионального Бюро (ЕРБ) ВОЗ была создана Национальная вирусологи-

Таблица 1. Спектр энтеровирусов, циркулирующих и циркулировавших ранее в Республике Азербайджан

Типы энтеровирусов	Годы наблюдения								
	1958-1962			1966-1969			1996-2008		
Полиовирусы (polioviruses) 1,2,3 типов	От больных детей	От здоровых детей	Из сточных вод	От больных детей	От здоровых детей	Из сточных вод	От больных детей	От здоровых детей	Из сточных вод
Coxsackie	P _{1,2,3} (вакц и “дикие”)	P _{1,2,3} (вакц и “дикие”)	Не исследовалось	P _{1,2,3} (вакц и “дикие”)	P _{1,2,3} (вакц и “дикие”)	P _{1,2,3} (вакц и “дикие”)	-	P _{1,2,3} (вакц)	P _{1,2,3} (вакц)
ЕСНО	E ₂₅	E ₈	Не исследовалось	E _{8,25}	E _{1,7,8,24,26}	E _{1,7,8,26}	E _{2,4,11,30}	E _{2,4,11,20}	E _{4,6,7,11,13,20,25,33}
НТЭБ	НТЭБ	НТЭБ	Не исследовалось	НТЭВ	НТЭВ	НТЭВ	НТЭВ	НТЭВ	НТЭВ

Примечание: НТЭВ- нетипизируемые энтеровирусы

ческая лаборатория по полиомиелиту, осуществляющая вирусологическую диагностику полиомиелита.

Начиная с 1990 года уровень заболеваемости полиомиелитом стабильно снижается с полным отсутствием полиомиелита в 1996 году по настоящее время (рис. 1).

Естественно, в поддержании стабильности играет большую роль высокая степень иммунизации по широте охвата иммунизируемого контингента (рис. 2).

В конце 1999 года на нашей планете 30 стран еще оставались эндемичными по полиомиелиту.

В 2002 году Европейский Регион был сертифици-

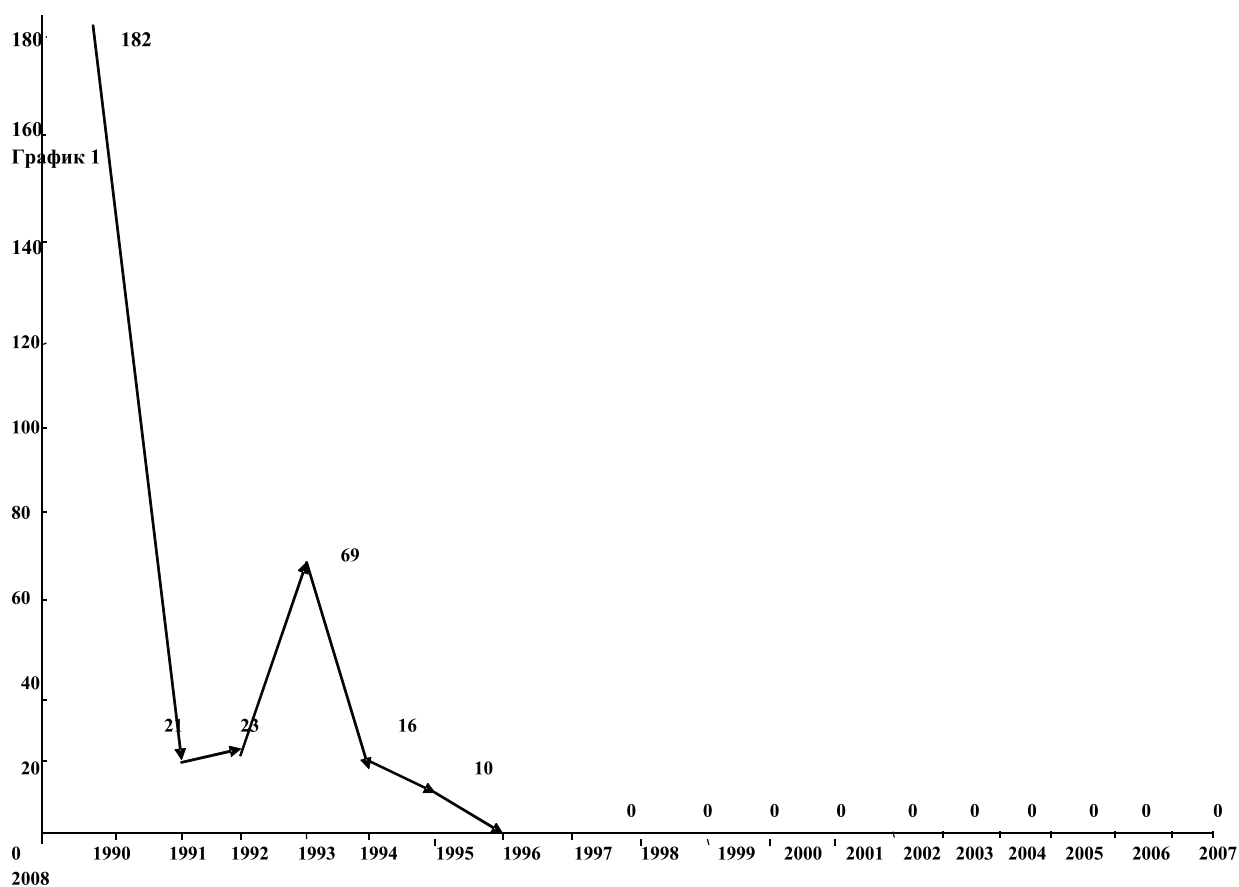


Рис. 1. Динамика заболеваемости полиомиелитом в Азербайджане за период 1990-2006 годы (в абсолютных числах)

рован как регион, свободный от полиомиелита.

В этом же году Республика Азербайджан (входящая в Европейский Регион) также получила сертификат как регион, свободный от полиомиелита.

В настоящее время ведется активная работа для прекращения циркуляции вируса полиомиелита в 10 наиболее пораженных странах, где проблема полиомиелита сохраняет наибольшую актуальность [2].

Учитывая вышеотмеченное эпиднадзор за острыми вялыми параличами (ОВП) является ключевой стратегией для мониторинга прогресса в ликвидации полиомиелита и чувствительным инструментом в выявлении потенциальных случаев полиомиелита и полиовирусной инфекции.

Для обеспечения успеха инициативы по ликвидации полиомиелита важна интенсификация эпиднадзора с тем, чтобы можно было с уверенностью говорить об отсутствии циркуляции полиовирусов в странах, где не регистрируются подтвержденные случаи полиомиелита.

Острый вялый паралич - это сложный клинический синдром, имеющий множество возможных причин развития.

Синдром ОВП охватывает все случаи паралитического полиомиелита и имеет большое значение для общественного здравоохранения, так как он используется для осуществления эпидемиологического надзора за полиомиелитом в контексте Инициативы глобальной ликвидации полиомиелита.

Стандартным методом эпидемиологического надзора за полиовирусами на эндемичных территориях или в странах, которые еще недавно были эндемичными, является выявление больных острыми вялыми параличами (ОВП), которых должно быть не менее одного на 100 тысяч детей в возрасте до 15 лет, с целью взятия у этих больных образцов клинического материала и их исследование.

В целом эпиднадзор включает:

1. Регистрацию всех случаев ОВП, сходных по клинической картине с полиомиелитом.
2. Рутинное тестирование образцов фекалий, слизи из носоглотки и спинномозговой жидкости (СМЖ), направленных в лабораторию для индикации энтеровирусов.
3. Дополнительные методы:
 - а) Исследование сточных вод;
 - б) Исследование групп высокого риска.
4. Секвенирование генома.

Секвенирование генома является мощным средством эпидемиологического надзора, которым располагает Сеть полиомиелитных лабораторий. Секвени-

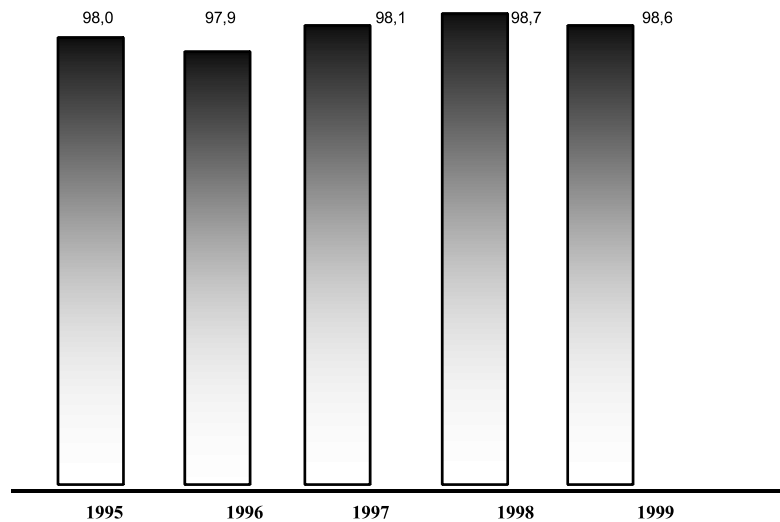


Рис. 2. Охват прививками детского населения Республики Азербайджан после кампаний МЕКАКАР и МЕКАКАР плюс

рование используется для:

1. выявления эпидемиологических связей между случаями полиомиелита с распознаванием "завозных" штаммов полиовирусов;
2. определения местных резервуаров, поддерживающих эндемичность полиомиелита с мониторингом за "дикими" штаммами полиовирусов;
3. характеристики вакцинно-родственных штаммов полиовируса;
4. выявления полиовирусных контаминантов.

Метод секвенирования основан на определении различий в последовательностях оснований выделенных штаммов вируса и сравнительной характеристики их со штаммами, выделенными в различных других случаях во времени и месту для определения эпидемиологических связей.

Информативность и презентативность метода секвенирования объяснима чрезвычайно высокой скоростью эволюции полиовирусной геномной РНК с ежедневной заменой 1-2 нуклеотидов. Поскольку такие мутации осуществляются постепенно, с помощью изучения эволюции генома можно проследить пути передачи вируса. С помощью секвенирования возможен мониторинг за "дикими" штаммами полиовирусов - определение направления его движения и молекулярный анализ выделяемых штаммов после элиминации "диких" штаммов в поствакцинальный период.

Интенсивность дивергенции (расхождения) нуклеотидных последовательностей полиовируса позволяет также определить степень влияния иммунизации на циркуляцию вируса. Количество вариантов, нуклеотидных последовательностей указывает на количество независимых эпидемиологических цепочек, о существовании которых свидетельствуют генетические модификации. Под давлением иммунологического пресса (при массовой иммунизации) по мере сокращения числа циркулирующих самостоятельных линий

вируса выжившие штаммы должны распространяться на более обширные территории, чтобы "найти" восприимчивых детей.

В итоге цепочки становятся слишком "тонкими" (т.е. не обладают эпидемической потенцией) и рвутся. В результате этого самостоятельные линии и генотипы (группы родственных линий) вируса постепенно исчезают. Большинство генотипов, которые существовали 10 лет назад, к настоящему времени уже исчезли [1].

Но следует отметить, что вышеотмеченное возможно при 96% охвате вакцинацией населения.

Следует особо подчеркнуть важность полноты и широты охвата вакцинацией, так как в противном случае, т.е. при неполном охвате среди вакцинированного населения продолжается ограниченная циркуляция возбудителя, в процессе которой вирус испытывает постоянное иммунное давление.

Создается селективный фон для отбора антигенно измененных мутантов. Эволюционную ценность приобретает способность к быстрой антигенной изменчивости, антигенному дрейфу.

К вышеотмеченному, по вопросу селекции вирусов, следует добавить данные по сравнительному анализу выделенных вирусов на протяжении продолжительного периода наблюдения (таблица 1).

Сопоставление спектра энтеровирусов, циркулирующих в человеческой популяции в различные периоды изучения полиомиелитной инфекции в Азербайджане, выявляет факт действительности явления повторения, появления и "исчезновения" тех или иных штаммов энтеровирусов на основе степени интенсивности дивергенции нуклеотидных последовательностей полиовируса.

Большинство генотипов, которые существовали 10-15 лет назад к настоящему времени исчезли - к примеру ЕСНО24 и появились новые - ЕСНО: 13,33, Сох А10 (по материалам Республики Азербайджан).

Следует отметить продолжающуюся циркуляцию ЕСНО25, который в 1968 году вызвал заболевание у 3-х детей с клиническими проявлениями полиомиелита.

Таким образом, исходя из вышеотмеченного, представляется необходимостью регулярный эпиднадзор за циркуляцией энтеровирусов, в том числе, вирусов полиомиелита с целью выявления спектра циркулирующих в человеческой популяции вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Секвенирование генома и эпидемиологический надзор за полиовирусами - Сеть полиомиелитных лабораторий (Ежеквартальный бюллетень), 1999, т. V, вып. 2; 2. Report of the seventh meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis. - Geneva, 2002, WHO/V&B/ 02/ 12, WHO.

SUMMARY

Epidemiological control over acute flaccid paralysis in post liquidation period
F. Mamedlee

By a regular monitoring over circulation of the enteric viruses in the human population for 2 years (2007-2008) a spectrum of circulative viruses with indication of a new for the region Coxsackie virus strain A10 was determined during examination of people ill with acute flaccid paralysis. Circulation of the "wild" polio virus is not determined.

Поступила 14.05.2009

Уровень иммуноглобулинов Е и G в крови и лимфе животных с предварительной инъекцией зиртека

Т.Р.Алиева, С.Д.Алиев

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

За последние десятилетия отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний. По данным ВОЗ, в настоящее время они занимают по распространенности 3-е место, о чем свидетельствуют результаты клинико-эпидемиологических исследований. Многие исследователи прогнозируют дальнейший рост аллергии, что диктует поиск новых путей решения проблемы, в частности, применения современных лекарственных средств.

Исследования показали, что при адаптивной иммунной ответной реакции синтезируются несколько изотипных антител, большую часть которых составля-

ет иммуноглобулин G. Только при атопических заболеваниях и паразитарных инфекциях увеличивается синтез IgE. Причина этого связана с заменой синтеза IgG на IgE при этих реакциях [1, 9]. Также стало известно, что уровень антитела IgG непосредственно, зависит от дозы антигена, поступающего в организм, а максимальная концентрация IgE получается от средних доз антигена, введенного в организм. Выяснено, что роль антитела IgE в аллергических реакциях не ограничивается только развитием клинических проявлений аллергии, оно также обеспечивает возникновение антигельминтного иммунитета при паразитарных

заболеваниях [5, 14].

По некоторым литературным источникам все зрелые В лимфоциты носят на себе IgM и IgD. А формированные виды В лимфоцитов, синтезирующие G, E, A иммуноглобулины возникают в процессе их активации антигенами или "Т" хелперами [6, 8]. В настоящее время в связи с широким распространением аллергических заболеваний, усовершенствование принципов их лечения приобретает важное значение. Аллергические заболевания в основе которых лежит IgE-опосредованная реакция воспаления, имеют общую патогенетическую природу и общие принципы терапии, в которой значительное место занимают антигистаминные препараты. Это обусловлено тем, что гистамин является одним из наиболее важных медиаторов аллергии. Именно с гистамином связаны основные клинические проявления ранней фазы аллергии, такие как отек, гиперемия, бронхоспазм, затруднение носового дыхания. Он вызывает также, усиление проницаемости сосудов и гиперсекрецию слизи, а его не прямое рефлекторное действие приводит к чиханию у больных с аллергическим ринитом [2, 8]. Современная фармакология располагает широким спектром лекарственных средств, позволяющих контролировать аллергический процесс. Среди них особое место занимают антигистаминные препараты. Назначение антигистаминных средств обосновывается патогенетическими механизмами развития заболевания. Селективность блокирующего действия антигистаминных препаратов первого поколения оказывается недостаточной, с чем связаны нежелательные эффекты (негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, зрение, желудочно-кишечный тракт, мочевыводящую и центральную нервную систему) [4, 5]. Благодаря прогрессу фармтехнологий и индустрии в последнее время созданы антигистаминные препараты второго и третьего поколения, которых отличают высокая избирательность к H₁-рецепторам и высокая активность. Антагонисты H₁-рецепторов нового поколения (цетиризин, лоратадин) соответствуют заданным фармацевтическим характеристикам, стабильно блокируют H₁-рецепторы и могут использоваться однократно в сутки, они лишены заметных побочных эффектов [10, 11]. Таким антигистаминным средством, отличающимся незначительными метаболическими изменениями, стал зиртек (цетиризин). Его характеризует хорошая переносимость, отсутствие выраженного седативного эффекта. Весьма значительным свойством зиртека является его способность сдерживать активность различных клеток, вовлеченных в аллергический воспалительный процесс, что тормозит синтез медиаторов воспаления. Он уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов, стабилизирует мембраны тучных клеток [11, 12, 13].

Целью исследования явилось влияние зиртека на уровень иммуноглобулинов E и G у животных с воспроизведенными анафилактическим шоком, феноменами Артюса и Овери.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперименты прово-

дились в 2 сериях; контролем служили исследуемые показатели IgE и IgG кроликов с воспроизведенным анафилактическим шоком, феноменами Артюса и Овери. С этой целью определены IgE и IgG в крови и лимфе 9 кроликов с воспроизведенным анафилактическим шоком, феноменами Артюса и Овери. В I серии опытов эти показатели определены у 9 кроликов с воспроизведенным анафилактическим шоком, а во II серии - у животных с воспроизведенными феноменами Артюса и Овери, которым предварительно в течение 10 дней был введен препарат зиртек.

Для воспроизведения анафилактического шока у кроликов, животные сенсибилизировались подкожным введением 0,1 мл лошадиной сыворотки, а разрешающая доза в объеме 1 мл вводилась в полость сердца. Феномен Артюса получали подкожным введением 1 мл лошадиной сыворотки в лопаточную область кролика через каждые 5 дней в течение 25 дней. После 5-ой или 6-ой инъекции наблюдался некроз в области инъекции сыворотки. Для воспроизведения феномена Овери сенсибилизированному животному введена подкожно разрешающая доза лошадиной сыворотки, а в ушную вену-синька Эванса. При этом область инъекции окрашена в синий цвет.

Необходимая для опыта кровь взята из краевой вены кролика, а лимфа - из грудного лимфатического протока по методу А.А.Корниенко в модификации М.Х.Алиева, В. Г.Мамедова [7]. Для определения уровня IgE и IgG в крови и лимфе применен метод твердого иммуноферментного исследования (ИФА). Эти иммуноглобулины определены с помощью комплекта тест-системы американской фирмы "Farmingen" и полуавтоматического анализатора STAT-FAX-2000 (USA). Препарат зиртек вводили в брюшную полость кроликов в количестве 2,5 мг/кг в течение 10 дней. При статистической обработке полученных данных применены методы описательной статистики, ранговый критерий Уилкоксона-Манна-Уитни [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В результате исследования выяснено, что уровень IgE синтезируемого в В лимфоцитах увеличивается при анафилактическом шоке и уменьшается при феномене Артюса. Зиртек, понижая уровень иммуноглобулинов в крови и лимфе, проявляет антиаллергический и противовоспалительный эффекты. Так, если на стадии сенсибилизации анафилактического шока уровень IgE, повышаясь по сравнению с интактными животными в 3,5 раза равнялся 35,6 мЕ/л, то у животных с предварительной инъекцией зиртека, эта цифра, понижаясь на 2,2 раза составила 22,9 мЕ/л. На стадии анафилактического шока уровень IgE, повышаясь в 14,7 раза по сравнению с интактными животными, составил 151,2 мЕ/л, а у животных с предварительной инъекцией зиртека эта цифра понижалась до 110,3 мЕ/л ($p < 0,001$). У животных с воспроизведенным анафилактическим шоком в эксперименте, уровень IgE, в отличие от IgE, понижается. Так, в период сенсибилизации (7-ой день) уровень IgG повышаясь 1,5 раза по сравнению с интактными животными, стал 8,06 г/л ($p < 0,001$), а у животных с инъекцией зиртека, эта цифра понижалась до 6,0 мЕ/л В период анафилактического шока концентрация IgG повышаясь 1,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с этим показателем у интактных животных, стала 8,5 г/л, а у животных с предварительной инъекцией зиртека в течение 10 дней эта цифра снижалась до 7,0 г/л. Как показывают результаты иссле-

Таблица 1. Показатели уровня IgE и IgG в крови у животных с экспериментальным анафилактическим шоком, феноменами Артюса и Овери

Количество животных n=18	IgE				IgG			
	7-й день сенсibilизации	Период шока 21-й день сенсibilизации	7-й день с предварительной инъекцией зиртека	Период шока с предварительной инъекцией зиртека	7-й день сенсibilизации	Период шока 21-й день сенсibilизации	7-й день с предварительной инъекцией зиртека	Период шока с предварительной инъекцией зиртека
M±m	35,61±0,85	151,17±1,08	22,09±1,38	110,3±6,21	8,06±0,39	4,50±0,43	6±0,17	7,1 ±0,11
min	32	148	18	96	6	3	5,2	6,8
max	39	155	29	131	10	6	6,8	7,5
p <	0,001	0,001	0,001	0,01	0,001	н/д	0,001	н/д
Феномен Артюса								
	IgE				IgG			
	5-й день сенсibilизации	Феномен Артюса 21-й день сенсibilизации	5-й день сенсibilизации с предварительной инъекцией зиртека	Феномен Артюса 25-й день сенсibilизации с предварительной инъекцией зиртека	5-й день сенсibilизации	Феномен Артюса 25-й день сенсibilизации	5-й день с предварительной инъекцией зиртека	Феномен Артюса 25-й день сенсibilизации с предварительной инъекцией зиртека
M±m	17,11±1,12	7,58±0,40	16,56±0,63	12,25±0,92	9,46±0,24	23,13±0,72	7,86±0,99	20,3±1,21
min	12	6	14	10	8,5	20 20	4,5	19
max	22	9	20	17	10,5	26	13,3	28
p <	0,001	0,001	н/д	н/д	0,001	0,001	н/д	н/д
Феномен Овери								
	IgE				IgG			
	день сенсibilизации	Феномен Овери	День сенсibilизации с предварительной инъекцией зиртека	Феномен Овери с предварительной инъекцией зиртека	день сенсibilизации	Феномен Овери	День сенсibilизации с предварительной инъекцией зиртека	Феномен Овери с предварительной инъекцией зиртека
M±m	12,56±0,63	16,09±0,41	10,46±0,40	14,57±0,37	6,86±0,29	9,69±0,92	5,80±0,39	8,00±0,31
min	10	15,6	8,8	13	4,9	6,6	3,9	7
max	16	19	12	16	7,8	13,8	7	9
p <	0,001	0,001	0,05	0,01	0,05	0,001	0,05	н/д
Инттакт								
	IgE		IgG					
M±m	10,26±0,40		5,39±0,53					
min	8		3					
max	12		8					

Примечание: p<0,005 p - достоверный интервал по сравнению с интактной группой

дований под влиянием зиртека уменьшается концентрация как IgE, так и IgG.

При феномене Артюса, относящемся к иммунокомплексным реакциям, уровень IgG в крови и лимфе животных повышался, а IgE, наоборот, снижался. Под влиянием зиртека при феномене Артюса концентрация обоих показателей в крови и лимфе снижалась. Но это понижение было более выражено в уровне IgE. Так, в периоде сенсibilизации уровень IgE, повышаясь по сравнению с интактными животными, стал 19,1 мЕ/л, а у животных с предварительной инъекцией зиртека эта цифра снижалась до 16,5 мЕ/л. При феномене Артюса уровень IgE в крови повышался в 1,3 раза по сравнению с интактными животными,

равнялся 13,8 мЕ/л (p<0,001), а под влиянием зиртека эта цифра понижалась до 10 мЕ/л. Уровень IgG в период сенсibilизации повышаясь в 1,8 раза (p<0,001) по сравнению с интактными животными равнялся 9,5 г/л, а у животных с предварительной инъекцией зиртека снижался до 7,9 г/л (p<0,001). При феномене Артюса уровень IgG повышался до 23,3 г/л, а у животных с предварительной инъекцией зиртека в течение 10 дней, эта цифра равнялась 20,1 г/л (p<0,001).

В период сенсibilизации феномена Овери уровень IgE повышаясь в 1,2 раза по сравнению с интактными животными, равнялась 12,6 мЕ/л, а у животных с инъекцией зиртека эта цифра снижалась до 10,4

мЕ/л ($p < 0,05$). Если у животных с воспроизведенным феноменом Овери уровень IgE, повышаясь в 1,6 раза по сравнению с интактными животными, равнялся 16,90 мЕ/л, то у животных с инъекцией зиртека понижался до 14,5 мЕ/л ($p < 0,01$). Уровень IgG в период сенсибилизации по сравнению с соответствующим показателем у интактных животных повышался до 6,76 г/л ($p < 0,05$), у животных с предварительной инъекцией зиртека эта цифра снизилась до 5,8 г/л. Если при феномене Овери эта цифра равнялась 9,7 г/л ($p < 0,001$), то у животных с предварительной инъекцией зиртека эта цифра снижалась до 7,8 г/л (н/д) (таблица 1).

Изменения этих показателей в лимфе были несколько слабые по сравнению с кровью. Так, в период анафилактического шока уровень IgE и IgG в лимфе были в 11,2 и 1,3 раза выше, чем у интактных животных и составили соответственно 50,17 мЕ/л и 4,03 г/л ($p < 0,01$), после инъекции зиртека они снижались до 40,7 мЕ/л ($p < 0,001$) и 3,4 г/л ($p < 0,05$). При феномене Артюса уровень IgE и IgG повышаясь по сравнению с интактными животными, составили соответственно 6,3 мЕ/л ($p < 0,01$) и 7,07 г/л ($p < 0,001$). После 10-дневной инъекции зиртека эти показатели снизились соответственно до 5,2 мЕ/л ($p < 0,001$) и 6,8 г/л (н/д).

Если при феномене Овери уровень IgE и IgG, повышаясь по сравнению с показателями у интактных животных, составили соответственно 8,5 мЕ/л ($p < 0,01$) 4,6 г/л ($p < 0,001$), то после 10-дневной инъекции эти показатели снижались соответственно до 7,6 мЕ/л (н/д) и 4,0 г/л (н/д).

Таким образом, наши исследования показали, что:

1. При atopических реакциях уровень IgE в крови и лимфе повышается, уровень IgG снижается а при иммунокомплексных реакциях, наоборот, уровень IgE в крови и лимфе снижается, уровень IgG повышается;
2. Хотя под влиянием зиртека уровень как IgE так и IgG в крови и лимфе снижается, это изменение было больше выражено в уровне IgE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.Д. Изменение элементного состава лимфы в условиях патологии и его коррекция: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1992, 320 с.; 2. Гушин И.С. Антигистаминные препараты (пособие для врачей), Москва, 2000, с.55; 3. Додж М., Кината К., Стинсон К., The Cobb Group. Эффективная работа с Excel / Пер с. англ. СПб.: Питер, 2000,

1067 с.; 4. Емельянов А.В. Взаимосвязь atopических заболеваний: бронхиальная астма и аллергический ринит / Сборник трудов 5-го конгресса "Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии", Москва, 2002 т. 1, с.76-91; 5. Зайцева О.В. Антигистаминные препараты в практике педиатра - Педиатрия N.2, 2003, с.56-60; 6. Климович В.Б., Самойлович М.П., Крутецкая И.Ю., Пашкова С.Ф. и др. Моноклональные антитела к подклассам IgG человека: получение и исследование специфичности - Иммунология, 1998, N.2, с.27-29; 7. Корниенко А.А., Куликовский Н.Н., Сорокатый А.Е., Катеризация грудного протока в эксперименте / Актуальные вопросы топографической анатомии и оперативной хирургии. М., 1977, N.1, с.22-26; 8. Свищевская Е.В., Попова И.С., Матушевская Е.В., Коцарева О.Д. и др. Плацебоконтролируемый эффект антигистаминного препарата кларотадин на продукцию ИЛ-13 при atopическом дерматите - Вестник дерматологии и венерологии, 2004, N. 5, с.27-32; 9. Свищевская Е.В., Шевченко М.А., Алексеева Л.Г., Матушевская Е.В. и др. Продукция IgG и цитокинов у больных atopическим дерматитом - Вестник дерматологии и венерологии, 2005, N.1, с.40-45; 10. Харкевич Д.А. Фармакология, Москва, Учебник для вузов, 2008, с.750; 11. Cirillo L., Vizzaccaro A., Tosca MA., Milanese M. et al. Prevalence and treatment of allergic rhinitis in Italian conscript - Eur Ann Allergy Clin Immunol., 2003, j3 5:204-7; 12. Cruch MK. H1- antihistamines and inflammation - Clin Exp Allergy, 2001, 31:1341-3; 13. Conboyellis K. Management of seasonal allergic rhinitis: comparative efficacy of the newer-generation prescription antihistamines - J. Am. Acad. Nurse Pract., 2005, 17 (8): 295-301; 14. Curran MP, Scott LJ, Perry CM Cetirizine: a review of its use in allergic disorders - Drugs, 2004, 64 (5): 523-61.

SUMMARY

The level of the IgE and IgG in the zirtek injected experimental animals with the anaphylactic shock

T.Aliyeva, S.Aliyev

The aim of investigation was been to study the level of the IgE and IgG in the zirtek injected experimental animals with the anaphylactic shock, Arthus and Overy phenomena by means of immunofluorescent analyses.

The following results were obtained: 1) The levels of the IgE and IgG in blood and lymph of the zirtek injected experimental animals with the anaphylactic shock, Arthus and Overy phenomena have been decreased. 2) The level of the IgE has been decreased in the animals with the anaphylactic shock and Overy phenomenon, but the level of the IgG in the animals with the Arthus phenomenon. 3) In the both cases have been observed weak changes in lymph than blood.

Поступила 16.05.2009

Лимфатический дренаж сердца и свертываемость лимфы при односторонней окклюзии мочеточника

В.А.Азизов, А.Я.Мамедзаде

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Известно, что основными причинами смерти больных, страдающих терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), осложненной ишемической болезнью сердца (ИБС), являются внезапная коронарная смерть и инфаркт миокарда [2, 4, 6, 12, 13]. Более того, одна треть неотложных госпитализаций больных с ХПН связана с сердечно-сосудистыми осложнениями [3, 5, 7, 8, 14, 15] и смертность диализных больных при этих нарушениях составляет 40-48% [14, 16, 17]. Все это свидетельствует о необходимости изучения наиболее тонких механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХПН и разработки адекватных методов терапии. В то же время, в литературе имеются сведения о том, что лимфатическая система играет важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца [10, 11]. Резорбированные в лимфатическую систему токсичные продукты и биологически активные вещества из очага ишемического поражения способствуют активации внутрисосудистого свертывания с последующими отложениями фибриновых масс и закупоркой лимфокапилляров. При этом сначала закупориваются лимфатические капилляры, находящиеся вокруг очага поражения, а затем процесс распространяется и по мере увеличения срока наблюдения охватывает все сердце [10, 11]. Все это, в конечном итоге, способствуя накоплению токсичных продуктов и биологически активных веществ в интерстиции, приводит к расширению зоны поражения, отрицательно влияя на сократительную способность кардиомиоцитов. Однако, роль лимфатической системы в патогенезе ХПН неизучено вообще, а возможности лимфотропной терапии в лечении и предупреждении сердечнососудистых осложнений у больных ХПН в частности. Все это способствовало проведению настоящего исследования, целью которого явилось изучение состояния свертываемости лимфы и лимфатического дренажа тканей, в частности сердца при односторонней окклюзии мочеточника у кроликов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Опыты проводились на 34 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 односторонней окклюзии мочеточника воспроизводили лигированием мочеточника прямо у ворот одной из почек. Лимфу для анализов брали из дренированного грудного протока по методу А.А. Корниенко с соавт. [9] в модификации М.Х. Алиева и В.К. Мамедова [1]. Все животные разделили на 2 группы, по 17 живот-*

ным каждой. Животным первой - группы после моделирования односторонней окклюзии мочеточника исследовали состояние свертываемости лимфы и скорости лимфооттока (СЛО) из дренированного грудного протока, а животным второй группы исследовали состояние лимфатического дренажа сердца по методу Feola с модификацией А.А. Кедика [8]. СЛО определяли по объему лимфы оттекающей из грудного протока в единицу времени. Анализы проводили в исходном состоянии, а также на 1, 7, 15, 30, 45, 60 и 75 дней после моделирования односторонней окклюзии мочеточника. О состоянии свертываемости 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), продукты деградации фибриногена (ПДФ), активность антитромбина-III (АТ-III) и фибринолитической активности (ФА). Изученные показатели свертываемости крови и лимфы определяли на полуавтоматическом коагулометре "Хумаклот-Дуо" (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы "Хуман" (Германия) и "Коагулотест" (Россия). 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проведенные исследования показали, что односторонняя окклюзия мочеточника приводило к весьма выраженным изменениям изученных показателей свертывания, антисвертывания и фибринолиза (САФ) лимфы. Как видно из таблицы 1, начиная с первой недели исследования, заметно активизировалось внутрисосудистое свертывание лимфы. Это выражалось весьма значительным укорочением АЧТВ и ПВ, до 77,0% и 88,8% от соответствующего исходного показателя ($p < 0,01$). По мере увеличения срока исследования (15-30 суток исследования) внутрисосудистая активация свертывания лимфы усугублялась и в лимфе появились РКМФ и ПДФ, на фоне активации АТ-III и ФА. Начиная с 30-суток исследования в лимфе регистрировалась обратная волна сдвигов, уже 45 сутки некоторые показатели САФ лимфы (КВ, АЧТВ и АТ-III) нормализовались, а ПВ наоборот, удлинялось и превышало исходный уровень на 33,8% ($p < 0,001$). Через 2 месяца исследования в лимфе появились явные признаки гипокоагуляции, превышали соответствующие исходные величины АЧТВ, ПВ и ТВ, соответственно на 21,8%, 22,6% и 16,8% ($p < 0,01- 0,001$), а концентрация фибриногена снижалась до 88,0% от исходного ($p < 0,01$) на фоне ин-

Таблица 1. Динамика изменений показателей САФ лимфы при односторонней окклюзии мочеточника (M±n)

Показат.	Исход	Сроки после окклюзии мочеточника, в сутках					
		7	15	30	45	60	75
n	3	4	3	3	3	3	3
КВ (сек.)	74,4±2,7	68,1±2,2	47,6±3,6 ***	50,3±3,1 ***	68,7±3,1 *	77,2±4,9	94,2±4,4 ***
КфВ (сек.)	87,5±2,0	79,0±2,1	59,0±3,5 **	67,0±2,8 **	63,1±2,2 ***	81,2±3,6	104,6±2,4 **
АЧТВ (сек.)	51,4±1,6	39,6±2,5 ***	36,4±1,5 ***	43,9±2,7 **	53,6±3,6	62,6±3,9 **	72,8±3,7 ***
ПИ (сек.)	34,9±1,5	31,0±1,8	27,0±1,7 **	23,0±0,9 ***	46,7±2,6 **	42,8±1,1 ***	56,4±2,9 ***
ТВ (сек.)	27,4±1,5	26,0±1,7	19,7±1,6 **	23,0±1,8 *	20,6±0,6 **	32,0±1,7 *	34,0±1,4 **
КцФ (сек.)	2,5±0,07	2,3±0,03	2,2±0,08 *	2,1±0,05 **	2,0±0,03 ***	2,2±0,06 **	2,0±0,07 ***
АТ-III (сек.)	109,8±2,8	116,7±3,3	121,6±3,9 *	128,0±4,7 **	118,6±3,3 *	120,8±4,8 **	118,0±5,9 *
ФА (сек.)	22,1±0,5	24,7±1,6	28,7±1,9 **	33,0±1,8 **	33,7±2,6 **	32,8±1,1 ***	35,8±2,9 ***
РКМФ (+-)	-	-	-	+	+	+	+
ПДФ (+-)	-	-	-	-	+	+	+

Примечание: Звездочкой отмечены достоверные различия показателей, одна звездочка - $p < 0,05$; две - $p < 0,01$; три - $p < 0,001$

тенсивной накоплении в лимфе РКМФ и ПДФ. В этот период исследования весьма выражено активизировалась и фибринолитическая система - ФА лимфы увеличивалась до 148% от исходного ($p < 0,001$). Все изученные показатели САФ лимфы и в последующем периоде исследования свидетельствовали об усугублении гипокоагуляционных сдвигов на фоне интенсивного образования РКМФ и ПДФ. Таким образом, результаты исследования САФ лимфы показали, что одностороннее окклюзия мочеточника у кроликов приводит к активации внутрисосудистого свертывания лимфы, которая на 30 сутки исследования сопровождалась с образованием РКМФ и ПДФ.

У 17 кроликов после односторонней окклюзии мочеточника исследовали состояние лимфатического дренажа сердце. Результаты исследования показали, что в течение первой недели после окклюзии мочеточника выведение лимфотропного красителя из сердечной мышцы заметно усиливалось. При этом сократились времени, как первого, так и второго этапов выведения лимфотропного красителя из сердечной мышцы

до 81,3% и до 67,5% от соответствующих исходных показателей ($p < 0,001$). Однако в течение последующих 30 дней скорость выведение красителя из сердца замедлялась - время выведение, как первого, как и второго этапов увеличивалось до 137,5% и до 126,5%, соответственно ($p < 0,001$). Такая динамика времени у первого этапа сохранялась до 60 дней исследования

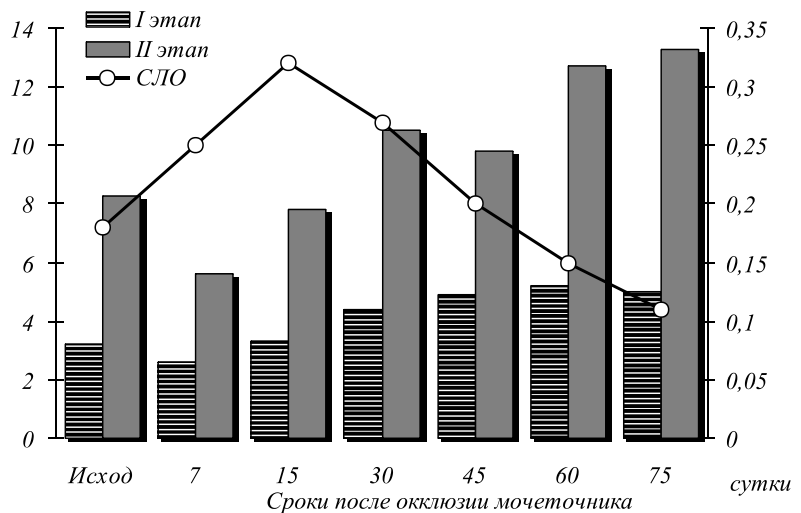


Рис. Динамика лимфатического дренажа сердце при односторонней окклюзии мочеточника у кроликов

По оси ординат - изучаемые показатели лимфатического дренажа сердце (I и II этапы выведения лимфотропного красителя из сердце) и СЛО из грудного протока (исход - 100%); по оси абсцисс - периоды исследования (7, 15, 30, 45, 60 и 75 сутки)

(оно возрастало до 162,5% от исходного), а время второго этапа выведение через 45 дней исследования незначительно уменьшалось (по сравнению с предыдущим периодом исследования) и было больше всего на 18,1% от нормы ($p < 0,05$), а затем до конца исследования оно также неуклонно возрастало ($p < 0,001$). Первый этап выведения красителя через 60 дней исследования возрастало до 162,5%, а в 75 сутки исследования незначительно (до 156,0%) уменьшалось ($p < 0,001$). Результаты исследования СЛО из грудного протока также показали, что моделирование односторонней окклюзии мочеточника приводит к фазным изменениям лимфатического дренажа тканей. Так, в течение 15 дней СЛО из грудного протока возрастала до своего максимального значения, превышала исходный уровень на 77,8% ($p < 0,001$), а затем наблюдалась постепенное ее замедление и к концу 60 дней - до 83,3%, а к концу 75 дней - до 61,1% от исходного ($p < 0,01-0,001$). При этом скорость оттока лимфы из дренированного грудного протока уменьшалась до 65-60% от исходного ($p < 0,001$). Таким образом результаты наших исследований показали, что СЛО из грудного протока в начале наблюдение (в течение 45 дней) заметно возрастала, а затем постепенно уменьшалась и до конца исследования даже ниже уровня, наблюдаемого в исходном состоянии ($p < 0,001$). Если сравнивать эти данные с данными, полученными при исследовании лимфатического дренажа сердца (рисунок) выясняется, что между динамиками этих сдвигов существует некоторое отличие. То есть, как если обратная волна сдвигов у лимфатического дренажа сердца возникает через 30 дней исследования, она весьма заметно начинает угнетаться, а в СЛО из грудного протока такой сдвиг наблюдается только к концу двух месяцев исследования, она начинает падать, даже ниже исходного уровня. Все это свидетельствует о возникновении в лимфе диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Таким образом, сопоставляя результаты наших исследований с литературными данными [18] можно заключить, что лимфатическая система играет важную роль как в патогенезе ХПН, так и в патогенезе КВН транспортируя токсичных азот содержащих шлаков в кровь. Однако с внутрисосудистой активацией свертываемости лимфы возникает угроза закупорка лимфатических капилляров фибриновыми нитями и угнетения лимфатического дренажа тканей, о чем свидетельствует результаты настоящего исследования. А, возникновения такого рода нарушения в жизненно важных органах, в частности сердца, таит в себе опасность накопления токсичных продуктов азот содержащих метаболитов в интерстиции со всеми вытекающими отсюда последствиями. Все это указывает о важной роли лимфатической системы в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ХПН и свидетельствует о целесообразности учета лимфатической системы при построении лечебно-профилактических мероприятий сердечнососудистых осложнений у больных ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Х., Мамедов В.К. Способ получения лимфы в хроническом эксперименте. Удостоверение на рационализаторское предложение №264, от 10 мая 1990 года, 6 с.;
2. Белялов Ф.И. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической почечной недостаточности (обзор) - Клиническая медицина 2004;10:8-12;
3. Власова Елизавета Александровна. Особенности системы гемостаза при хронической почечной недостаточности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Москва, 2008, 21 с.;
4. Волгина Г.В., Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности - Нефрология и диализ, 2000, т.2, N.1-2, с. 37-49;
5. Ермоленко В.М., Хроническая почечная недостаточность/ под. ред. И.Е. Тареевой, 2-е изд. и доп., М.: Медицина, 2000, с.596-657;
6. Кускова Ю.В. Особенности структурно-функционального состояния миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, СПб.: Б.и., 2003. 19 с.;
7. Казанцева Л.А. Структурно-функциональные показатели сердца, дисфункция эндотелия у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, и реципиентов почечного трансплантата. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Екатеринбург, 2007;
8. Кедик А.А. Стимуляция дренажной функции лимфатической системы сердца при острой очаговой ишемии миокарда. Автореферат канд. дис., М., 1984, 20 с.;
9. Корниенко А.А., Куликовский Н.Н., Сорокатый А.Е. Категоризация грудного протока в эксперименте. В кн.: Актуальные вопросы топограф. анатомии и оперативной хирургии. М., 1977, вып.1, с.22-26;
10. Кутырина И. М., Руденко Т. Е., Швецов М. Ю., Кушнин В. В. Факторы риска сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности - Тер. архив, 2006, №5, с.49-52;
11. Лакин Г.В. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990, 352 с.;
12. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. М. Медицина, 1986, 253с.;
13. Мамедов Я.Д. Инфаркт миокарда. Лимфатическая система сердца. Патогенезология и патогенетические основы лечения. М. Медицина, 1989, 220 с.;
14. Смирнов А., Козлов В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе - Нефрология, 1998, N.5(2), с.68-76;
15. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбоев Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечнососудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности - Нефрология и диализ, 2003, т.5, N.1, с.62-75;
16. Aronow W.S. et al. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function. - Am J Card, 2000, 86: 1142-1143;
17. Agirbasli M., Weintraub W.S., Chang G.L., et al. Outcome of coronary revascularization in patients on renal dialysis. - Am J Card, 2000, 86: 395-399;
18. Aviles R.J., Askari A.T., Lindahl B. et al. Troponin T Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes, with or without Renal Dysfunction. - NEJM, 2002, 346: 2047-2052;
19. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. - Kidney Int., 1999, 56: 324-332;
20. Mammadov J.D., Aliyev M.Kh. Lymph stimulation as the method of therapy of postresuscitation heart insufficiency. XY Annual Scient. Sessions Internat. Society for heart Research. American Section, 1993, p.200.

SUMMARY

Lymphatic drainage of heart and coagulability of the lymph at unilateral occlusion of the ureter at rabbits

V. Azizov, A. Mammadzade

It is known, that principal causes of death of patients, suffering terminal chronic nephritic insufficiency (CNI), the complicated ischemic illness heart (IIIH), the sudden coronary death and myocardium heart attack are. However a role of lymphatic system in pathogenesis IIIH at patients CNI are not investigated.

Results of research have shown, that modelling unilateral occlusion of the ureter leads to intravascular activation of coagulability of a lymph at rabbits. On-measure increase in term of research intravascular lymph curlings were intensified and have appeared SCMF and DPF against oppression of a lymphatic drainage heart and reduction SLO from a chest channel. All it slows down deducing of toxic products of a metabolism from fabrics, in particular from heart and creates favorable conditions for occurrence cardiovascular complications at CNI.

Поступила 21.05.2009

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Изучение патогенеза фактора генетического тромбогенного риска у беременных с тромбозом

Ш.К.Шахбазов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Осложнение беременности тромбозом и вообще, основу современной концепции венозных тромбозов составляет генетический тромбогенный фактор с высокой частотой встречаемости данного заболевания.

В патогенезе тромбозов особое место занимает предрасположенность организма, обусловленная генетической недостаточностью системы гемостаза - феномен тромбофилии. Исследования последних лет указывают на ведущую роль молекулярных механизмов в формировании тромбофилических состояний, что в большей степени обусловлено удачными данными, полученными при изучении генетической предрасположенности к данному заболеванию [2, 5].

За последние 10 лет, исследование мутаций генов, отвечающих за контроль II и V факторов системы свертывания крови, определение генетической предрасположенности к развитию венозных тромбозов, способствовало повышению интереса к этой проблеме [1, 4, 5, 6].

В ходе эпидемиологических исследований в различных популяциях была выявлена неравномерная степень влияния генетических и приобретенных факторов на патогенез венозных тромбозов [2].

Таким образом, исследование новых методов в изучении патогенетических механизмов генетической

предрасположенности представляется как продолжение существующей концепции полигенного характера венозных тромбозов. Основу этой концепции составляют несколько генетических аномалий, которые самостоятельно или синергически воздействуют на заболеваемость тромбозами.

Исследования, проведенные среди беременных, осложненных тромбозами и разделенных на 3 группы выявили генетические тромбогенные факторы F-V-L, F-II-20210, MTHFR аномалии и их более высокую частоту распространения среди здоровых беременных.

Условно обследованные беременные были разделены на группы с варикозным расширением (I группа), тромбозом глубоких вен нижних конечностей (II группа) и варикозным расширением и острым тромбозом нижних конечностей (III группа), при этом ставилось целью исследование в зависимости от локализации тромбоза частоты генетических аномалий.

Результаты исследований показали примерно равномерное распространение этой генетической аномалии среди разных групп. По этой причине, эти группы исследуемых были объединены в 2 группы и представлены в таблице в форме 2 группы - беременности отягощенные тромбозом и беременности у здо-

Таблица. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генетических факторов риска среди беременных, отягощенные тромбозом и здоровых беременных

Генетический тромбогенный фактор	Аллел	Частота встречаемости аллелия		P	Генотип	Частота встречаемости генотипа		P
		Th	Sh			Th	Sh	
F-V-L 169 G/A	1691 G	0,826	0,961	< 0,001	1691 (G/G)	68,6	92,1	< 0,001
	1691 A	0,173	0,039		1691 (G/A)	28,1	7,9	
					1691 (A/A)	3,3	0	
F-II-20210 20210 G/A	20210 G	0,960	0,987	< 0,001	20210 (G/G)	92,1	97,4	< 0,001
	20210 A	0,040	0,013		20210 (G/A)	7,9	2,6	
					20210 (A/A)	0	0	
MTHFR 677 Ж/Т	677 J	0,721	0,731	> 0,05	677 (J/J)	50,5	51,3	> 0,05
	677 T	0,279	0,269		677 (J/T)	43,2	43,4	
					677 (T/T)	6,3	5,3	

Примечание: Th – тромбозные беременные, Sh – здоровые беременные

ровых женщин, со сравнительной характеристикой частоты встречаемости аллелей и генотипов тромбогенных аномалий.

Анализ данных, представленных в таблице материалов показывает, что сравнение показателей среди тромбозных и нормальных беременных статистически значительно различается между частотой встречаемости Аллеля гена, контролирующего V фактор свертываемости и генетическом (PL 0,001), по мутации F-V-L у беременных с гетерозиготным тромбозным положением по сравнению с беременными из группы контроля частота встречаемости наблюдается в 3,5 раза больше. По аллелю F-V-L тромбозные случаи встречаются с частотой 3,3% и по этому аллелю гомозиготные случаи среди здоровых беременных не обнаружены.

F-II 20210 тромбогенный ген в гетерозиготном наследовании среди тромбозных беременных встречается 23/303 (7,9%), а среди здоровых беременных обнаружен 2/76 (2,6%) случаях, и это, равнозначно увеличению риска развития венозных тромбозов более чем в 2 раза. Таким образом, у беременных отягощенных тромбозом гетерозиготное наследование аллелей F-V-L и F-II 20210 в совокупности составляет 123/303 (40,59%) и этот показатель больше аналогичного, обнаруженного в группе контроля-8,76 (10,52%) в 3,86 раза.

Полученные данные схожи с данными исследований, проведенных среди различных популяций жителей европейских стран и позволяют отметить значительную роль генов, контролирующую роль факторов II и V системы свертывания крови в развитии венозных тромбозов.

В осложнениях тромбозов беременных, в то же время в этиопатогенезе акушерских осложнений нас-

ледственные и приобретенные тромбогенные аномалии играют роль перманентного фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев М.И., Воротьев Г.С., Козлова Т.В. и др. Гипергомоцистемия как причина рецидивирующего тромбоза глубоких вен нижних конечностей. - Ж. Тромбоз, гемостаз и реология, 2001, N.2(6), с.43-44;
2. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю. и др. Распространенность мутации в генах фактора V (G1691A), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолат редуктазы среди беременных Московской популяции (G677T) и их связь с патогенезом. - Ж. Тромбоз, гемостаз и реология, 2001, N.1, с.5-10;
3. Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом. - Ж. Акушерство и гинекология, 2006, N.4, с.15-18;
4. Avcu F., Akar E., Demirkilinch U. et al. The role protrombotic mutation in patients with burger disease. - Thromb. Res., 2000, v.100, p.143-147;
5. Courd J., Horellou M., Samama M. Inherited thrombophilias and gestational venous thrombometabolism. - Sem. Thromb. Haemost., 2003, v.29, p.131-141;
6. Dzaforov T.A., Rustamov R. Sh. Rapid simultaneous serving of whole blood for factor V Leiden and for G20210A prothrombin variant by multiplex polymerase chain reaction with Hind III. - J. Molecular Biology, 2000, v.34, p.418-419.

SUMMARY

Studying of pathogenesis of the genetical thrombogenic risk factor at pregnant women Sh.Shakhbazov

The author presented results of studying of pathogenesis of the genetical thrombogenic risk factor at pregnant women.

The study was performed on 3 groups of pregnant women with thrombosis. It has been confirmed the important role of genes, regulating of coagulating system's factors II and V in pathogenesis of venous thrombosis.

Поступила 22.04.2009

Кишечный иерсиниоз как природноочаговое заболевание

Р.А.Ахмедов, М.С.Касимов, Ф.У.Мамедзаде,
А.Н.Талыбзаде, Н.М.Устун

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

Вопрос о сапрофитическом существовании патогенных микроорганизмов имеет давнюю историю (М.Петенкофер, В.А.Башенин, 1936; В.И.Терских, 1958). По структуре паразитарных систем, предложенной в классификации В.Н.Беклемишевым (1970) и дополненной для факультативных паразитов Литвин В.Ю. (1982, 1983) и Сомовым Г.Л., Литвин В.К. (1988), характерна полузамкнутая паразитарная система, где имеется два типа циркуляции: паразитарная и сапрофитическая. Компенсаторные и дублирующие механизмы, обеспечивающие устойчивость паразитарной системы многообразны, сложны и взаимосвязаны.

Новое понимание механизма развития эпизоотического процесса предложил Беляков В.Д. (1980). В соответствии с классическими канонами эпидемиологии естественной средой обитания паразита считался лишь организм теплокровного животного, а внешняя среда и членистоногие как "факторы передачи" возбудителя. В действительности же, внешняя среда и членистоногие для паразитов также являются средой обитания, жизненный цикл в которой соответствует одному из элементов в сложном процессе саморегуляции. Поэтому возбудители зоонозов, второй средой обитания (помимо теплокровных животных) для которых является внешняя среда, относятся к факультативным паразитам или полупаразитам. В период полупаразитической фазы в организме теплокровного происходит интенсивное накопление возбудителя, что обеспечивает высокий уровень численности популяции, а длительное сохранение паразита во внешней среде и поддержание жизнедеятельности за счет сапрофитической фазы питания помогает его расселению в организме новых теплокровных животных.

Значение новой эпидемиологической концепции состоит в том, что она устраняет длительно существовавшую методологическую непоследовательность причин развития эпидемического процесса, позволяет выдвинуть иные методы борьбы с инфекциями и различные мероприятия по профилактике заболеваний.

В последние годы накоплен материал о наличии у представителей рода *Yersinia*, в частности *Y. enterocolitica*, психрофильных свойств, имеющих большое эпидемиологическое и патогенетическое значение [4, 5, 6]. Эти свойства позволяют, наряду с организмом теплокровных животных, размножаться во внешней среде с ее относительно низкой температурой. Исходя из предпосылки, что все патогенные микроорганизмы произошли от сапрофитов, то при встречах с организмом теплокровных животных, в результате мутации и

отбора, приобрели патогенные свойства и способность вызывать инфекционный процесс. При этом они не утратили сапрофитические свойства, что позволяет их относить к полупаразитам, жизненный цикл которых состоит в непрерывном переходе из сапрофитического состояния во внешней среде, в паразитическое - при проникновении в организм теплокровного и реверсия к сапрофитизму, при попадании вновь во внешнюю среду. Инфекции, вызываемые ими, носят название сапрозоонозов.

Эта циркуляция в природе обеспечивает его сохранение как биологического вида.

Так как нет объективных критериев, позволяющих четко определить значимость паразитического и сапрофитического образа жизни, возникают частые разногласия в терминологии, отнести ли эти микроорганизмы к факультативным или случайным паразитам.

Исследования, проведенные в Сахалинской области Подболотов К.В., Сурков В.С. (1984), позволили выявить возбудителя кишечного иерсиниоза у 15 видов млекопитающих, что дает

основание считать круг носителей в естественных биоценозах широким и механизм его циркуляции сложным. Авторы считают, что наряду с синантропизмом, возбудителю кишечного иерсиниоза характерен феномен природной очаговости, о чем свидетельствует факт выделения его от диких грызунов в большом количестве, чем от синантропов.

За период с 1980 по 2006 гг. Азербайджанской противочумной станцией и ее отделениями, при нашем участии, было исследовано более 80 тыс. млекопитающих, относящихся к 21 виду отряда грызунов Rodentia, 2 видам отряда насекомоядных Insectivora, 2 видам отряда хищных - Carnivora, 1 вид к отряду рукокрылых Chiroptera, а также различные виды эктопаразитов [1, 2, 3]. От 13 видов грызунов, 1 вида отряда насекомоядных, 1 вида отряда хищных и 1 вида эктопаразитов были изолированы микроорганизмы, относящиеся к роду *Yersinia*. Из вышеуказанного видно, что круг носителей возбудителя кишечного иерсиниоза в естественных биоценозах весьма широк. Так, для грызунов обитающих в "дикой" природе число выделенных культур на 1000 исследованных особей составлял для кустарниковых полевков - 71,4, лесных мышей - 27,4, лесных сонь - 22,3, в то время как для синантропных грызунов они составили: для черных крыс - 19,6, домовых мышей - 6,5, серых крыс - 6,3. Возбудитель изолировали в смывах почвы с овощей

(картофель) - 6 штаммов.

Проведенные нами исследования подтверждают позицию вышеупомянутых авторов, что наряду с синантропизмом, возбудителю кишечного иерсиниоза характерен феномен природной очаговости, о чем свидетельствуют данные о преимущественном выделении возбудителя от диких грызунов.

Важное значение в сохранении и поддержании природной очаговости играют низкая температура и повышенная влажность, в пользу чего свидетельствует частое обнаружение возбудителя у обитателей лесных, предгорных и горных участков.

Синантропные очаги носят характер микроочагов, где основным носителем является серая крыса. Ей принадлежит ведущая роль в транспортировке возбудителя из природных очагов в жилые постройки и, наоборот, в выносе из антропогенных очагов в окружающие естественные ландшафты.

На основании полученных нами данных, а также приведенных литературных сведений, мы полагаем, что кишечный иерсиниоз относится к сапрозоонозам с двумя типами циркуляции возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Р.Л., Агаев Г.М., Джабраилов Д.Д. и соавт. О выделении возбудителя кишечного иерсиниоза от грызунов в Азер-

байджане. - Актуальные вопросы мед. паразитологии и тропической медицины: Сб. науч. тр. НИИ мед. паразитологии и троп. Медицины, Баку, 1983, вып. 3; 2. Ахмедов Р.А., Ахундов М.Ф., Мамедов С.Д., Медведева Э. О выделении *Yersinia enterocolitica* в Ленкорань-Астаринской зоне и горах Талыша. - Проблема инфекционных заболеваний на современном этапе, Баку, 1988; 3. Ахмедов Р.А., Джафаров А.Д. О выделении возбудителя кишечного иерсиниоза в горах Большого Кавказа в Азербайджане. - Проблема инфекционных заболеваний на современном этапе, Баку, 1988; 4. Сомов Г.П. Изучение эпидемиологии дальневосточной скарлатиноподобно лихорадки (ДСЛ) в Приморском Крае. Зараженность овощей, корнеплодов и солений псевдотуберкулезными микробами. - Микробиология, 1975, 10, 34-38; 5. Сомов Г.П. Психрофильные свойства псевдотуберкулезного микроба и их значение в эпидемическом процессе при ДСЛ. - ЖМЭИ, 1980, с.31; 6. Сомов Г.П. Психрофильность возбудителей некоторых зоонозных инфекций и ее эпидемиологическое и патогенетическое значение. - В кн.: 2 Всесоюз. конфер. по природноочаговым болезням, М., 1984, с.157-159.

SUMMARY

Intestinal yersinioses as a natural-focied disease

R.Akhmedov, M.Kasimov, F.Mamedzadeh, A.Talibzadeh, N.Ustun

In the brief communication the authors presented results of their investigations of some specificities of spreading of intestinal yersinioses.

Поступила 28.04.2009

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 20-ТИ ЛЕТИЮ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: ИТОГИ ИЗУЧЕНИЯ ЗА 20 ЛЕТ

В январе 2009 г исполнилось 20 лет со времени первой идентификации генома вирусного агента, вскоре признанного возбудителем одной из самых распространенных этиологических форм посттрансфузионного гепатита, ранее известного как гепатит "ни А, ни В", а с 1989 г называемого вирусным гепатитом С (ГС).

События, предшествовавшие и, так или иначе, способствовавшие этому открытию, как и отдельные этапы, которые знаменовали поэтапное решение задач, которые к нему привели подробно описаны в научном очерке, опубликованном 5 лет назад [Биомедицина, 2004, N.1]. В настоящем очерке мы лишь попытаемся кратко охарактеризовать те достижения науки и их практическое применение, которые стали возможными благодаря открытию, сделанному два десятилетия назад.

В первую очередь, отметим, что разработанный и использованный при идентификации вируса ГС (ВГС) комплекс молекулярно-генетических приемов и амплификационная технология оказались весьма ценными в методологическом отношении и вскоре были с успехом использованы при расшифровке этиологии других вирусных гепатитов и позволили открыть вирус гепатита G и идентифицировать гепатотропные вирусы SEN и TTV.

Вместе с тем, на протяжении всего последующего двадцатилетнего периода в центре внимания специалистов оставался именно сам ВГС и различные аспекты вызываемой им инфекции. Поэтому ниже мы попытаемся в общей форме с позиций сегодняшнего дня охарактеризовать важнейшие успехи, достигнутые за минувшие годы в различных областях изучения ВГС и гепатита С.

БИОЛОГИЯ ВИРУСА. Сегодня ВГС может считаться детально изученным и охарактеризованным в молекулярно-генетическом и таксономическом отношении. Установлено, что геном ВГС представлен одноцепочечной позитивной РНК, построенной из 9400 нуклеотидов и включает 2 группы структурных генов (С и Е) и 4 группы неструктурных генов (NS). Идентифицировано большинство вирусных белков и, в том числе, четыре фермента - полимераза (NS5), хеликаза (NS3) и две протеазы NS2 и NS3).

Выявились и важнейшие особенности генома

ВГС. Во-первых, это чрезвычайно высокая гетерогенность: идентифицировано около 100 субтипов ВГС, РНК которых отличается более чем на 25% своей длины, а также множество генетических вариантов ("квазивидов"), у которых нуклеотидный состав отличается менее, чем на 15%. Определены 6 основных генотипов и определены регионы мира, в которых циркулируют эти генотипы. Во-вторых, это очень быстрая изменчивость - даже у одного пациента одновременно может выявляться до нескольких миллионов квазивидов ВГС. Постоянная смена антигенов ВГС объясняет его "ускользание" из под иммунного надзора организма - появление новых антигенных вариантов ВГС постоянно опережает выработку нейтрализующих антител, что возможно лежит в основе длительного, иногда и пожизненного носительства ВГС.

И, наконец, была доказана относительность облигатной гепатотропности ВГС и наличие у него отчетливых иммунотропных (лимфотропных) свойств. Так, установлено, что ВГС способен проникать в В-лимфоциты и моноциты посредством специфического рецептора, отсутствующего в Т-лимфоцитах и тромбоцитах. Однако в гранулоцитах ВГС, скорее всего, проникает путем эндоцитоза.

ВГС может репродуцироваться в костномозговых клетках, лимфоцитах и клетках нелимфоидного генеза. Вероятно, что часть клеток крови принимает участие в транспортировке ВГС в организме и переносе его в печень. Между тем, репродукция ВГС в иммунных клетках приводит к их дисфункции, что позволяет объяснить нередкое развитие при гепатите С иммунологических и гематологических расстройств.

В то же время, основным местом его репродукции является печень. Репродукция ВГС в гепатоцитах начинается на ранних стадиях инфекции, скорее всего, уже в первые дни после инфицирования. Вирусная РНК выявляется в печени уже на первой неделе заражения в цитоплазме большинства гепатоцитов.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА. К настоящему времени в целом ряде стран налажено промышленное производство различных коммерческих тест-систем для выявления как антител к ВГС, так и антигена этого вируса на основе иммуноферментного и иммунохемоллюминисцентного методов. Будучи основаны на использовании моноклональных антител и

рекомбинантных антигенов ВГС, эти серологические тест-системы отличаются высокими специфичностью и чувствительностью, а их практически повсеместное применение привело к тому, что первичная лабораторная диагностика инфекции, вызванной ВГС стала поистине общедоступной.

Именно благодаря широкому использованию этих методов, позволивших выявлять субклинические формы ВГС-инфекции, уже в самом начале 90-х гг прошлого века выяснилось, что эта инфекция, неожиданно для многих, отличается глобальным распространением и регистрируется на всех континентах.

Разработаны и широко используются методы молекулярной диагностики, позволяющие выявлять в крови и образцах печеночной ткани (и других биологических объектах) вирусную РНК. Для воспроизведения этих методов создано прецизионное оборудование и, в том числе, автоматизированные системы, основанные на использовании технологий амплификаций РНК в режиме реального времени, значительно повысившие производительность диагностических тестов.

Эти методы, основанные на принципе обратнотранскриптазной полимеразной цепной реакции и других высокотехнологичных способах амплификации фрагментов вирусной РНК, сегодня позволяют эффективно детектировать минимальные концентрации нуклеиновой кислоты ВГС в крови. Более того, использование этих же технологий и широкого ассортимента на рынке препаратов праймеров, определение генотипной принадлежности ВГС уже стало рутинной методикой.

И, наконец, создаются и внедряются в практику методы диагностики ВГС-инфекции, основанные на применении биологических чипов, благодаря которым диагностика ВГС-инфекции в техническом отношении значительно упростилась.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.

Доказано, что инфицирование ведет к развитию острого ГС, который чаще всего, протекает в безжелтушной форме. Острый ГС протекает сравнительно легко, напоминая легкие формы гепатита В.

Желтушная форма возникает чаще всего при переливании крови, когда в организм поступает сразу большое количество ВГС. Но даже в этих случаях она протекает менее выражено. Период от момента заражения до появления первых симптомов заболевания может составлять до 7 недель, однако если ВГС попал в большом количестве при переливании крови, это время может сокращаться до 20 дней.

Установлено, что, по меньшей мере 50%, а возможно 80-90% инфицированных не имеют отчетливой острой фазы болезни, прежде чем инфекция становится хронически персистирующей.

Острая фаза не сопровождается выраженной клинической симптоматикой. Желтуха отмечается у 10-15% заболевших. Степень повышения уровня активности аминотрансфераз и билирубина в крови также не столь велики. Поэтому большинство больных оста-

ются с нераспознанным диагнозом.

Острый ГС дальше может развиваться по трем вариантам: а) выздоровление, которое происходит примерно у 25-30% больных по прошествии 6-8 месяцев; б) превращение инфицированного в вирусоносителя (то есть человек сам не болеет, но служит источником заражения других людей) и в) развитие хронического ГС (ХГС), регистрируемое примерно у 60-70% переболевших острым гепатитом.

Хронический гепатит - это основная форма вирусного ГС, причем, это не осложнение, а именно форма, хотя причины, почему происходит именно так, еще до конца не выяснены.

Для ГС характерен низкий уровень виремии, который не обеспечивает интенсивную стимуляцию иммунного ответа. Кроме того, генетические факторы организма (антигены HLA 1 класса) ослабляют презентацию вирусспецифических белков на поверхности инфицированных гепатоцитов, что также способствует формированию малоинтенсивного иммунного ответа. Установлено, что интервал от инфицирования до появления антител к ВГС составляет от 2 до 32 недель, а в крови реконвалесцентов острого ГС, могут сохраняться более 5 лет.

При ХГС биохимические показатели остаются нормальными или изменяются незначительно (белоксинтетическая функция практически не изменяется вплоть до развития цирроза печени). В этот период, продолжительностью до 30 лет, пациенты, чаще всего не считают себя больными (отсюда образное название ГС - "ласковый убийца").

Высказано мнение о том, что иммунологически опосредованное повреждение печени при ГС выражено больше, чем при гепатите В, что, вероятнее всего, обусловлено не только цитотоксическим действием лимфоцитов на вируспродуцирующие гепатоциты, но дополнительно развитием перекрестной аутоиммунной реакции из-за большого сходства протеинов ВГС и белков печеночных клеток.

Выяснилось, что при ГС часто наблюдаются парадоксальные ситуации, когда ставится диагноз ХГС, а клинических, а порой и лабораторных данных нет. Благодаря знанию этой отличительной особенности инфекции, стало возможным правильно определить состояние конкретного больного и оценить лабораторные данные, предусмотреть перспективы развития инфекции, индивидуально и своевременно подобрать необходимую адекватную терапию и избежать категорических поспешных прогнозов в отношении фатальности исходов ХГС.

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ. Хотя первые попытки этиотропной терапии больных ХГС препаратами интерферонов были предприняты еще до идентификации ВГС, научные основы противовирусного лечения были заложены лишь в начале 90-х гг XX в.

В 1997 г была разработана стратегия комбинированного лечения ХГС, основанная на сочетанном применении препаратов рекомбинантных альфа-интерферонов с рибавирином. К этому времени было ус-

тановлено, что хотя клинические проявления и характер течения ХГС мало зависят от генотипной принадлежности вызвавшего заболевание ВГС, больные ХГС, вызванным 1-м и 4-м генотипами менее успешно лечатся, нежели больные ХГС, вызванным другими генотипами вируса.

С 1999 г начался современный этап развития этиотропной терапии этого заболевания, связанный с появлением пегилированных препаратов альфа-интерферонов. Эти успехи позволили существенно изменить прежние представления о невозможности излечения этого заболевания.

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИИ. За годы изучения клинических аспектов ВГС-инфекции выяснилось, что почти у половины лиц с хронической ВГС-инфекцией развитие группы заболеваний и синдромов, не имеющих прямого отношения к поражению печени и объединенных под общим названием "внепеченочных проявлений" этой инфекции. Среди них описан ряд разнородных соматических заболеваний и синдромов, на первый взгляд не связанных с этой инфекцией и характеризующихся поражением органов, относящихся ко всем функциональным системам организма, включая, нервную систему.

Кроме того, было доказано существование прямой взаимосвязи между хронической инфекцией, вызванной ВГС и первичным гепатоцеллюлярным раком печени и продемонстрировано, что ведущую роль в возникновении этой опухоли имеет не онкогенные потенции ВГС, а хроническое иммунообусловленное воспаление, на фоне которого происходит ряд эпигенетических процессов, способствующих малигнизации гепатоцитов.

И, наконец, выяснилось, что эта инфекция имеет прямое отношение к возникновению некоторых разновидностей лимфом, что связывается с реализацией упоминавшихся выше иммуотропных свойств этого вируса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА. Благодаря широкому использованию высокочувствительных методов лабораторной диагностики к настоящему времени удалось детально изучить эпидемиологию ГС.

Детально исследованы пути передачи ВГС и оценено эпидемиологическое значение каждого из них.

Были также определены важнейшие группы населения с высоким риском инфицирования ВГС и выяснены особенности циркуляции этого вируса в каждой из этих групп.

За минувшие годы получены обширные данные, отражающие особенности распространения ВГС-инфекции во многих регионах мира и выделены несколько типов территорий, характеризующихся различной степенью эндемичности. Более того, были заложены основы молекулярной эпидемиологии этой инфекции в мировом масштабе.

Анализ данных о распространении ВГС-инфекции позволил экспертам ВОЗ вынести заключение (2004) о том, что в мире живет не менее 250 млн человек с текущей ВГС-инфекцией, а от отдаленных последствий ХГС (от цирроза и рака печени) ежегодно умирают приблизительно 10 млн человек.

По прогнозам ВОЗ в последующие 10-20 лет ХГС станет основной проблемой национальных органов здравоохранения, так как ожидается, что в результате повсеместного распространения ГС на 60% увеличится количество больных циррозом печени, на 60% - больных гепатоцеллюлярным раком печени и в 2 раза - смертность от заболеваний печени.

Уже несколько лет ведутся интенсивные работы по созданию вакцины против ГС и уже созданы образцы экспериментальных препаратов, которые ныне проходят клинические испытания. Однако, сегодня точно указать время окончания этих работ достаточно трудно, поскольку протективный иммунитет к ГС отличается нестойкостью и штаммовой специфичностью.

Трудности создания эффективной вакцины связаны и с тем, что механизмы иммунной защиты все еще до конца не исследованы, а экспериментальная модель инфекции на животных, полностью пригодная для исследований по вакцине пока отсутствуют.

Итак, в области изучения ГС за минувшие 20 лет достигнуты действительно немалые успехи. Однако, всестороннее и углубленное изучение ГС продолжается и можно надеяться, что следующие десятилетия ознаменуются еще большими успехами в этой области.

*А.Э.Дадашева
Республиканский центр по борьбе
со СПИД, г.Баку*