

СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 1, 2007 год

Обзоры

М.К.Мамедов

3 Системное действие злокачественной опухоли на организм как основа патогенеза онкологических заболеваний

Оригинальные статьи

Ф.И.Джафаров, А.С.Худавердиев

11 О сравнительном участии ангиотензина - II и III в системных механизмах развития алкоголизма

Ф.Р.Исрафилбейли

14 Биохимическая и морфологическая оценка функции плаценты у беременных с перенашиванием

Э.Т.Ахмедов

18 Роль глюкозамин-сульфата в патогенетическом лечении артрозов с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава

А.Б.Исаев

20 Особенности изменений кардиомиоцитов крыс разного возрастного периода при хронической перегрузке

Е.Н.Малыгин, Т.Г.Тенчурина

23 Влияние изменений продукции ангиогенных факторов роста и экспрессии их рецепторов на осложненное заживление ран после маммопластики

Ф.Х.Саидова, Ф.А.Султанова

25 Генетический анализ аутомно-диаллельной модели ПЭЗ в семьях больных азербайджанской национальности

Г.А.Курбанов

28 Клинико-иммунологические проявления локально-инфекционно-воспалительных заболеваний у детей грудного возраста на фоне дисбактериоза и при присоединении острых респираторно-вирусных инфекций

Краткие сообщения

А.Б.Исмаилова, Э.М.Ахундова, Э.Э.Расулов, Э.М.Расулов

31 Уровни трансаминаз в сыворотке крови у лиц с мутантными PIZ и PIS фенотипами альфа-1-антитрипсина

Б.М.Гусейнов

32 Микроанатомические особенности желез трахеи и главных бронхов новорожденных детей при частичной атрезии трахеи

Н.А.Гамидова, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева,

Х.Ф.Ахмедбейли, М.К.Мамедов

34 Сопряженность изменений показателей иммунобиохимического гомеостаза у больных субклинически протекающим циррозом печени

Э.Н.Мамедбеков, Г.М.Бекирзаде, Н.Р.Рзаева, М.К.Мамедов

36 Биохимические показатели функционального состояния печени у больных туберкулезом легких, инфицированных вирусами трансфузионных гепатитов

История биомедицины

38 К тридцатилетию открытия вируса гепатита D

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal
No 1, 2007

Reviews

M.Mamedov

3 Systemic action of the malignant tumor to host organism as a basis of the natural history of oncologic diseases

Original articles

A.Jafarov, A.Khudaverdiyev

11 About comparative participation of angiotensin-II and III in mechanisms of alcoholism development

F.Israfilbeyli

14 Biochemical and morphologic estimation of placenta function at prolong pregnancy

E.Akhmedov

18 The role of glucosamine sulfates in the pathogenetics treatment of arthrosis with internal derangement of the temporomandibular joint

A.Isayev

20 The changes peculiarity of rats' cardiomyosites from different age group during the chronic physical load

E.Maliygin, T.Tentchurina

23 Influence of changing of angiogenic growth factors production and its receptors expression to complicated wound reparation after surgical plastics of the breast

F.Saidova, F.Sultanova

25 Genetic analysis of autosomal - diallel model of multinodular eutiroid goiter in azeri patients of azeri families

G.Kurbanov

28 Clinical and immunologic manifestations of local infectious-inflammatory diseases at breast-fed children with dysbacteriosis and added acute respiratorial viral infections

Brief communications

A.Ismayilova, E.Akhundova, E.Rasulov, E.Rasulov

31 Levels of transferases in patients with mutant PIZ and PIS phenotypes of alpha-1-antitrypsin

B.Huseynov

32 Microanatomical particularities of tracheal and bronchial glands of newborns during partial atresia

N.Hamidova, A.Kadyrova, A.Guliyva, Kh.Akhmedbeyliy, M.Mamedov

34 Connected changing of immunobiochemical homeostasis parameters at patients with subclinic liver cirrhosis

E.Mamedbekov, G.Bekirzade, N.Rzayeva, M.Mamedov

36 Biochemical indexes of liver function at lung tuberculosis patients infected by transfusion hepatitis viruses

History of biomedicine

38 To 30-th anniversary of hepatitis D virus identification

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Системное действие злокачественной опухоли на организм как основа патогенез онкологических заболеваний

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г. Баку

Онкологические заболевания - это группа патологических процессов, в основе которых лежат возникновение, формирование, рост и распространение злокачественных опухолей (ЗО) или же прогрессирующее системное поражение кроветворной системы (при лейкозах), сопровождающиеся нарастающим, прямым или опосредованным, дезинтегрирующим действием как на организм в целом, так и на важнейшие системы его жизнеобеспечения. Они отличаются от многих других заболеваний не только особой тяжестью и низким уровнем курабельности, но и необычайной полиморфностью клинических проявлений [4, 25].

Такое многообразие клинических проявлений и вариантов течения этих заболеваний предопределяется, прежде всего, многообразием гистологических форм ЗО, широким диапазоном колебаний их биологических свойств и, в частности, их гетерогенностью по степени дифференцировки, скорости роста и скорости метастазирования, чувствительности к терапевтическим воздействиям и многочисленным вариантам анатомического расположения ЗО [6, 7].

Кроме того, полиморфизм клинических проявлений и, соответственно, мультивариантность возможных клинко-патофизиологических "сценариев" развития онкологических заболеваний, во многом, обусловлен особенностями пре- и интраморбидного состояния организма пациентов, которое, в итоге, определяется не только его реактивностью, но и наличием у него сопутствующей (предшествовавшей появлению ЗО или присоединившейся позднее) патологии [24, 27].

Патогенетическое значение сопутствующей патологии состоит в том, что она может, с одной стороны, индуцировать гомеостатические сдвиги, способные влиять на интенсивность роста ЗО и темпы ее метастазирования, а с другой стороны, инициировать развитие клинических проявлений, несвойственных конкретным онкологическим заболеваниям (патоморфоз) и, в том числе, становиться причиной развития тяжелых осложнений, ухудшающих состояние больных, снижающих адаптационно-защитный потенциал организма пациента, в итоге, негативно влияя на клиническое течение, а порой, и на отдаленный прогноз этих заболеваний [1, 23].

И, наконец, в реальных условиях, в патогенети-

ческие особенности развития онкологических заболеваний и, соответственно, их течение у конкретных больных определенный вклад вносят побочные эффекты противоопухолевого лечения, которое получает пациент [6, 30].

Практически все методы каузальной терапии онкологических заболеваний, помимо лечебного воздействия, неизбежно, оказывают на организм более или менее выраженное побочное влияние, которое во всех случаях является негативным для организма больного. В основе последнего могут лежать: а) расстройства метаболического гомеостаза и, связанные с ними, нарушения функции жизненно важных органов и систем; б) дополнительные нагрузки на биохимические системы, осуществляющие детоксикацию ксенобиотиков (при химиотерапии) и инактивацию образующихся свободно-радикальных соединений (при лучевом лечении и химиотерапии); в) супрессивное влияние на иммунную систему и усугубление депрессии иммунологической реактивности, имеющейся у большинства онкологических больных.

Очевидно, что в подобной ситуации большинство функциональных систем организма, как и организм, в целом, оказываются под двойным "ударом": в итоге, клиницист будет иметь дело с полиморфной клинической картиной, отражающей имеющийся у больного комплекс гомеостатических нарушений с весьма сложным патогенезом [4, 28].

Рассматривая важнейшие причины исключительного многообразия клинических проявлений онкологических заболеваний, не следует упускать из виду и возможность суммации и потенцирования эффектов, непосредственно индуцированных ЗО с последствиями морфофункциональных сдвигов, обусловленных как сопутствующей патологией, так и побочным действием химиотерапии или лучевого лечения [9, 29].

Вместе с тем, необходимо особо подчеркнуть, что несмотря на участие в формировании клинической картины онкологических заболеваний упомянутых факторов, не имеющих прямой связи с ЗО, основой патогенеза онкологических заболеваний во всех случаях является политропное патогенное воздействие ЗО на организм. И именно оно вносит решающий "вклад" в формирование той полиморфной кли-

нической картины онкологического заболевания.

Патогенное действие ЗО складывается из двух важнейших компонентов: локального действия ЗО и системного действия ЗО. Основные клинико-патогенетические варианты проявления действия ЗО на организм представлены в таблице 1.

Локальное действие ЗО на организм связано с нарушением структуры и, соответственно, функций органов и тканей, в которых развивается ЗО или которые непосредственно соседствуют с ЗО. Оказывающая локальное действие ЗО выступает как классический дезинтегратор структурной организации тканей и органов. При этом, разнообразие клинических проявлений такого действия ЗО (и ее метастазов), обусловлено особенностями ее расположения и быстротой ее местного распространения.

В отличие от доброкачественных опухолей, которые также способны оказывать определенное местное воздействие, отличающиеся быстрым и инвазивным ростом ЗО оказывают несравненно более выраженное местное воздействие в виде локальных деструкции и/или компрессии, вызывая морфо-функциональные нарушения, порой, несовместимые с жизнью больного.

Системное действие ЗО (СД) - собирательный термин, отражающий способность ЗО оказывать как на организм в целом, так и его отдельные функциональные системы негативное дистантное действие, проявляющееся в виде разнообразных общих (не локальных) расстройств гомеостаза. Важнейшая особенность СД состоит в том, что ЗО способна в непосредственно ею не затронутых тканях и органах, а позднее - во всем организме, индуцировать развитие глубоких морфо-функциональных изменений.

Не затрагивая истории формирования представлений о СД ЗО, основы которых были заложены О.Варбургом более 80 лет назад, отметим лишь то, что современная "конкурентно-токсическая" концепция СД ЗО, разработанная в конце 60-х гг. XX в., трактует его как результат реализации двух групп факторов, определяющих воздействие ЗО на организм: "метаболически-дезинтегративного" и "секреторно-экскреторного".

В основе первого механизма лежат количественные особенности метаболизма в клетках ЗО - интенсивная неупорядоченная пролиферация опухолевых

клеток (ОК) сопровождается поглощением ими огромных количеств энергетических субстратов и пластического материала, что становится причиной их жесткой конкуренции с нормальными клетками за ассимиляцию этих веществ и, в итоге, приводит к развитию каскадно прогрессирующей дезинтеграции метаболизма.

Второй механизм связан со способностью ОК продуцировать разнообразные биологически и физиологически активные вещества и, в том числе, такие, которые, сами по себе, или будучи в избыточных концентрациях, оказывают мультикомпонентное негативное воздействие на многие функциональные системы организма.

Назвав основные механизмы реализации СД ЗО на организм, следует остановиться на некоторых деталях каждого из них.

1. Воздействие ЗО на метаболизм сводится к тому, что ЗО является своеобразной "ловушкой" питательных веществ - интенсивный рост ЗО требует ее адекватного энергетического и пластического обеспечения. Это достигается путем активации энергоизвлекающих катаболических процессов и утилизации всех энергетических ресурсов организма, что, в итоге, приводит к их истощению и прогрессирующим нарушениям метаболического гомеостаза. При этом, развитие метаболических нарушений можно разделить на 3 основных этапа: 1) расстройство углеводного обмена, 2) включение компенсаторных механизмов энергообеспечения и 3) расстройства жирового и белкового обмена. Эти этапы отражены в таблице 2.

Считается, что важнейшим биохимическим механизмом, "запускающим" процесс прогрессирующей дезинтеграции обмена веществ, является сдвиг в метаболизме углеводов [19, 25].

Интенсивная пролиферация клеток ЗО сопровождается ускоренным синтезом нуклеиновых кислот и биосинтезом белка. Это требует больших энергозатрат и усиленного расхода макроэнергетических соединений типа АТФ и ГТФ, которые синтезируются за счет катаболизма глюкозы - основного экзогенного источника энергии. Поэтому ЗО в сотни раз интенсивнее нормальных тканей поглощает глюкозу, становясь "ловушкой" глюкозы - ЗО успешно конкурирует с нормальными тканями за этот жизненно важный метаболит, "отнимая" у них глюкозу, поступающую в организм с пищей.

Это, закономерно, приводит к развитию постоянно поддерживаемого дефицита глюкозы в крови, биожидкостях и тканях, который, нередко, проявляется в виде субклинической гипогликемии, или нестабильного уровня глюкозы в крови. Поскольку в ткани ЗО, плохо снабжаемой кислородом, глюко-

Таблица 1. Важнейшие патогенетические варианты проявления патогенного действия злокачественных опухолей на организм

Типы воздействия ЗО	Типовые патогенетические синдромы
Локальное действие	Компрессионно-обтурационный Деструктивно-перфоративный Болевой
Системное действие	Полисистемно-дистрофический Анемическо-гипоксический Иммунодепрессивный Энцефалопатический Паранеопластический

Таблица 2. Основные этапы реализации действия ЗО на метаболизм организма и важнейшие патогенетические последствия их реализации

	ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ	ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ	ВАЖНЕЙШИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ
1	Усиленная утилизация глюкозы опухолью	Мобилизация глюкозы из крови	Развитие субкомпенсированной гипогликемии
2	Мобилизация глюкозы из депо гликогена	Истощение запасов гликогена	Дистрофия печени и мышц Гипогликоз мозга (энцефалопатия) Гипогликоз эритроцитов (анемия)
3	Активация глюконеогенеза из жиров	Мобилизация жиров из депо вплоть до их истощения	Снижение массы тела Активация перекисного окисления липидов (развитие эндотоксикоза) Мембранопатии, энцефалопатия
4	Активация глюконеогенеза из белков	Мобилизация аминокислот из белков	Белковое обеднение: а) крови - изменение свойств крови обмена электролитов; б) соединительной ткани - общая гипореактивность и иммунодепрессия
5	Множественные нарушения метаболизма	Включение резервных механизмов жизнеобеспечения	Сопряженные между собой полиорганные расстройства, не совместимые с жизнью

за утилизируется, главным образом, посредством анаэробного механизма (гликолиза), это приводит к образованию избыточных количеств молочной кислоты. Последняя же, в свою очередь, активизирует низкопродуктивный цикл Кори "глюкоза-лактат-глюкоза" и ведет к неоправданным затратам энергетических ресурсов организма.

В условиях дефицита глюкозы организм последовательно "включает" компенсаторные метаболические механизмы, способные в экстремальных состояниях поддерживать необходимый уровень глюкозы за счет других энергетических резервов.

Первоначально мобилизуются и расходуются запасы гликогена в печени и мышцах (гликогенолиз), что вскоре приводит к почти полному истощению запасов гликогена в организме: в печени и, частично, в мышцах (отсюда и прогрессирующая дистрофия мышц) [5, 29].

Затем включается второй механизм компенсации энергетического дефицита - глюконеогенез, инициируемый глюкокортикоидами. Стимулированный глюконеогенез - процесс интенсивного эндогенного образования глюкозы из неуглеводных предшественников: жиров, а затем и белков.

Усиление катаболизма жиров выражается в мобилизации эндогенных липидов из их физиологических депо (стимулированный липолиз). Этот процесс, а также сопряженное с ним перекисное окисление липидов приводит к быстрому истощению запасов липидов в организме. Последнее "переключает" глюконеогенез на утилизацию белковых ресурсов - начинается синтез глюкозы из аминокислот. На этом этапе ЗО становится "ловушкой азота" - сначала утилизируются свободные аминокислоты, поступающие с пищей, а затем и "извлекаемые" из собственных белков. Последнее приводит к деградации белковых молекул, приводящей не только к утрате ими соответствующих функций, но и к прогрессирующей дезинтеграции тканей. К этому надо добавить, что растущая ЗО усваивает

и большое количество витаминов и других жизненно важных веществ.

Этот процесс демонстрирует своеобразный метаболический "паразитизм" ЗО - она увеличивает свою массу за счет уменьшения массы тела. Существенно и то, что растущая опухоль, в первую очередь, метаболически "обкрадывает" быстро обновляемые ткани - эпителиальную, лимфоидную и мышечную. Первоначальные нарушения обмена углеводов запускают и поддерживают по типу "порочного круга" нарушения других типов метаболизма в виде усиления катаболизма сначала жиров, затем белков [9, 25].

Все это приводит к прогрессирующим изменениям в функционировании, практически, всех органов и систем организма и развитие эндотоксикоза, порой, прямо угрожающего жизни больного. Эти изменения внешне проявляются, чаще всего, в виде анорексии, нарастающей потери массы тела и снижения мышечной силы, а также прогрессирующей дистрофии жизненно важных органов (сердце, печень и др.) и сдвигов физиологических показателей, включающих реологические и другие свойства крови.

Нарушение белкового равновесия приводит к сдвигам в водноэлектролитном балансе. Отсюда такие последствия, как интенсивное вымывание из костей кальция, приводящее с одной стороны, к изменению механических свойств скелета и повышению риска патологических переломов, а с другой стороны, к дисфункциям в системе кроветворения, являющимся результатом гиперкальциемии [4, 18].

Таким образом, удовлетворение метаболических потребностей опухоли приводит к первоначальному нарушению углеводного обмена, которое каскадно инициирует прогрессирующие расстройства обмена липидов, а затем, обмена белков и других звеньев метаболизма, ведя, в итоге, к глубокой перестройке всего обмена веществ, в целом.

Описанная перестройка метаболизма сопровождается продолжительным перенапряжением основных

функциональных систем жизнеобеспечения, "пытающихся" компенсировать последствия СД 3О и поддерживать метаболический гомеостаз, приводя к включению целого каскада приспособительных процессов.

На определенном этапе эти процессы приобретают патологический характер. Развиваются глубокая перестройка функций соподчиненных между собой эндокринных органов и сдвиги в гормональном статусе организма (в первую очередь, затрагиваются такие гормоны, как инсулин, глюкагон, гормоны гипофиза, катехоламины, глюкокортикоиды и минералокортикоиды).

Эти, разнообразные по характеру, но тесно сопряженные между собой в целостном организме, сдвиги, в свою очередь, индуцируют нарушения в водном и, соответственно, минеральном обменах. А поскольку эндокринные нарушения в этом случае по характеру схожи с таковыми при хроническом стрессе, с некоторыми оговорками, можно полагать, что СД 3О реализуется посредством развития в организме стереотипных адаптационно-приспособительных реакций. Преобладание же того или иного компонента этих реакций предопределяет в каждом конкретном случае особенности их клинических проявлений.

2. Продуцируемые опухолью разнообразные биологически активные вещества оказывают дестабилизирующее и негативное влияния на функционирование систем организма и работу отдельных звеньев регуляции структурно-метаболического гомеостаза и, тем самым, привносят свой "вклад" в формирование эффектов СД 3О.

Среди них можно условно выделить 4 типа веществ: 1) продукты метаболизма интенсивно размножающихся ОК; 2) продукты распада ОК; 3) "эктопические" гормоны и 4) цитокины и подобные им вещества [2, 30].

Интенсивный метаболизм ОК сопровождается изменением нормального ферментного и изоферментного спектра клеток и окружающего их межклеточного пространства. Усиление катаболизма белков и, особенно, жиров не сопровождается активизацией биохимических детоксицирующих систем организма и, соответственно, ведет к накоплению в нем недоокисленных интермедиатов и формированию сдвигов гомеостаза по типу эндотоксикоза.

Продукты распада 3О образуются, прежде всего, вследствие некроза центральной ее части из-за недостаточной васкуляризации и оксигенации. Выход клеточного детрита в межклеточное пространство, лимфу и кровь также не может не оказывать отрицательного влияния на внутреннюю среду организма и вызывает системную неспецифическую реакцию, заключающуюся в общей интоксикации, лихорадке, одышке и др.

Многие 3О продуцируют несвойственные данной ткани "эктопические" гормоны, вызывающие общий дистантный эффект. Например, ткань рака легкого, нередко, секретирует АКТГ, или инсулин, глюкагон, а ткань рака молочной железы - гормон, имеющий сходство с паратиреоидным гормоном. Надо отметить, что

наибольшее воздействие на организм оказывают гормоны, секретируемые опухолями эндокринных желез и АПУД-системы [9, 10].

Среди цитокинов и подобных им веществ, продуцируемых клетками самой 3О (или побуждаемые последними неопухолевыми клетками), наибольшего внимания заслуживают регуляторные полипептиды и, в первую очередь, фактор некроза опухоли (ФНО) или кахектин, обладающий разнообразными биологическими свойствами и воздействующий, практически, на любые клетки: рецепторы ФНО имеют все клетки организма.

В реализации СД 3О ФНО играет две роли: центральную и периферическую. Первая связана с его способностью угнетать подкорковые сенсорные нейроны, чувствительные к уровню глюкозы ("центр голода"), что формирует важный механизм развития анорексии и нарушения обмена углеводов. Вторая роль ФНО включает несколько компонентов, важнейшим из которых является способность высоких концентраций ФНО резко угнетать активность липопротеинлипазы, что еще более усиливает катаболизм жиров и усугубляет метаболический ацидоз. К этому надо добавить, что большие количества ФНО способны вызывать глубокие изменения ряда физиологических показателей и развитие эндогенной интоксикации, прогрессирование которой может привести даже к гибели организма.

Помимо этого, 3О секретирует и некоторые ростовые и ангиогенные факторы, а также цитокины, обладающие иммуностропными свойствами. В целом же, описанные механизмы отражают общее дезинтегрирующее действие веществ, продуцируемых 3О.

Рассмотренные выше две составляющие СД 3О, обычно потенцируют друг друга и индуцируют развитие в организме глубоких расстройств нейро-эндокринной регуляции метаболизма, в целом. В конце концов, комплекс метаболических и нейроэндокринных расстройств на этапе, когда компенсаторные возможности организма уже исчерпаны, начинает играть роль пускового механизма развития многочисленных расстройств гомеостаза, лавинообразно формируемых по типу "порочного круга". В подобной ситуации одни нарушения не только вызывают и поддерживают другие нарушения, но и сами поддерживаются и усугубляются сдвигами, которые они инициировали.

При этом, нельзя упускать возможность суммации многокомпонентного СД 3О и некоторых, уже упоминавшихся, проявлений СД 3О, также приводящих к гомеостатическим нарушениям. Все это дает основание смотреть на 3О не только как на "нарушителя" структурного гомеостаза, а как на дезинтегратор гомеостаза вообще, в самом широком смысле [16, 17].

Изложенное выше позволяет представить себе природу и механизмы реализации комплексного действия 3О на организм лишь в самой общей форме. Тем не менее, оно позволяет понять происхождение отдельных его компонентов и причины развития соответствующих клинических проявлений подобного

действия ЗО.

Одним из характерных элементов патогенеза онкологических заболеваний является неуклонно прогрессирующее по мере развития этих заболеваний угнетение иммунологической реактивности (ИР) организма, которое, у подавляющего большинства онкологических больных, проявляется в виде сопряженных между собой в различных сочетаниях нарушений функциональной активности разных типов иммунцитов и биологической активности различных гуморальных факторов иммунной системы, которые в итоге приводят к формированию иммунопатологического фона и, в итоге, к развитию общей иммунодепрессии [8, 27].

Важное клиническое значение депрессии ИР как одного из типичных последствий опухолевого роста указывает на необходимость отдельного рассмотрения не только ее роли в патогенезе онкологических заболеваний, но и основных механизмов развития в организме комплекса упомянутых иммунологических нарушений.

Не возвращаясь к рассмотренной выше важной роли иммунологических расстройств в процессах возникновения ЗО и формирования предрасположенности к ним, отметим лишь то, что состояние ИР у онкологических больных имеет исключительно важное значение.

С одной стороны, составляя основу противоопухолевой защиты организма, ИР детерминирует его резистентность к опухолевому росту (точнее, к появляющимся в организме ОК) и, соответственно, во многом, определяет характер течения и, даже отдаленный прогноз этих заболеваний [15].

С другой стороны, ИР напрямую предопределяет резистентность организма этих больных к вторичным интеркуррентным инфекциям [11, 20]. Поэтому депрессия ИР, регулярно выявляемая у онкологических больных таит в себе угрозу не только обретения опухолевым процессом более агрессивного течения, но и значительного повышения риска развития вторичных инфекций, являющихся тяжелым осложнением онкологических заболеваний, усугубляющих состояние больных, и одной из наиболее значимых непосредственных причин гибели данного контингента больных [12, 17].

Формирование иммунодепрессии на фоне опухолевого роста связано с рядом вполне объективных обстоятельств, которые мы попытаемся кратко охарактеризовать.

Основными, наиболее значимыми на уровне целостного организма, причинами развития депрессии ИР у онкологических больных являются: 1) само присутствие ЗО в организме; 2) рассмотренное выше действие ЗО на организм; 3) наличие у онкологических больных некоторых сопутствующих заболеваний, сопровождающихся депрессией ИР и 4) группа ятрогенных причин, связанная с лечебными воздействиями и, прежде всего, противоопухолевой цитостатической химиотерапией и лучевым лечением.

Во-первых, поскольку ЗО, сама по себе, является

классическим дезинтегратором структурного гомеостаза, появление в организме уже первых, изменивших свой фенотип, ОК приводит к нарушению гомогенности клеточных популяций организма, а значит знаменует расстройство структурного гомеостаза. В этих условиях происходит закономерная мобилизация средств одной из важнейших систем его защиты - иммунной системы. По мере развития ЗО и ее метастазов эти расстройства прогрессирует, что приводит к перенапряжению иммунной системы по типу стресса и, в итоге, к срыву ее нормального функционирования.

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.

Продукты аутоиммунных реакций оказывают на иммунциты как прямое, так и опосредованное нарушениями микроциркуляции в тканях-мишенях, 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 иммунциты, 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 "аутоиммуногенным" компонентом развития депрессии ИР.

Во-вторых, в развитие иммунодепрессии, тесно сопряженной с опухолевым ростом, существенный вклад вносят охарактеризованные выше способность ЗО, с одной стороны, вызывать прогрессирующую дезинтеграцию метаболического гомеостаза, а с другой стороны, продуцировать некоторые иммунотропные вещества, действующие по типу цитокинов и оказывающие дисрегуляторное негативное воздействие на деятельность иммунной системы.

Жизнедеятельность и функционирование иммунцитов, как и всех других клеток организма, имея метаболическую основу, прямо зависят от протекающих в них биохимических процессов, характер и интенсивность которых полностью детерминируется метаболическим состоянием организма. К примеру, известно, что иммунциты имеют рецепторы почти ко всем гормонам, а их трофика и, соответственно, функционирование зависят от состава биожидкостей, определяемого состоянием и особенностями метаболического гомеостаза [14, 16].

Рост ЗО сопровождается развитием глубоких сдвигов в метаболическом гомеостазе, среди которых наибольшее значение в данном контексте имеют 3 фактора: 1) инициируемый глюкокортикоидными гормонами глюконеогенез ведет к распаду белков в лимфоидной ткани, утрачивающей часть присущих ей функций и, в том числе, иммунопоетическую функцию; 2) эндокринные расстройства способны вести к развитию дисфункции иммуноцитов; 3) "обкрадывающее" действие опухоли лишает предшественников иммуноцитов энергетических и пластических материалов и препятствует их пролиферации и дифференцировке; 4) усиленный катаболизм жиров приводит к эндотоксикозу, в условиях которого функциональная активность иммуноцитов, неизбежно, снижается.

Детальное изучение метаболических механизмов, приводящих к угнетению иммунологической реактивности в процессе возникновения и роста ЗО, показало, что одним из таковых является изменение некоторых показателей обмена нуклеиновых кислот и, прежде всего, нормального течения катаболизма пуриновых нуклеотидов.

Поэтому вовсе не удивительно, что сдвиги в эндокринно-метаболическом гомеостазе закономерно влияют на их функциональное состояние и физиологическую активность. Кроме того, повышение концентрации в крови и межклеточном пространстве некоторых токсичных для иммуноцитов субстратов, например, желчных кислот и короткоживущих свободных радикалов, также может оказывать на иммуноциты неблагоприятное воздействие. Все это и объясняет тот факт, что к обусловленным опухолью метаболическим нарушениям на определенном этапе присоединяются и различные иммунологические нарушения. Этот механизм развития иммунологической недостаточности сходен с таковым при "метаболической иммунодепрессии", отмечаемой при целом ряде других заболеваний [13].

Определенное значение в контексте обсуждаемого вопроса имеет и уже отмечавшаяся способность ОК продуцировать гормоны и ряд других биологически активных веществ, оказывающих депрессивное воздействие на ИР и в основном на ее клеточные элементы (гуморальный иммунитет и, в частности, выработка антител не играет существенной роли в противоопухолевой защите, а напротив, антитела к опухолевым антигенам способны "экранировать" ОК от цитодеструктивного воздействия эффекторных иммуноцитов).

Важную роль в формировании депрессии ИР играет и способность ОК продуцировать иммунотропные субстанции (цитокины). Хотя некоторые из них активизируют функцию эффекторных клеток, основную массу продуцируемых иммуноактивных веществ составляют субстанции, оказывающие на иммуноциты угнетающее влияние и, в итоге, подавляющие защитные иммунные реакции.

Кроме того, эти вещества играют важную роль в формировании механизмов, лежащих в основе феномена "ускользания" ОК от защитных реакций противоопухолевой резистентности. Кроме того, установле-

но, 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.

Определенный "вклад" в формирование иммунологических нарушений, отмечаемых у онкологических больных вносит и описанный выше "аутоиммунный" компонент действия ЗО на организм.

Очевидно, что именно суммация, а вероятнее, всего, и взаимное потенцирование указанных выше эффектов приводит к значительным иммунологическим расстройствам и развитию выраженной иммунодепрессии.

В-третьих, в формировании иммунодепрессии у онкологических больных весьма ощутимый вклад может вносить сопутствующая патология и противоопухолевое лечение. Однако, здесь мы ограничимся только отмеченным, поскольку на способность сопутствующей патологии и противоопухолевой терапии индуцировать депрессию ИР мы остановимся ниже, при последующем рассмотрении материала, отражающего роль сопутствующей патологии и проводимой больным терапии в патогенезе онкологических заболеваний, вообще.

Исходя из изложенного выше не трудно себе представить, что мультикомпонентное по характеру формирования действие ЗО на организм может иметь разнообразный характер и затрагивать многие функциональные системы. В то же время, конечная картина этих проявлений достаточно многообразна, будучи результатом сочетания нескольких компонентов в самых разнообразных комбинациях. При этом, спектр отмечаемых у онкологических больных клинических феноменов всецело зависит от преобладания одного или нескольких компонентов над другими.

В то же время, на основе общности главных патогенетических механизмов реализации действия ЗО на организм, можно выделить показанные в таблице наиболее часто регистрируемые патогенетические синдромы.

Полисистемно-дистрофический синдром отмечается у большинства больных ЗО и почти во всех случаях у больных с далеко зашедшим опухолевым процессом. У последних, как правило, отмечается наивысшая форма проявления этого синдрома - "раковая кахексия" в виде потери, порядка, 50% массы тела. В его основе лежит описанное выше ускорение катаболизма жиров и белков, повышенный (на 20-50%) расход энергии вследствие гормонального дисбаланса (преобладание катаболических гормонов) и общая интоксикация. Немалое значение в его развитии придается анорексии, связанной не только с угнетением активности "центра голода", но и с эндогенной интоксикацией и даже с психологическим фактором.

Основными проявлениями данного синдрома являются значительное снижение аппетита, прогрессирующее снижение массы тела, субкомпенсированные гормональные нарушения, прогрессирующая

дистрофия и нарастающая на этом фоне дисфункция жизненно важных внутренних органов (печень, почки и др.) и скелетных мышц (отсюда и осязаемое снижение мышечной силы и нарастающая слабость) и, частично, миокарда.

Выраженность этих проявлений, обычно, не зависит от морфологии и размеров опухоли, хотя, порой, очень быстрое нарастание симптоматики может быть обусловлено особенностями локализации опухоли, когда в реализацию действия ЗО определенный "вклад" вносит и упомянутый выше компрессионно-обтурационный синдром. В силу этого пациенты со ЗО, как правило, имеют вид хронических больных ("прогрессивное увядание"). Развитие этого синдрома уже, само по себе, может привести к гибели больных.

Анемическо-гипоксический синдром имеет в своей основе обусловленную гипогликемией дисфункцию эритроцитов, являющихся одним из важнейших облигатных потребителей глюкозы и не способных использовать другие энергетические субстраты. Это, закономерно, ведет к нарушению транспорта кислорода к тканям и удалению из них углекислоты, что способствует формированию гипоксии и прогрессирующих расстройств кислотно-щелочного равновесия на уровне организма. Эти воздействия приводят к глубокой перестройке функционирования, практически, всех органов и систем и, в первую очередь, центральной нервной системы и эндокринных желез. Данный синдром отмечается у абсолютного большинства больных в виде снижения гематокрита и появления в крови дефектных эритроцитов и их незрелых предшественников.

Энцефалопатический синдром, отмечаемый у большинства онкологических больных, имеет довольно сложный патогенез. Во-первых, головной мозг является одним из важнейших потребителей глюкозы и кислорода. Дефицит глюкозы, гипоксемия и прогрессирующее нарушение кислотно-щелочного равновесия в виде ацидоза инициируют развитие дистрофии нейронов и глиальных клеток. Во-вторых, усиленный распад жиров и дезинтеграция белков приводят к изменению уровня в крови и, соответственно, в головном мозге жирных кислот и аминокислот, играющих роль предшественников нейромедиаторов. В-третьих, многочисленные эндокринные нарушения по принципу обратной отрицательной связи приводят к гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

И, наконец, выраженность энцефалопатии может усугубляться наличием доминантного очага в коре головного мозга, вызванного психической травмой, связанной с выявлением онкологического заболевания и возникшими проблемами, связанными с его лечением.

Первоначальные проявления этого синдрома касаются наиболее чувствительной функции головного мозга - эмоциогенной функции. Поэтому не удивительно, что у онкологических больных, как правило, отмечаются серьезные сдвиги в психо-эмоциональной сфере в виде неустойчивого настроения, депрессии, утрате интереса к жизни и др., которые в комплексе

могут классифицироваться как психологический дисадаптоз. В дальнейшем же, по мере прогрессирования опухолевого процесса, к этим расстройствам могут присоединяться и другие признаки энцефалопатии.

Иммунодепрессивный синдром является одним из самых характерных проявлений СД ЗО: у абсолютного большинства онкологических больных отмечается стойкое и прогрессирующее снижение функциональной активности иммунцитов, ответственных, главным образом, за клеточный иммунитет. В основе иммунодепрессивного действия ЗО на организм лежат весьма сложные процессы, реализующиеся посредством нескольких механизмов, три из которых, по видимому, являются важнейшими.

Развитие иммунодепрессии приводит к трем важнейшим последствиям. Во-первых, оно сопровождается подавлением противоопухолевой резистентности и формированием условий, способствующих ускорению роста, местного распространения и метастазирования ЗО, и проявляется в более агрессивном течении болезни и неадекватно низкой эффективности ее терапии. Во-вторых, на его фоне происходит снижение резистентности организма к биопатогенам и существенное увеличение риска развития различных инфекционных осложнений и, в том числе, вызванных условнопатогенными возбудителями, зачастую мало чувствительными к действию традиционных антибиотиков и плохо поддающихся терапии. Известно, что вторичные инфекции у онкологических больных, будучи одним из частых косвенных проявлений СД ЗО и, депрессии ИР, в частности, выступают в числе ведущих непосредственных причин их гибели. В-третьих, развитие иммунодепрессии сопровождается ослаблением супрессорного звена клеточного иммунитета и приводит к возникновению ряда аутоиммунных и "иммуннокомплексных" патологических процессов.

И, наконец, у онкологических больных довольно часто отмечается развитие и ряда других, менее типичных, нарушений, затрагивающих различные органы и системы. Наиболее регулярно встречающиеся из них объединяются под общим названием "паранеопластические синдромы". Последние имеют и определенное диагностическое значение, поскольку некоторые из них появляются раньше, а иногда, и задолго, до "опорных" признаков онкологических заболеваний.

В заключение нельзя не отметить, что все изложенное выше не осчерпывает всего многообразия тесно взаимосвязанных и взаимообусловленных механизмов реализации СД ЗО. Вместе с тем, представленные в обзоре данные позволяют корректно объяснить причины большинства из отмечаемых у онкологических больных гомеостатических расстройств и разграничить их от нарушений, привнесенных лечебными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Субклинические дисфункции печени у онкологических больных: распространение, этиопатогенез и клиническое значение. - Хирургия (Баку). 2005, N.1, с.24-28; 2. Анто-

нов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. - Воспаление и цитокины, 2004, N.1, с.8-19; 3. Введение в молекулярную медицину. - Под ред. М.А.Пальцева. М.: Медицина, 2004, 496 с.; 4. Ганцев Ш.Х. Онкология. М.:МИА, 2004; 5. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Баку: Элм, 1995; 6. Долгих В.И. Опухолевый рост. Н.-Еовгород: Изд-во НГМА, 2001; 7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. СПб.: Элби-СПб, 1999, 619 с.; 8. Мамедов М.К. О предрасположенности к опухолям. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.99-108; 9. Мамедов М.К. Современные представления о сущности опухолей и особенностях опухолевого роста. - Азерб. Ж. онкологии, 2002, N.1-2, с.134-144; 10. Мамедов М.К. О механизмах развития иммунодепрессии у онкологических больных. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.2, с.188-190; 11. Мамедов М.К. О проблеме инфекций в клинической онкологии. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.1, с.110-119; 12. Мамедов М.К. Вирусные инфекции как фактор, влияющий на клиническое течение онкологических заболеваний. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.11-16; 13. Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.163-173; 14. Мамедов М.К. Концепция тканевого гомеостаза и развитие взглядов на патологию. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.2, с.114-124; 15. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.9-15; 16. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе. - Азерб.Ж. онкологии, 2003, N.2, с.129-138; 17. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Онкологические аспекты парентеральных вирусных гепатитов. - Экспериментальная и клиническая гепатология (Москва), 2006, N.5, с.64-69; 18. Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р. Поддерживающая терапия в онкологии: проблемы и решения. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.1, с.21-28; 19. Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Гиясбейли С.Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм: современные представления. - Азерб.Ж.онкологии, 2000, N.1-2, с.10-17; 20. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. Субклинические вирусные инфекции как потенциальная причина депрес-

сии неспецифической иммунологической резистентности. - Экоэнергетика, 2004, N.2, с.24-26; 21. Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. Иммунологически обусловленная резистентность у онкологических больных и ее лекарственная стимуляция. - Азерб. мед. Ж., 2004, N.4, с.49-52; 22. Черенков В.Г. Клиническая онкология М.: Медицина, 2004; 23. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000; 24. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. СПб.: Специальная литература, 1998; 25. Шапот В.С. Биохимия опухолевого роста. М.: Медицина, 1975; 26. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М.: ООО РЛС-2004; 27. Berkow R., Beers M. Cancer and the immune system / The Merck Manual of Medical Information. NY; Merck Res. Lab., 1997, p.792-794; 28. Cancer: Principles and practice of oncology. Eds. V.De Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 29. Textbook on oncology. Eds. A.Storm et al. Birminham, 1997; 30. Treatment of cancer. Eds. P.Price, K.Sikora. 4-th eit. London Oxford Univ. Press, 2002, p.1092-1093.

SUMMARY

Systemic action of the malignant tumor to host organism as a basis of the natural history of oncologic diseases

M.Mamedov

The review contains basic information characterized systemic action of malignant tumor to host organism and demonstrating that this action forms the basis of oncological diseases pathogenesis. Authors described the main components and mechanisms of its negative influence to metabolism and immunity and its significance in development of these diseases clinic manifestations.

Поступила 15.11.2006

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О сравнительном участии ангиотензина - II и III в системных механизмах развития алкоголизма

Ф.И.Джафаров, А.С.Худавердиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

За последние годы разработан целый ряд представлений о нейрохимических механизмах алкогольной доминанты. Была выдвинута метаболическая концепция генеза алкоголизма [1, 2], постулирующая роль нарушений обмена двухуглеродных соединений в его возникновении, предложено целая система взглядов на роль катехоламинов в развитии алкогольной зависимости [3, 4]. Ряд авторов указывают на особенности обмена ГАМК [5] и серотонина [6] и их роль при формировании влечения к приему этанола. Большое внимание в настоящее время уделяют участию пептидергических, в частности опиоидных механизмов в опосредовании эффектов опьянения и инициации стремления к приему этанола [7, 8].

Обнаружено, что при формировании алкогольной мотивации высоко-уязвимым нейрохимическим субстратом в головном мозге и в целом в организме является пептидергическая ренин-ангиотензиновая система - РАС [9, 10]. Эта нейро-химическая система полифункциональна. Ее основные компоненты участвуют в регуляции различных видов жажды: гиперсомлярной и гиповолемической [11], некоторых видов пищевой мотивации [12], оборонительного поведения и эмоционального стресса [13]. Показано также участие компонентов РАС в формировании алкогольной

зависимости и толерантности к ней (9). При этом, широкий спектр активности компонентов РАС реализуется через их взаимодействие с определенными специфическими типами рецепторов: АТ1, АТ2, АТ3, АТ4.

Основной эффекторный пептид РАС - ангиотензин II (АII), взаимодействует, главным образом, с АТ1-рецепторами. Через это взаимодействие опосредуются разнообразные физиологические эффекты АII: вазоконстрикция [14], жажда и солевой аппетит [15], натрийуретическое действие [16], улучшение способности животных к оперантному обучению, алкоголь-протективное действие этого пептида [17] и т.д.

Другой, важный в физиологическом плане эффекторный пептид РАС - ангиотензин III (АIII), имеет более короткий период полураспада в плазме и ликворе [16], чем АII. Он взаимодействует как с АТ1, так и АТ2 рецепторами, однако, большую аффинность (сродство) проявляет к рецепторам АТ2 типа. К сожалению, сравнительные данные об участии свободных форм АII и АIII в реализации алкоголь-зависимого поведения в имеющейся литературе практически отсутствуют.

Можно предположить, что алкоголизация способна не только модифицировать молекулы АII и АIII, играющие ключевую роль в механизмах жажды, но и

Таблица 1. Произвольный прием воды и алкоголя (I, II и III гр) после их принудительной алкоголизации

Общее количество крыс	I группа			II группа			III группа		
	Крысы в % от общего количества	Объем потребления алкоголя (мл) в сутки	Объем потребления воды (мл) в сутки	Крысы в % от общего количества	Объем потребления алкоголя (мл) в сутки	Объем потребления воды (мл) в сутки	Крысы в % от общего количества	Объем потребления алкоголя (мл) в сутки	Объем потребления воды (мл) в сутки
24	25% (бкр.)	12,1±0,1	3,4±0,7	29,1% (7кр.)	6,2±0,7	5,4±0,9	45,9% (11кр)	1,4±1,2	14,5±0,6

Таблица 2. Проявления (кол-во случаев) не питьевых и питьевых поведенческих актов у 24 крыс I, II, III групп (усредненные данные) за 10 мин наблюдения (5 измерения) в период до алкоголизации животных (вводно-насыщенные крысы) - ретроспективный анализ

Обще кол-во крыс	I группа						II группа						III группа								
	Крысы в %	ОИА	СГ	ПА	КГ	ПП	ПитА	Крысы в %	ОИА	СГ	ПА	КГ	ПП	ПитА	Крысы в %	ОИА	СГ	ПА	КГ	ПП	ПитА
24	25% (6кр)	4,2±1,2	4,1±1,3	1,5±1,1	6,4±2,1	1,3±1,2	3,3±0,1	29,1% (7 кр)	6,3±1,7	5,2±0,3	2,2±0,9	5,9±0,8	2,8±0,9	2,9±0,1	45,9% (11кр)	6,6±0,8	6,9±1,1	4,1±1,1	3,8±0,3	3,9±0,7	4,1±0,6

затрагивать те стороны их специфических лиганд-рецепторных отношений, которые обеспечивают формы поведения не связанные с приёмом воды (пищевые, комфортные, ориентировочно-исследовательские и др. виды поведения). Возможно, в этих случаях центральные механизмы таких активных форм поведения, организуемые с участием АП и АПП, смогут "предоставить" структурно-функциональную основу для вновь формирующего алкогольной мотивации. Однако эти представления носят спекулятивный (предположительный) характер и требуют специального экспериментального обоснования.

Основной целью настоящей работы является сравнительный анализ участия свободных форм АП и АПП в системных механизмах формирования алкоголь-зависимого поведения на структурно-функциональной базе мотивации жажды и сопряженных с ней видов поведенческой активности у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Опыты проводились на 72 крысах с массой тела 180-250 г. В экспериментах алкогольную мотивацию у крыс создавали путем предоставления в течение 30 суток вместо воды только 20%-го водного раствора этилового спирта. В качестве пищи животным предъявляли полноценный гранулированный корм. В такой эмоционально- и стресс-провоцирующей ситуации (этап-1) помимо насильствен-ного приема алкоголя животные демонстрировали поведенческие акты, не связанные с потреблением жидкости, которые количественно регистрировали к концу периода алкоголизации (21-е сутки). Однако, основным итогом процедуры алкоголизации явилось разделение крыс на 3 группы по критерию предпочтения приема 20% раствора этанола или воды при свободном доступе к ним (этап-2). При этом группу I составили крысы предпочитающие выбор алкоголя, группу II - животные, замечающие потребление алкоголя или воды, а в III группу входили крысы предпочитающие прием воды, а не 20% раствора этанола. Количественные данные о составе описанных группы, а также об объемах потребляемых жидкостей представлены в таблице 1. Как видно из таблицы (из 24 животных) 6 крыс относились к I группе, 7- ко II группе и 11 - к III группе крыс. Продемонстрированное животными отношение к произвольному приему алкоголя или воды име-*

ло устойчивый характер и проявлялось в наших экспериментах до 8-10 суток наблюдения. Кроме того, ретроспективно было обнаружено, что животные, вошедшие в 3 описанные группы еще в период до их алкоголизации, в случае усреднения данных не различались по индивидуально-типологическим признакам проявления дополнительных не питьевых форм поведения (таб. 2). При этом, индивидуальные признаки присутствовали, однако это не нашло количественного отражения в силу выявления этих признаков (таб. 2).

В период алкоголизации было обнаружено, что животным выделенных I, II и III групп присуще характерное (в отличие от периода до алкоголизации) проявление дополнительных (не питьевых) форм поведения. При этом, уже в I группе отмечалось сниженное количество всех форм дополнительной поведенческой активности - неспецифической активационных, стресс-протективных (ОИА, СГ) а также биологически - и псевдо-мотивационно - обусловленных (ПА, КГ, ПП) поведенческих актов. Напротив, число проявлений указанных форм поведения у крыс III группы во время периода алкоголизации возрастало. Изменения в проявлениях этих форм поведенческой активности у крыс III группа период алкоголизации носили промежуточный характер.

В целом необходимо прийти к констатировать тот факт, что алкоголизация для большинства использованных крыс явилась фактором развития чрезвычайной эмоциональной напряженности, которая находила "выход" в потреблении алкоголя (I группа, частично II группа), либо не находило этого "выход", а (III группа, частично II группа). При этом животные проявившие предпочтение к алкоголю (I группа), продемонстрировали одновременно подавление всех видов дополнительной поведенческой активности, в то время, как крысы III группы, наоборот, усилили все виды дополнительной активности (таб. 3). Обнаруженные факты станут основой специального анализа, однако, на данном этапе изложения, позволим себе предположить, что центральные механизмы реализации дополнительных - не питьевых форм поведения и эмоционального напряжения могут составить не только дифференцированный морфофункциональный и нейрохимический субстрат формирования алкогольной мотивации, но и нейро-молекулярную "базу" для избирательного участия в этих процессах свободных форм ангиотензинов, как триггерных факторов инициации поведения выбора и приема алкоголя.

Таблица 3. Проявления (кол-во случаев) не питьевых и питьевых поведенческих актов I, II, III групп (усредненные данные) за 10 мин наблюдения (5 измерения) в период до алкоголизации животных (27-е сутки) - ретроспективный анализ

Обще кол-во крыс	I группа						II группа					III группа										
	Крысы в %	ОИА	СГ	ПА	КГ	ПП	ПитА	Крысы в %	ОИА	СГ	ПА	КГ	ПП	ПитА	Крысы в %	ОИА	СГ	ПА	КГ	ПП	ПитА	
24	25% (6кр)	1,3±0,1	1,1±0,3	1,1±0,8	2,1±0,9	1,6±0,3		29,1% (7 кр)	3,3±1,8	3,2±1,6	3,1±-,1	3,6±0,6	2,2±0,6		45,9% (11кр)	12,4±1,9	12,5±0,3	8,4±1,9	6,8±1,7	12,3±1,9		

Обозначения те же, что и в таб.2

ПитА * - отсутствовали, т.к. животные находились в режиме водной депривации.

Для того, чтобы выяснить степень участия А III в инициации алкогольной мотивации, неспецифической активизирующей стресс-протективную, биологически-мотивированную и др. формы поведенческой активности в настоящей серии опытов крысам с различным предпочтением (I, II, III группы) в боковые желудочки мозга вводили микродозы А III. Использовали дозу 350 нг А III (в 3мл. физ.раствора), которая по критерию объема потребляемой воды (12-15 мл 3мл в 1 час) у крыс была равно-эффективной (равно-результативной) с дозой 300 нг А II. После микро-инъекций в течение 1 часа (каждые 10 мин.) фиксировали объемы потребляемых воды и алкоголя, а также сопряженных форм активности. После этого эксперимента переходил в хроническую стадию, когда длительно в течение 5 суток у животных регистрировали прием воды и алкоголя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проведенные эксперименты показали различия с результатами опытов с использованием А II.

Результаты опытов показали, что микро-инъекции А III в отличие А II вызывали у животных первый группы прием как алкоголя, так и воды, при этом подходы к поилкам с указанными жидкостями были представлены в относительно равной степени. Начало потребления алкоголя и воды, инициированное с помощью А III, отмечалось уже через 20-25 с. после микро-инъекции этого гептапептида, и завершалось к 15-20 минуте после введения А III, хронический эффект введения наблюдался в течение 4 суток. Одновременно увеличивалось и количество дополнительных не питьевых форм поведения в виде ориентировочно-исследовательский активизирующей (ОИА) и стресс-протективной активности (СГ), тогда как количество мотивационно-обусловленных актов (ПА, КГ, ПП) не изменялось или даже уменьшалось.

Микроинъекции в боковые желудочки мозга А II второй группе крыс сопровождалась лишь единичными подходами крыс с поилками с алкоголем и более выраженными подходами с поилками с водой. Эти эффекты возникали достаточно быстро, через 20-30 с.

после микроинъекции А III, и наблюдались в течении 20-25 мин. Не было обнаружено (в отличие от А II) длительного подавления в приеме алкоголя, а наоборот, обнаруживали даже некоторые увеличения потребления воды в течении 1-3 суток. Не изменялись проявления и дополнительной активности.

Животные третьей группы, как мы обнаружили, не проявляли после алкоголизации предпочтения к приему 20% раствора этанола. Оказалось, что микроинъекции в боковые желудочки мозга А III этим крысам также почти не вызвали приема алкоголя, зато обнаруживался отчетливый дипсогенный эффект (потребление воды). Подходы к поилкам с водой у этих крыс отмечались уже через 5-7 с. после микроинъекций А III и продолжались в течение 1 часа наблюдений. Затем, при хроническом наблюдении (в течение 5 суток) было выявлено длительное повышение потребления воды. Каких - либо отчетливых изменений в потреблении алкоголя у этой группы крыс обнаружено не было. Одновременно у животных III группы отмечалось значительное возрастание неспецифических защитных реакций (СГ), числа актов ориентировочно-исследовательской деятельности (ОИА). Мотивационно-обусловленные поведенческие акты возрастали также.

Отдельной задачей работы являлось изучение специфичности обнаруженных эффектов А III. В контрольных опытах на отдельных крысах, относящихся к I, II и III группам изучали эффекты внутримозговых микроинъекций А III-после предварительного введения им блокатора АТ1 рецепторов лозартана калия (300 мкг/кг, внутривенно). Выяснилось, что эта процедура оказала тормозящее влияние на проявления А III -модулированных эффектов приема алкоголя, воды, а также на реализацию неспецифических активизирующих, защитных и мотивационно - обусловленных актов. Между тем, в отличие от А II тормозящее

влияние лозартана калия не были столь отчетливыми, что было связано, по-видимому, с меньшей аффинностью АП к АТ-1 рецепторам, блокирующимся этим веществом (лозартаном калия) в остром опыте.

Подводя итоги экспериментов, представленные настоящим исследованием, можно предварительно придти к следующему резюме.

Несомненно, что поведение животных в период насильственной алкоголизации в самой общей форме и прямым образом коррелирует с их принадлежностью к I или III группам. Если крысы I группы обнаруживают подавление всех видов не пищевой поведенческой активности, то это, по-видимому, можно объяснить седативным суммарным эффектом потребляемого ими алкоголя. Наоборот, у крыс III группы, по видимому, генетический врожденные механизмы резистентности к развитию алкогольной зависимости не позволяют достичь седативного эффекта алкоголя, способствуют развитию эмоционального напряжения вызванного сопутствующей водной депривацией и, как следствие этого, проявлению различных форм дополнительной поведенческой активности (ориентировочно - исследовательской, стресс - протективной и самостоятельной мотивационно - обусловленной).

Далее обнаружено, что АП в случаях его внутри-мозговых микро-инъекциях, вызывает реакции, отличные от АП. Как оказалось, АП не блокирует ни питьевое поведение, ни прием алкоголя у крыс I группы как острой (1 час наблюдения), так и в хронической форме (длительные до 5 суток наблюдения). В последнем случае наблюдалось даже некоторое увеличение в потреблении 20% раствора этанола. Напротив, у животных устойчивых к развитию алкогольной зависимости (III группа), АП не провоцировал прием алкоголя, а увеличивал прием воды, т.е. оказывал обычное дипсогенное действие. Более того, в группах крыс I и III АП, в отличие от А-II, избирательного и влиял на дополнительную поведенческую активность другим образом. Так, АП в I группе крыс избирательно активировал ориентировочно - исследовательскую (ОИА) и защитную (СГ) деятельность, центральные механизмы которых оказались не вовлеченными в формирование алкогольной мотивации. В свою очередь, механизмы мотивационно-обусловленных актов (ПА, КГ, ПП) не смогли активироваться с помощью АП, поскольку вероятно они уже потеряли свою исходную модальность (специфичность) и включились в процессы алкогольной мотивации. Напротив, у крыс резистентных к развитию зависимости (III группа), центральные механизмы этих мотивационно - обусловленных актов (ПА, КГ, ПП), как и неспецифических ориентировочно - исследовательских (ОИА) и защитных (СГ) форм поведения с участием АП оказались устойчивыми и действию алкоголизации, сохранив свою биологическую специфичность.

Промежуточные АП - модулированные эффекты у крыс II группы не нашли у нас однозначного объяснения и могут быть интерпретированы как прямое проявление лабильности и изменчивости лиганд - рецеп-

торных (с участием АП) процессов как на уровне внутри - (в границах РАС), так и межсистемных отношений (в рамках многообразия различных нейрохимических систем мозга).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агибалова Т.В. Применение новых антидепрессантов при лечении алкогольной зависимости. - Совр. Проблемы наркологии, М., 2002, с.18; 2. Алкоголизм. Руководство для врачей (под ред. г.в.Морозова, В.Б.Рогонова), М., 1989; 3. Альтшуллер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю. М., 1994; 4. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма. - Вестник АМН СССР, 1986, N.3; 5. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра. - Сб. Трудов Междунар. Конф. "Биоантиоксидант", М., 1998; 6. Ван Ри Ж.М. Роль эндогенная опиоидов в динамике однократного поведения. - Совр. Проблемы наркологии, М. 2002; 7. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. - Кн.1 Общие проблемы. Петрозаводск, 1995; 8. Иванец Н.Н. Лекции по клинической наркологии, М., 1995; 9. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Виннинова М.А., Агибалова Т.В. Применение блокаторов опиатных рецепторов при алкогольной зависимости. - Совр. проблемы наркологии, М., 2002; 10. Кислый Н.Д., Самгина., Макаров Н.Н. Динамика факторов неспецифической резистентности у больных хроническим алкоголизмом. - Вестник РУДН, пер. Терапия, 1999, N.1; 11. Мещеряков А.Ф., Борисова С.В. Устойчивость к эмоциональному стрессу и чувствительность системы подкрепления мозга и морфину у прис. - Совр. проблемы наркологии, М., 2002; 12. Нужный В.П. Проблемы алкогольной болезни. - Новости науки и техники. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь. ВИНТИ, 1998, N.6; 13. Огурцов П.П., Гармаш И.В., Иткес А.В., Мяндина Г.В., Моисеев В.Ц. Протективный эффект аллеля АДГ2-2 в отношении алкоголизма в московской популяции. - Совр. проблемы, М., 2002; 14. Островский Ю.Н., Сатановская В.И., садовник М.Н. Биологический компонент в генезисе алкоголизма. - Минск: Наука и техника, 1986; 15. Проскуракова Т.В., Анохина И.П. Теоретические и экспериментальные основы использования аналогов холинергических для лечения алкоголизма и наркологии. - Совр. Проблемы наркологии, М., 2002; 16. Соловьев А.В. Химическая зависимость и типы личности. - Совр. Проблемы наркологии, М., 2002; 17. Jellinek E. The disease Concept of Alcoholism. - New Haven, 1960.

SUMMARY

About comparative participation of angiotensin-II and III in mechanisms of alcoholism development F.Jafarov, A.Khudaverdiyev

The separate task of work was the specificity of revealed AP effects. In control tests at a separate rats, relating to I, II and III groups the effects of intracerebral microinjection AP studied - after the preliminary introduction to them block AT1 receptors of potassium.

It is found, that this procedure became an obstacle in displaying AP - modulated effect of alcohol, water intake, also to the realization of unspecific active, protective and motivately-stipulated acts.

Undoubtedly, that the animal behaviour in forcible alcoholic period creates correlation in common form with their belonging to I or III groups.

Including of AP and AP to the system mechanism of acquired alcohol motivation and also in steadiness mechanism to its development carries differentiate, individual-typological character; participation AP and AP in these procedures depend from initial predisposition or steadiness of separate animals and development of alcohol dependence.

Поступила 21.11.2006

Биохимическая и морфологическая оценка функции плаценты у беременных с перенашиванием

Ф.Р.Исрафилбейли

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования
Врачей имени А.Алиева, г.Баку

Перенашивание беременности - сложный биологический процесс, сопровождающийся целым рядом патологических изменений в организме беременной, что неблагоприятно отражается как на организме самой женщины, так и плода.

Изменения, наблюдаемые в плаценте при перенашивании беременности (ПБ), по-видимому, являются вторичными. Однако, в дальнейшем, они могут играть важную роль в стероидогенезе, состоянии плода и возникновении родовой деятельности. Развивающаяся плацентарная недостаточность приводит к нарушению обмена веществ у плода. Ввиду существования такой тесной связи плода и плаценты, снижение жизнеспособности плода отрицательно отражается на функции плаценты. Так создается круг патологических процессов, присущих ПБ [3, 6, 7].

В акушерской практике широко используется определение в крови трофобластического I-гликопротеина (ТБГ) - специфического белка беременности. Установлено, что количественное определение ТБГ позволяет объективно оценить функцию фетоплацентарной системы на всех этапах развития беременности [8, 9].

Исходя из того, что содержание в сыворотке крови беременных такого белка, как ТБГ отражает функцию плаценты, мы изучили возможность применения данного маркера в качестве предиктора готовности женщины к родам и сравнили его уровень с морфологическими показателями плаценты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находилось 165 беременных с переносимой беременностью в возрасте от 20 до 37 лет, средний возраст - 29,0 7,4 лет. Первая беременность и первые роды наблюдались у 43,6% пациенток, повторная беременность и первые роды - у 31,0%, повторная беременность и повторные роды - у 25,4% женщин. Ранее начало менструаций (11-12 лет) отмечалось в 12,7% случаев, позднее начало менструаций (16-17 лет) - в 46,7% случаев. На неустановившийся менструальный цикл указывали 48 (29,1%) беременных, нерегулярные менструации выявлялись у 57 (34,5%) пациенток. Большинство обследованных страдали частыми ОРЗ (55,7%), болели гриппом - 76,4% и ангиной - 53,3%. Отмечался большой удельный вес перенесенных в детстве инфекционных болезней - кори (44,8%) и краснухи (24,9%). Психозомоциональный стресс перенесли 67,3%, воспалительные заболевания органов малого таза были у 53,3% пациенток.

Переносимость со сроком 41 нед. отмечалась у 35,8% беременных, 42 нед. - у 33,3%, 43 нед. - у 25,5%, 44 нед. - у 5,4% женщин. По сроку гестации беременные были

распределены на три группы. Первую группу составили 114 (69,1%) пациенток, родоразрешенные в сроке гестации 41-42 нед.; вторую группу - 42 (25,5%) женщины, у которых роды произошли в 43 нед. беременности; в третью группу были включены 9 (5,4%) пациенток, которые были родоразрешены в сроки 44 нед.

В контрольную группу были включены 30 беременных с доношенной беременностью в возрасте от 20 до 33 лет, средний возраст составил 26,5 5,2 лет. По возрасту беременные расположились следующим образом: 20-24 лет - 6 (20,0%), 25-28 лет - 18 (60,0%), 29-33 лет - 6 (20,0%) женщины. Сроки беременности составили 37-39 недель.

Определение ТБГ проводили в сыворотке крови беременных иммуноферментным методом, используя при этом наборы реагентов "ТБГ-ИФА-БЕСТ-стрип" (ЗАО "Вектор-Бест", г.Новосибирск, Россия) с диапазоном измерения: 0-200 нг/мл. Кровь для анализа была исследована в динамике, т.е. при поступлении в сроке беременности 39-40 нед. и непосредственно перед родами.

Исследовано 90 плацент пациенток с ПБ и 20 плацент пациенток контрольной группы с доношенной беременностью. В ходе исследования описывали макроскопические особенности плацент, определяли их размер и массу. Для гистологического исследования брали кусочки из центральной, парацентральной и периферической зон плаценты. Материал фиксировали 10% нейтральным формалином, обезвоживали в спиртах и заливали в парафин. Готовили парафиновые срезы толщиной 5-7 мм, депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином. При микроскопии использовали микроскоп "Olympus CH20" (Япония).

При статистической обработке полученных результатов использовали непараметрический метод Wilcoxon-Mann-Whitney [1]. Расчеты проводили на IBM-компьютере с помощью статистического пакета SPSS/PC+ (SPSS Inc., Чикаго, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты определения уровня ТБГ в крови беременных приведены на рис. 1. Как видно, при 39-40 недельной беременности у пациенток с ПБ, в отличие от контрольной группы, содержание протеина было низким. Если у беременных контрольной группы уровень ТБГ в сроке 38-39 нед. составил 173,2 нг/мл и непосредственно перед родами снизился до 100,5 нг/мл, то его концентрация перед родами у беременных с ПБ всех 3-х групп (соответственно 124,1 нг/мл, 122,7 нг/мл, 87,3 нг/мл) оставалась практически на уровне показателей 39-40 нед (соответственно 118,0 нг/мл, 121,8 нг/мл, 87,1 нг/мл). Сравнительный анализ величин ТБГ показал, что у беременных I группы содержание белка перед родами всего лишь на 4,9% было ниже, чем при пос-

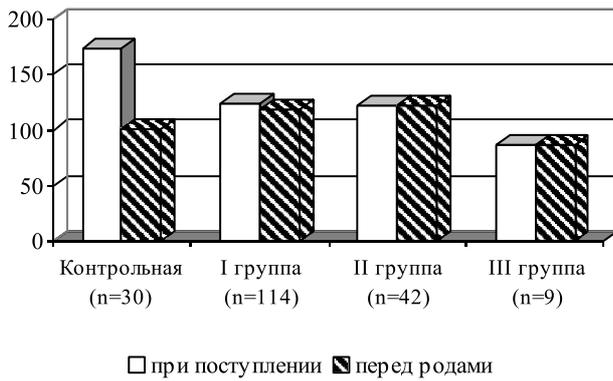


Рис. Динамика среднего уровня ТБГ (нг/мл) в сыворотке крови обследованных беременных

туплении, соответственно у пациенток II группы на 0,7%, а у женщин III группы разницы не отмечалось.

Полученные данные показали, что наиболее низкие показатели ТБГ выявлялись у пациенток с осложненным течением беременности. Так, самые низкие средние значения ТБГ отмечались в группе беременных с незрелой шейкой матки (78,4 нг/мл) и у беременных с угрозой выкидыша (82,6 нг/мл). Для сравнения отметим, что минимальная величина ТБГ в сыворотке доношенных беременных в период беременности составила 106,2 нг/мл.

Таким образом, у беременных с ПБ отмечалось низкое, по сравнению с контрольным, содержание в крови ТБГ и отсутствие динамики изменения концентрации этого глобулина.

Определенную роль в ПБ отводят плаценте. При исследовании плаценты макроскопически наблюдалось увеличение массы и уменьшение толщины. Поверхность плаценты была суховатая, границы между дольками стертые, нечеткие. В 35,2% случаев отмечалось прокрашивание тканей плаценты, оболочек, пуповины меконияльными зелеными водами. На поверхности плаценты отмечались белые инфаркты, кальцификаты, участки жирового перерождения. Соотношение массы плаценты и массы плода при ПБ в среднем составило 1,66 (при доношенной беременности 1,62).

При микроскопическом исследовании плаценты у 42 (25,4%) женщин выявлялись распространенные склеротические изменения стромы ворсин и стенок сосудов, у 51 (30,9%) - дистрофические изменения концевых и стволовых ворсин, у 53 (32,1%) - повышенное отложение фибриноидного слоя, у 73 (44,2%) - обеднение концевых ворсин капиллярами и у 77 (46,7%) пациенток отмечались морфологические признаки нарушения кровотока и ишемии. Признаки незрелости плаценты в 38,8% случаев выражались промежуточными дифференцированными ворсинами, в 46,7% случаев - развитием фетоплацентарной недостаточностью. Ворсины были представлены продольно и косо срезанными, чаще неправильной формы структурами со зрелой плотной стромой. Терминальные ворсины были немногочисленными. В опорных вор-

синах отмечалось сужение просвета артерий и артериол, гипертрофия стенок сосудов.

В эндометриальных сегментах в большинстве случаев - 81,2% отмечалось расширение просвета артерий, повышенное отложение в стенках фибриноида. В миометрии определялся суженный просвет сосудов и плотные мышечные пучки.

В контрольной группе в плаценте чаще встречались зрелые терминальные ворсины, которые имели овальную форму. Поверхность ворсин была покрыта синцитиотрофобластом, на долю которого приходилось в среднем 26,2%.

При исследовании микропрепаратов плацент родильниц с ПБ, в 67,8% случаях отмечалась незрелость ворсин. Удельный объем стромы и синцитиотрофобласта в этой группе в сумме составили 44,3% ($p < 0,05$), что было значительно меньше по сравнению с контрольной группой - 60,7%. Изучение препаратов плацент женщин с ПБ показало преобладание фибриноидной дистрофии, а также наличие кальцификатов и псевдонекрозов, которые отсутствовали в контрольной группе.

Наиболее ярким отличием при ПБ явилось увеличение межворсинчатого пространства в 1,3 раз и уменьшение в 1,4 раза стромы ворсин и синцитиотрофобласта, а также суммарного количества фибриноидной дистрофии, псевдонекрозов и кальцификатов - 4,9% (контроль-1,0%).

При сопоставлении результатов определения у беременных концентрации ТБГ перед родами и морфологическими исследованиями их послеродовых плацент было выявлено, что при низком уровне ТБГ снижалось количество зрелых плацент - с 37,5% в I группе до 10,0% в III группе. Одновременно увеличивалось число плацент с воспалительными изменениями (плацентиты, хориоамниониты).

Таким образом, полученные результаты показали, что имеющийся низкий уровень ТБГ по сравнению с контролем, в течение беременности и к моменту родов в сыворотке крови женщин с ПБ практически не изменялся.

Известно, что ТБГ - гликопротеин с молекулярной массой 75 кД, имеющий электрофоретическую подвижность 1-глобулина [10]. Находится белок в незрелой плаценте в цитоплазме цитотрофобластов и синцитиотрофобластов хориона [9,10]. В зрелой плаценте ТБГ обнаруживается в остаточном трофобласте и в составе фибриновых островков, а также на внешней поверхности плазматических мембран микроворсинок. Снижение концентрации ТБГ в периферической крови беременных перед родами, очевидно, происходит за счет интенсификации его метаболизма. Этот биологически целесообразный процесс связан с подготовкой матери и плода к родам. Установлено, что основной функцией ТБГ является регулирующее воздействие последнего на иммунокомпетентные клетки материнского организма, поскольку ТБГ входит в группу белков-иммуносупрессоров, обеспечивающих подавление иммунной реактивности [5]. Кроме того,

имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что ТБГ является эффективным иммунодепрессантом, оказывающим во время беременности общее супрессорное действие на Т-лимфоциты материнского организма к развивающемуся плоду матери, а также вызывающим местную иммуносупрессию на уровне плаценты [5, 10].

Снижение ТБГ перед родами ведет к активации иммунной системы матери, которая начинает отторгать плацентарно-фетальный комплекс как аллотрансплантат, а также происходит уменьшение иммуносупрессивного действия ТБГ на организм матери, что важно в преддверии надвигающегося родового стресса [4, 6]. Однако, у беременных с ПБ существенного изменения в уровне ТБГ не происходило, особенно перед родами, на что указывала исследованная динамика содержания протеина в крови. В процессе работы нами было установлено, что величина снижения ТБГ прямо пропорциональна осложнениям беременности. Поэтому для надежного использования данного маркера в качестве предиктора готовности женщин к родам, на наш взгляд, необходимо предварительно провести определение его концентрации при сроке беременности 39-40 недель с целью диагностики готовности женщины к родам. Последующий мониторинг ТБГ и сравнение полученных результатов с этим значением позволяет отследить предродовое снижение его уровня и тем самым диагностировать приближающиеся роды.

Полученные результаты показали, что микроскопические изменения плаценты при ПБ характеризовались склерозированием стромы ворсин и сосудов, избыточным отложением фибриноидных масс в межворсинчатых пространствах и строме ворсин, расстройством кровообращения, развитием отека и очагов кровоизлияний, облитерацией сосудов, возникновением инфарктов, участков обызвествления, дистрофией синцития и жировой дегенерацией децидуальных клеток.

На основании значительного количества исследований, посвященных морфологическим особенностям плаценты при ПБ, ряд изменений расценивают как проявление компенсаторных реакций, способствующих увеличению обменной поверхности плаценты [2, 3]. Морфофункциональные изменения в плаценте при ПБ нарушают основные функции этого органа, в частности уменьшается переход кислорода и питательных веществ от матери к плоду, увеличивается накопление в организме плода продуктов метаболизма. Все это

способствует развитию плацентарной недостаточности, которая в свою очередь приводит к нарушению обмена веществ у плода. Ввиду наличия тесной взаимосвязи плода и плаценты, снижение жизнеспособности плода отражается на функции плаценты.

Таким образом, полученные данные подтвердили, что параллельное определение ТБГ и морфологических показателей при ПБ расширяет возможности лабораторной диагностики и повышает ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц Ст. Медико-биологическая статистика. - Пер. с англ. Под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В.Самойлова. М.: Практика, 1999, 200 с.;
2. Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Переносная беременность: диагностика, тактика ведения и методы родоразрешения - Вопр. гинекол., акуш и перинатологии, 2003, т.2, N.2, с.37-42;
3. Чернуха Е.А. Перенашивание беременности. - М.: Медицина, 1982, 192 с.;
4. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуниет беременной женщины. - М.: Медицинская книга, Н.Новгород: НГМА, 2003, 226 с.;
5. Arnold L.L., Doherty T.M., Flor A.W. et al. Pregnancy-specific glycoprotein gene expression in recumbent aborters: a potential correlation in interleukin-10 expression. - Am. J. Reprod. Immunol., 1999, v.41, N.3, p.174-182;
6. Axelsen S. Prolonged pregnancy: Management in EBCOG countries. - Europ. J. Obstet Gynecol., 1999, v.86, p.345-350;
7. Sanchez-Ramos L., Olivier F., Delke I., Kaunitz A.M. Labor induction versus expectant management for postterm pregnancies: a systematic review with meta-analysis. - Obstet Gynecol., 2003, v.101, p.1312-1318;
8. Shupert W.L., Chou W.Y. Pregnancy specific beta-1 glycoprotein in human intestine. - Mol. Cell Biochem., 1993, v.120, N.2, p.159-170;
9. Silver R.M., Heyborne K.D., Lesliy K.K. Pregnancy specific beta-1 glycoprotein (SP-1) in maternal serum and amniotic fluid: pre-eclampsia, small for gestational age fetus and fetal distress. - Placenta, 1993, v.14, N.5, p.583-589;
10. Wu S.M., Bazar L.S., Cohn M.L. et al. Expression of pregnancy specific beta 1 glyco-protein genes in hematopoietic cell. - Mol. Cell Biochem., 1993, v.122, N.2, p.147-158.

SUMMARY

Biochemical and morphologic estimation of placenta function at prolong pregnancy *F.Israfilbeylie*

Author investigated the possibility to application concentration of the pregnancy specific beta-1 glycoprotein (PSG) in the blood as a predictor of women's readiness and compared PSG level with morphologic parameters of placenta.

Results obtained demonstrated that parallel done quantitation of PSG level in the blood and determination of morphologic parameters of placenta at women with prolong pregnancy can increase effectivity of laboratory diagnostics of the prolong pregnancy.

Поступила 23.11..2006

Роль глюкозамин-сульфата в патогенетическом лечении артрозов с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава

Э.Т.Ахмедов

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Лечение больных с патологиями височно-нижнечелюстного сустава является одной из актуальных проблем современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [4, 5, 9]. Являясь эпицентром движений на лице, заболевания и повреждения височно-нижнечелюстного сустава создает большое беспокойство больным и негативно влияет на их жизнедеятельность [5]. ВОЗ 2000-2010 годы объявил декадой - глобальной акции по улучшению качества жизни пациентов, страдающих патологиями опорно-двигательного аппарата [1].

Среди заболеваний и повреждений височно-нижнечелюстного сустава артрозы с внутренними нарушениями по специфической клинике, полиэтиологичности и выбору тактики лечения ярко отличается от других патологии лицевого скелета. Различают склерозирующие и деформирующие артрозы с внутренними нарушениями. Эти патологии развиваются как последствия ревматизма, ревматоидного полиартрита, специфического инфекционного процесса, перенесенной травмы, в том числе микротравмы зубо-челюстной системы и некоторых метаболических, нейроэндокринных нарушений [6]. Постепенно ограничивается движение нижней челюсти, отмечается болезненность при приеме пищи и разговоре. Выявляются уже грубые структурные симптомы в виде щелкания, крепитации, шума и трений. Все это тесно связано с внутрисуставными глубокими биохимическими процессами. В случае позднего обращения и стойкости этиологических факторов происходит усиление хронического процесса. Со временем определяются дегенеративные изменения суставной головки челюстного сустава - альтерация и дегенерация хондроцитов, выделение протеолитических ферментов, изменение структуры протеогликанов коллагена и уменьшение количества глюкозаминогликанов. Отмечается расслабление эластичности и прочности суставного хряща. Чтобы устранить такие сложные патологические процессы, проводимые исследования должны быть направлены на восстановление молекулярной структуры суставного диска, в сохранение его амортизирующих и гладких поверхностных свойств и на обеспечение биохимическими веществами, присутствующими в хряще.

Традиционные медикаментозные методы лечения артрозов с внутренними нарушениями височно-ниж-

нечелюстного сустава, и прежде всего, использование нестероидных противовоспалительных препаратов, по видимому, не замедляют прогрессирования болезни [3]. В последние годы особое внимание уделяется изучению некоторых соединений, которые могут повлиять на патогенетические механизмы, замедляющие прогрессирование патологических процессов [2]. Современные направления в базисной терапии склерозирующих и деформирующих артрозов с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава - это применение естественных компонентов суставного хряща, а именно гиалуроновой кислоты, хондроитин-сульфата и глюкозамин-сульфата.

Глюкозамин-сульфат имеет следующие свойства:

- полностью восстанавливает естественную структуру хряща;
- восстанавливает секрецию и увеличивает вязкость синовиальной жидкости;
- активизирует нормальную минерализацию костей ;
- оказывает противовоспалительное действие, в частности имеет антиоксидантные, болеутоляющие эффекты;
- возможность комбинирования с нестероидными противовоспалительными средствами ;
- безопасность назначения пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [7].

Кроме вышеуказанных, глюкозамин стимулирует синтез хондроцитами протеогликанов, ингибирует ферменты, вызывающие деструкцию хрящевой ткани, инициирует процесс фиксации серы в синтезе хондроитинсерной кислоты и способствует нормальному отложению кальция в костной ткани. Фармакологическими исследованиями было доказано, что глюкозамин, меченный C^{14} , вступая в реакции биосинтеза глюкозаминогликанов, регулирует образование полноценных протеогликанов [8].

Целью нашего исследования является определения эффективности применения глюкозамин-сульфата в комплексном патогенетическом лечении больных артрозами с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Клинический материал охватывает больных артрозами с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава, лечившихся в отделении челюстно-лицевой хирургии Клинического Медицинского Центра г.Баку 2005-2006 годах. Основной процент*

больных (76%) составили женщины. В план обследования больных включена анамнестическая информация из 20-ти специальных вопросов, которые составлены нами. Сначала изучены традиционные клиничко-лабораторные показатели. Из рентгенологических методов обследований использовались рентгенограммы, ортопантомограммы, в том числе специальные программы ортопантомограмм № 6, 7, 8, 9 для височно-нижнечелюстного сустава. По показаниям применены ультразвуковое и ядерно-магнитно резонансное исследования. Для уточнения структурных патологических изменений в височно-нижнечелюстном суставе, возникающих при артрозах с различными внутренними нарушениями, мы использовали данные ядерно-магнитного резонанса, которые по мнению многих зарубежных авторов, считается самым лучшим методом для диагностики заболеваний и поврежденных височно-нижнечелюстного сустава. Изучение особенностей внутренних нарушений возможно только при проведении функционального ядерно-магнитного резонанса, включающего в себя получение томограмм с открытым и закрытым ртом. Этот ценный метод обследования сыграл огромную роль в дифференциальной диагностике внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава со склерозирующими и деформирующими артрозами с внутренними нарушениями. Проведена аудиометрия и генетическое обследование всех больных. Определен уровень сахара в крови, показатели активной фазы воспаления и патологических серологических протезинов.

В динамике периферической крови больных изучены активность лизосомального фермента эластазы и количество аминокислоты оксипролина. Чтобы оценить общий иммунологический статус комплексного патогенетического лечения, и учитывая его диагностическую важность, мы изучали состояние клеточного и гуморального иммунитета. До и после лечения в периферической крови больных артрозами с внутренними нарушениями были определены Т- и В- лимфоциты, Т- хелперы, Т- супрессоры, Циркулирующие Иммунные Комплексы, Iq G, Iq A, Iq M. У всех больных произвели измерения одного из основных локальных показателей - расстояния между центральными фронтальными зубами (резцами) в миллиметрах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ. В комплексном патогенетическом лечении больных склерозирующими или деформирующими артрозами с внутренними нарушениями височно-нижнечелюстного сустава мы применили медикаментозное, физиотерапевтическое и ортопедическое методы лечения. Проводилась общая и локальная медикаментозная терапия. В комплексной патогенетической базисной терапии мы впервые отдали преимущество хондропротективным медикаментозным средствам. Новые направления основываются на применениях препаратов, имеющих в составе естественные компоненты хряща. Среди разнообразных хондропротективных медикаментозных средств мы применяли препарат Дона (глюкозамин-сульфат). Разработанный нами метод лечения сыграл особую роль в базисной терапии, оказал не только симптоматическое, но и позитивное клиничко-функциональное влияние.

Препарат Дона применяли по следующей схеме: Дона - 400 мг / 2 ml № 10 через день, один раз - внутримышечно (21-25 дневный курс лечения)

В результате комплексного лечения активность фермента эластазы в крови снизилась от 204 мкк/л до

168 мкк/л, а количество аминокислоты оксипролина повысилось от 105 мкк % до 143 мкк %. Локальные клинические показатели были аналогичны с биохимическими маркерами. В конце патогенетического лечения у больных расстояние между центральными резцами, при открывания рта было равно 33-35 мм. Эти показатели утвердили перспективность и эффективность применения препарата Дона. У 65-71% больных выявлены положительные изменения в показателях клеточного иммунитета.

Маркеры гуморального иммунитета были равны:

Iq G (условная норма = 1463 ± 2,1) 1477 ± 2,1;

Iq A (условная норма = 212 ± 0,2) 220 ± 0,3;

Iq M (условная норма = 169 ± 0,5) 177 ± 0,4.

Показатели Циркулирующий Иммуноглобулин Комплекса (условная норма = 63,2 ± 6,1) до лечения были высокими (89,2 ± 6,9), а после лечения приблизились к норме (67,1 ± 6,0). Клинически у 87,3% больных выявлено улучшение после проведенного лечения. Функции нижней челюсти полностью восстановились. Боль и беспокойства при разговоре и приеме пищи больше не отмечались. Выполнение акта жевания стало безболезненным. У 35% больных локальный шум, крепитация, трения, щелкания исчезли, а у 65% больных эти симптомы значительно уменьшились. Пальпация периартикулярных мышц более не вызывали. Все эти показатели обеспечили нормальное функциональное состояние височно-нижнечелюстного сустава и доказали целесообразность нового разработанного метода.

Учитывая эффективность и перспективность хондропротективных медикаментозных средств, после окончания лечения больных с целью профилактики препарат Дона назначен в течение 3-х недель один раз в день в виде порошка.

Таким образом, преимущественная роль и клиническая ценность применения глюкозамин-сульфата в базисной терапии основывается на эффективные полученные данные. Тактика использования глюкозамин-сульфата в комплексном патогенетическом лечении привело к регуляции внутрисуставных метаболических процессов, позитивному клиническому эффекту и улучшению качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Халтаев Н.Г. Международная десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint Decade). - Тер. архив, 2001, N.5, с.5-7; 2. Насонов Е.И. Современное направление фармакотерапии остеоартроза. - Consilium medicum. 2001, N.9, с.409-414; 3. Цветкова Е.С., Иониченок И.Г. Дона (глюкозамин сульфат) - патогенетически обоснованное применение при остеоартрозе. - Научно-практ. Ревматология, 2003, N.2, с.1-3; 4. Drangsholt M., LeResche L. Temporomandibular disorder pain. - In: Crombie IK, ed: Epidemiology of pain. Seattle WA: IASP Press 1999, p.203-233; 5. Dimitroulis G. The role of surgery in the management of disorders of the temporomandibular joint: a critical review of the literature. Part 1. - Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 2005, v.34, p.107-113; 6. Flygare L. Degenerative changes of the human TMJ (dissertation). - Swed. Dent. J., 1997, suppl.120; 7. McAlindon T.E. Glucosamine for osteoarthritis: dawn of a new era? - Lancet, 2001, v.357, p.247-248; 8. Sundry J.D., Gamett D., Thompson V. et al. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase - dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamin. - Biochem. J., 1998, v.335, p.59-66; 9. Widmalm S.E., Williams W.J., Djurdjanovic W.J. et al. The frequency range of TMJ sounds. - J. Oral Rehabil, 2003, v.27, p.173-177.

SUMMARY

The role of glucosamine sulfates in the pathogenetics treatment of arthrosis with internal derangement of the temporomandibular joint
E.Akhmedov

The complex treatment of temporomandibular joints pathology is one of the actual and main problems in modern dentistry and maxillofacial sur-

gery. We have used the preparates of the Dona (glucosamin sulfate) in the complex treatment of patients of arthrosis with internal derangement. After the treatment the condition of patients with arthrosis with internal derangement was normalized. Our tactics brought us to the positive clinics effect and improvement of patients life activity.

Поступила 25.11..2006

Особенности изменений кардиомиоцитов крыс разного возрастного периода при хронической перегрузке

А.Б.Исаев

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

В зависимости от степени и продолжительности физической нагрузки в сердечно-сосудистой системе возникают различные структурные и метаболические изменения. Изучение этих вопросов всегда стоит в центре исследований [1, 4, 5]. Для выявления и решения проблем, таких, как сердечно-сосудистая недостаточность, гипоксия, гипертрофия миокарда и др., требуется детальное изучение механизма адаптации кардиомиоцитов к физической нагрузке различного рода [3, 8, 9]. В доступной нам литературе мы нашли малое количество работ, которые посвящены изучению настоящей проблемы [6, 7]. Создание искусственных моделей, успешное решение вышеуказанных проблем имеет большое значение не только для теоретиков, но и для клиницистов.

Целью исследования являлось изучение структурно-функциональных изменений кардиомиоцитов крыс неполовозрелого молодого и старческого возрастного периода в условиях хронической перегрузки (плавание).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Настоящий эксперимент выполнен на 30 белых беспородных крысах - самцах. Для периодизации лабораторных животных применялась классификация В.Н. Западнюка (1971).

1. Неполовозрелый молодой возраст - 25 дней, масса 25,0-65,0 грамм. 2. Старческий возраст - 24-30 месяцев, масса - 300,0-450,0 грамм.

В каждой возрастной группе находилось 15 животных. Лабораторные животные содержались в одинаковых условиях вивария на полноценном пищевом рационе. Во время эксперимента крыс принуждали к плаванию в высоком сосуде. Каждая возрастная группа делилась на 2 подгруппы: I подгруппа - контрольная; II хроническая физическая перегрузка (плавание в течение 2 недель по 5 раз в неделю, по 5-7 часов).

В ходе работы были применены анатомические, гис-

тологические, электронно-микроскопические и гистохимические методики. С целью изучения гистологических изменений кусочки миокарда левого желудочка фиксировались в 10% буферном растворе нейтрального формалина и смеси Карнуа. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизона.

Для выявления особенностей изменения ультраструктуры кардиомиоцитов при хронической перегрузке образцы миокарда фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере, затем дофиксировали в 1% растворе четырехокиси осмия (рН - 7,34).

Материал, фиксированный в жидкости Шабадаша, применяется для выявления гликогена и гликопротеидов (ГП) по методу Шабадаша. Гистохимически были определены окислительно-восстановительные ферменты, такие, как лактатдегидрогеназа (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ), никотинамиддинуклеотид и никотинамиддинуклеотид фосфат-НАД и НАДФ-диафоразы. Фосфорилазу "А" и общую фосфорилазу выявили методом Такеучи и Куриаки, щелочную фосфатазу (ЩФ) - методом азосочетания (М. Берстон).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования показали, что при хронической перегрузке в сердечной мышце крыс неполовозрелого возраста отмечается межмышечный и внутримышечный отек, фрагментация, расслаивание, раскручивание и закручивание мышечных волокон, поперечная исчерченность плохо различима, ядра лизированы.

Сосуды расширены и переполнены кровью, при инъекции капиллярная сеть заполнена неравномерно, отдельные капилляры забиты эритроцитами. В субэндокардиальной зоне обнаруживаются точечные кровоизлияния.

Электронно-микроскопически в кардиомиоцитах наблюдаются просветленные саркоплазмы, отек, изменение формы некоторых митохондрий, деструкция их крист, уменьшение количество пиноцитозных пу-

зырьков.

В единичных, более набухших митохондриях наблюдается разрыхление и растворение. Часть миофибрилл находится в состоянии контрактуры. Ядра имеет причудливую форму, нуклеоплазма в них просветлена.

Гистохимически выявляемый гликоген резко уменьшается и обнаруживается в единичных клетках, он имеет крупногранулярную форму. Активность всех форм фосфоорилазы низкая. Активность СДГ, НАД- и НАДФ-диафораз низкая на фоне увеличения активности ЛДГ. Зерна формазана неравномерно распределены по всей саркоплазме. Встречаются мышечные волокна, содержащие синие, крупные, слившиеся гранулы или конгломераты формазана. Нежные соединительнотканые волокна, расположенные между мышечными волокнами и вокруг сосудов, обнаруживают выраженную аргирофилию и содержат гликозаминогликаны. Они также слабо PAS-положительны. Отечные мышечные волокна содержат большее или меньшее количество гликопротеидов. Грубые зрелые соединительнотканые волокна, расположенные по ходу сосудов, проявляют слабую аргирофилию, но содержат большее количество гликопротеидов.

После хронической перегрузки в сердечной мышце крыс старческого возраста наблюдаются разрастания соединительной ткани. Саркоплазма многих мышечных волокон зерниста, поперечная исчерченность нарушена. В субэндокардиальных участках миокарда определяются группы мышечных волокон, саркоплазма которых воспринимает кислые красители с разной интенсивностью. При окраске гематоксилином и эозином саркоплазма то бледно-розовая, то ярко-красная, поперечная исчерченность выражена слабо. На этом фоне определяются отдельные группы мышечных волокон с гомогенизированной саркоплазмой. Ядра в таких волокнах большей частью малого размера, строма отечна, инфильтрирована лейкоцитами, с очагами кровоизлияний, наблюдается гиалиноз стенки сосу-

дов.

Электронно-микроскопически в миоцитах обнаруживаются крупные пузырьки, набухшие митохондрии, жировые включения и большие скопления липофусцина. Матрикс митохондрий просветлен. Кристы прерывисты. Гликоген не обнаруживается. Контуры миокардиальных клеток изрезаны, различаются бухты, выпячивания и складчатость оболочки ядер. В саркоплазме имеется большое количество лизосом. Отмечался межклеточный отек и в отечной жидкости встречаются эритроциты, фибробласты, а также зрелые коллагеновые фибриллы, которые часто окружают капилляры и сосуды мелкого калибра. Часто миоциты заболочены отечной жидкостью. В некоторых клетках наблюдаются сегментарные и субсегментарные контрактуры.

Эндотелиоциты в капиллярах набухшие, их цитоплазма содержит большое количество пиноцитозных везикул и вакуолей. Набухшие клетки часто перекрывают просвет капилляра. Наблюдается микролазматоз.

Гликоген гистохимически не обнаруживается. Фосфоорилазная активность низкая. Активность СДГ, НАД- и НАДФ-диафораз низкая, тогда как активность ЛДГ умеренная; преобладают грубогранулярные зерна формазана. Активность ЩФ в эндотелии сосудов высокая. Гликопротеиды выявляются между отдельными мышечными волокнами, а также по ходу сосудов в большом количестве. Количество гликозаминогликанов небольшое, особенно в центральных участках толстых коллагеновых пучков.

Наблюдаются большие группы мышечных волокон с жировыми включениями в саркоплазме.

Итак, обсуждая результаты исследований, можно прийти к такому выводу, что в неполовозрелом и старческом возрасте в сердечной мышце при хронической перегрузке наблюдались очаги полной деструкции, обнаруживалась дезорганизация и разволокнение миофибрилл. Митохондрии были набухшие, многие из

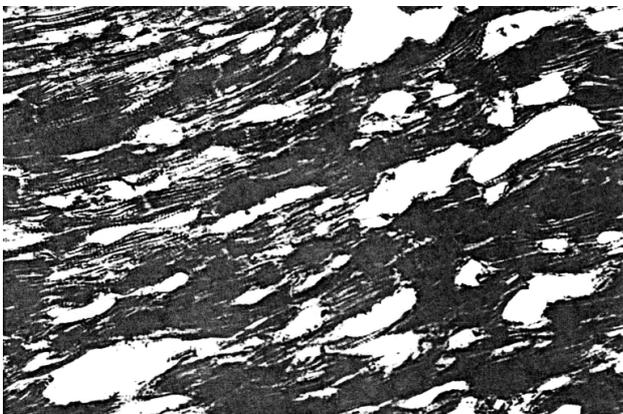


Рис. 1. Миокард левого желудочка крысы неполовозрелого возраста после хронической нагрузки. Активность СДГ в мышечных волокнах умеренная.

Окраска на СДГ. х 240

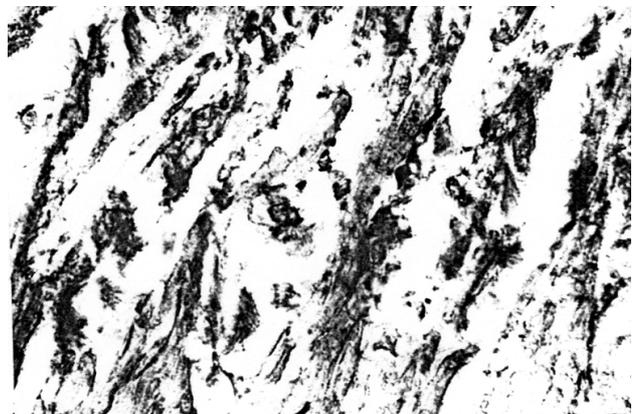


Рис. 2. Миокард левого желудочка крысы старческого возраста после хронической перегрузки. Низкая активность СДГ в мышечных волокнах.

Окраска на СДГ. х 300

них практически лишены видимого матрикса, кристы сильно редуцированы вплоть до полного исчезновения. Особенно отчетливы описанные выше изменения были у крыс старческой возрастной группы. В старческом возрасте появились большие скопления липофусцина. В настоящее время нашло подтверждение мнение, что накопление липофусцина является результатом адаптации сердца к гипоксическим условиям [3, 6]. Сказанное целиком подтверждает результаты и наших экспериментов.

Снижение активности СДГ, фермента особенно устойчивого к недостатку кислорода, свидетельствовало о значительной гипоксии и морфологически проявлялось резким повреждением структуры митохондрий кардиомиоцитов. Следовательно, физическая нагрузка усугубляет возрастные нарушения метаболизма крыс старческой возрастной группы, уменьшает потребление кислорода и повышает интенсивность анаэробных реакций, что согласуется с данными литературы [6, 7].

При хронической перегрузке в неполовозрелом возрасте наблюдается значительное расстройство микроциркуляции, уменьшение количества капилляров, утолщение и гомогенизация их стенок, стаз форменных элементов крови. В старческом возрасте появились очаги кровоизлияний, снижалась активность ЦФ в стенке сосудов, что является причиной снижения их тонуса.

Развитие необратимых изменений в миокарде крыс неполовозрелого возраста при хронической перегрузке следует связать с недостаточной адаптацией их к данной нагрузке. В старческом возрасте механизм подобных изменений иной; так как в норме у старых крыс, наряду с дистрофическими и атрофическими изменениями, функционируют признаки компенсаторно-приспособительных процессов, направленные на поддержание гомеостаза. В данном случае хроническая физическая перегрузка нарушает развитие компенсаторно-приспособительных процессов и, таким образом, является патогенетическим механизмом, усугубляющим возрастные изменения. Полученные нами результаты согласуются с наблюдениями других авторов [8, 9].

Таким образом, проведенное исследование еще раз подтверждает данные о том, что необходим четкий контроль за дозировкой физических нагрузок с учетом возраста, необходим поиск оптимизации режима двигательной активности в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балькин М.Б., Геннинг М. Р., Виноградов С. Н.- Морфо-функциональные изменения в организме у лиц с повышенной массой тела при комбинированном воздействии нормобарической гипоксии и физических нагрузок. - Физиол. человека., 2004, 30(2), с.67-75; 2. Западнюк В.И.- К вопросу о возрастной периодизации лабораторных животных. - Геронтол. и Гериатрия. (Киев), 1971, с.433-438; 3. Diffie G. M. Adaptation of cardiac myocyte contractile properties to exercise training. - Exere Sport Sci Rev, 2004, 32(3) p.112-9; 4. Gielen S., Hambrecht R. Effects of physical training of chronic cardiac insufficiency. - MMW Fortschr Med., 2005, 147(35-36), p.26-9; 5. Gyimts Z., Pavliac G., Simor T. Morfological and functional differences in cardiac parameters between power and endurance athletes: a magnetic resonance imaging study. - Acta Physiol. Hung., 2004, 91(1), p.49-57; 6. Hambrecht R., Erbs S., Linke A. et al.-Physical exercise in older patients with chronic heart failure. - Dtsch Med. Wochenschr, 2005, 130(12), p.710-6; 7. Haykowsky M.J., Teo K.K., Quinney A.H. et al. Effekts of long term resistance training on left ventricular morphology. - Can J. Cardiol., 2000, 16(1), p.35-8; 8. Herburn H., Fletcher J., Rosengarten T.H. et al. Cardiac vagal tone, exercise performance and the effect of respiratory training. - Eur. J. Appl. Physiol., 2005, 94(5-6), p.681-9; 9. Izava K.P., Watanabe S., Omiya K. et al. Effekt of the self-monitoring approach on exercise maintenance during cardiac rehabilitation: a randomized, controlled trial. - Am. J. Phys. Med. Rehabil., 2005, 84(5), p.313-21.

SUMMARY

The changes peculiarity of rats' cardiomyosites from different age group during the chronic physical load
A. Isayev

The aim of research is learn the change peculiarity of rats' cardiomyosites from pubescence and old age group during the chronic physical load (swim). The experiment carried out on 30 rats. During the work used anatomic, hystologic, histochemical and electron-microscopic investigation methods. Stream the hystologic investigation discovered hypertrophy in muscles fibers, intramuscular and intermuscular oedema. Hystochemical investigation allow to discover the decreasing of glycogen, activation of active and general phosphorilaza, intensity decreasing of SDH, NAD-, NADP-diaforilaza and increasing activation of LDH. In result of electron-microscopic investigation observe intracellular and intercellular oedema, size and form change of mitochondries, transparent of matrices, fragmentation of crystae, decreasing amount of capylliar, enlarge of artery and venulae and stase of uniform elements.

This note changes is explain with full differentiation of pubescenc rats cardiomyosites. In old rats this changes connect with beside involyutive proses, disturb of compensator adaptation changes.

Поступила 01.12..2006

Влияние изменений продукции ангиогенных факторов роста и экспрессии их рецепторов на осложненное заживление ран после маммопластики

Е.Н.Малыгин, Т.Г.Тенчурина

Клиническая больница №85, г. Москва

Методы коррекции деформаций молочных желез не всегда позволяют получить качество рубца эстетически удовлетворяющее и пациента, и хирурга [2]. Во многих случаях характеристики рубца играют важную роль в жизни пациента и не редко заставляют его вновь обращаться к хирургам. Поэтому для эстетической хирургии характерен совершенно другой подход к оценке качества рубцов, так как основная задача пластических операций - улучшение внешнего вида пациента.

Из наиболее часто встречающихся осложнений после реконструктивно-пластических операций на молочной железе являются гипертрофические рубцы [4]. Заживление ран после маммопластики гипертрофическим рубцом отрицательно влияет на психологическое состояние женщины, так как всегда вызывает серьезную косметическую проблему. Известно, что процессы заживления раны и образование рубцов протекают под влиянием системных и локальных факторов [1].

В основе формирования гипертрофических рубцов лежат чрезмерные процессы грануляции, морфологическая особенность которых заключается в сохранении повышенной плотности микрососудов [9]. Для успешной репарации клетки должны свободно передвигаться, что обеспечивается соответствующим сигналом, получаемым от присутствующих в ране факторов роста [5]. Клеточное взаимодействие играет важную роль на всех стадиях раневого процесса.

Заживление раны требует строгой регуляции клеточной пролиферации и клеточной подвижности, осуществляемой с помощью различных механизмов, одним из которых является взаимодействие ростовых факторов с их рецепторами, экспонированными на поверхности клеточных мембран.

Важнейшая роль в процессе ангиогенеза отводится сосудисто-эндотелиальному (СЭФР) и эпидермальном (ЭФР) факторам роста. СЭФР относят к ключевым цитокинам, которые стимулируют размножение эндотелиальных клеток, обеспечивая рост сосудов. Другой ангиогенный фактор роста - ЭФР является наиболее мощным стимулятором пролиферации, в том числе клеточных компонентов эндотелия сосудов [7, 10].

Известная обусловленность патологического заживления ран чрезмерными грануляционными про-

цессами определяет актуальность исследования функционирования ангиогенных факторов и их рецепторов при формировании гипертрофических рубцов после маммопластики.

Целью настоящей работы явилось изучение роли ангиогенных факторов роста (СЭФР и ЭФР) и их рецепторов (РСЭФР и РЭФР) в регуляции процессов репаративной регенерации при эстетической маммопластике.

Под наблюдением находилось 59 женщин, из них 37 оперированы по поводу постлактационной инволюции молочных желез, форма которых была коррегирована с помощью мастопексии, и 22 осуществлена редукционная маммопластика в связи с гипертрофией молочных желез II - III степени и мастоптоза. Возраст женщин варьировал в пределах 29-40 лет. В анамнезе у них отмечено от 2-х до 3-х родов. Все пациентки оперированы под общей анестезией. Пластические операции у 41 (69,5%) завершились эстетически приемлемым результатом и у 18 (30,5%) имела место гипертрофия послеоперационного рубца. Контрольную группу составили 43 женщины, обратившиеся в клинику по поводу незначительных дефектов кожи (бородавки).

При плановом предоперационном обследовании и при контрольном осмотре на 10 сутки послеоперационного периода в сыворотке крови пациенток определяли содержание СЭФР, ЭФР, а также РСЭФР и РЭФР методом твердофазного иммунологического анализа с использованием наборов фирмы "Bender Med Systems" (Austria) по стандартным протоколам.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5,1; фирмы Statsoft, Inc.). Однородность дисперсией проверяли по критерию Фишера. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений - критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования представлены в таблице. Как видно из полученных данных наблюдаются существенные изменения содержания СЭФР в сыворотке крови у пациенток до проведения маммопластики, завершившейся формированием гипертрофического рубца, как относительно контрольных данных

Таблица. Содержание СЭФР (нг/мл), ЭФР (пкг/мл), РСЭФР (фмоль/мл) и РЭФР(фмоль/мл) в сыворотке крови пациенток с гипертрофическим рубцом после эстетической коррекции молочных желез

Группы	СЭФР		РСЭФР		ЭФР		РЭФР	
	До	После	До	После	До	После	До	После
Пациентки контрольной группы.	1,21±0,31	2,50±0,87	3,91±0,46	4,02±0,58	409,7±40,8	411,0±38,7	4,18±0,43	3,91±0,33
Пациентки с эстетическим эффектом.	1,39±0,85	2,52±0,80	3,98±0,40	2,97±0,88	410,7±38,8	422,0±41,0	3,77±0,43	4,03±0,49
Пациентки с гипертрофическим рубцом	2,41±0,90 ^{*1}	6,94±1,10 ^{***}	7,31±0,60	6,10±0,29 ^{***}	431,7±43,2	214,0±38,0 ^{***}	4,37±0,39	2,82±0,22± ^{***1/2}

* - достоверные отличия относительно контрольных данных.

** - достоверные отличия относительно данных до маммопластики.

¹ - достоверные отличия относительно данных у пациенток с эстетическим эффектом до маммопластики.

² - достоверные отличия относительно данных у пациенток с эстетическим эффектом после маммопластики.

($p < 0,01$), так и по сравнению с величинами, полученными в дооперационный период у женщин с эстетическим эффектом после маммопластики ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у этих пациенток до операции обнаружены изменения в экспрессии РСЭФР, характеризующиеся её увеличением в 1,86 раза ($p < 0,001$) при сопоставлении с контролем и более чем двухкратным - относительно показателей при заживлении раны косметическим швом ($p > 0,001$). Можно полагать, что причина увеличенной продукции СЭФР и экспрессии его рецепторов у данных женщин обусловлена наблюдаемым в этот период высоким уровнем эстрадиола, обнаруженным нами в этих условиях. [6]. Известно, что под воздействием этого полового стероида повышается как экспрессия гена СЭФР, так и его рецептора, синтез *de novo* которого контролируется также эстрадиолом [8].

При завершении маммопластики формированием гипертрофического рубца в сыворотке крови этих женщин уровень СЭФР был в 2,78 и 2,75 раз ($p < 0,001$; $p < 0,001$, соответственно) выше показателей, имевших место в этот период у пациенток контрольной группы и женщин с эстетическим эффектом после операции. При этом отмечалось достоверное снижение содержания ЭФР как относительно контрольных данных (в 1,92 раза $p < 0,001$), так и величин, характерных для женщин с косметическим швом после маммопластики (в 1,97 раза; $p < 0,001$).

Сопоставление степени экспрессии рецепторов СЭФР и ЭФР выявило особенно значительный рост концентрации РСЭФР в сыворотке крови данных пациенток в послеоперационный период. Это увеличение превышало контрольные показатели в 1,51 раза ($p < 0,01$), а параметры после реконструктивно-пластической операции с эстетическим эффектом - в 2,05 раза ($p < 0,001$). Отмеченное после операции снижение уровня ЭФР в сыворотке крови данных женщин сочеталось с падением в 1,54 раза ($p < 0,01$) концентрации его рецептора по сравнению с контрольными величинами и показателями пациенток с эстетическим эффектом - в 1,4 раза ($p < 0,05$), и отсутствием такового в контрольной группе пациенток ($p > 0,05$), а также у

оперируемых с эстетическим эффектом после маммопластики ($p > 0,05$).

Важным наблюдением нашего исследования можно считать наличие синхронности в продукции факторов роста и их рецепторов в случае заживления раневой поверхности гипертрофически рубцом при реконструктивно-пластической операции молочной железы. При этом обнаружено нарастание в сыворотке крови как уровня СЭФР, так и РСЭФР, и напротив, снижение концентрации ЭФР и его рецептора.

Разнонаправленные изменения в содержании изученных рецепторов, по-видимому, обусловлены метаболической целесообразностью. Низкая продукция ЭФР указывает на то, что процесс пролиферации эпителиоцитов, регулируемый этим полипептидным, значительно снижен относительно физиологических условий. Следовательно, последнее обстоятельство приводит к блокированию экспрессии РЭФР, что снижает запуск целого каскада внутриклеточных процессов, передающих импульс к ядру клетки, что может служить причиной, изменяющей местно-тканевой клеточный гомеостаз, реализующийся в гипертрофический рубец. В развитии последнего существенное значение имеют также максимально высокие показатели СЭФР и его специфического рецептора, что способствует ускорению процесса образования комплекса СЭФР - РСЭФР, усиливающего стимуляцию пролиферации эндотелиальных клеток и, следовательно, чрезмерный ангиогенез. Участие СЭФР в формировании кровеносных сосудов осуществляется при его взаимодействии с рецептором. Подтверждением реализации одного из важных механизмов регуляции этого процесса является наличие рецепторов с высокой степенью аффинности к СЭФР только у эндотелиоцитов, в отличие от других ангиогенных элементов [3]. Выявленные изменения продукции ЭФР, СЭФР и экспрессии их рецепторов у пациенток с гипертрофическим рубцом относительно показателей с косметическим эффектом после эстетической коррекции молочных желез свидетельствуют о нарушении регуляции пролиферации эндотелиальных клеток, обуславливающим бурный рост сосудов. Это снижает способ-

ность созревания рубца в период репарации послеоперационной раны. Модификация этого процесса определяет изменения в развитии грануляционной ткани, характеризующиеся снижением процесса разряжения сосудистой сети, необходимой в период репарации раны, и сохранением повышенной плотности микрососудов [9].

Результаты настоящего исследования указывают на то, что одним из условий развития гипертрофического рубца является нарушение регуляции эндотелиальной клеточной пролиферации, приводящей к неконтролируемому росту сосудов, снижающему созревание рубца. Выявленные особенности изменения процессов регуляции в послеоперационной регенерации при эстетической реконструкции молочной железы дают основание для проведения патогенетической терапии, направленной на профилактику гипертрофических рубцов. Установленная взаимосвязь нарушенного гормонального статуса в дооперационный период и модификации продукции СЭФР, ЭФР и их рецепторов у пациенток с гипертрофическим рубцом после маммопластики позволяет осуществлять профилактику этого осложнения ещё и путём коррекции гомеостаза половых гормонов у женщин до оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии. -Анналы пласт., реконст. и эстетич. хирургии., 2004, N.4, с.41-42; 2. Белоусов А.Е. Пластическая хирургия рубцов: возможности и проблемы. - Эстет. Медицина, 2005, т.IV, N.2, с.145-155; 3. Гомазков О.А. Нейропептиды и ростовые факторы мозга: Информ.-

справочное издание. - М.: Б., 2002, 239 с.; 4. Миланов Н.О., Старцева О.И., Ли А.Г., Чаушева С.И. Сравнение различных видов мастопексий при сочетании их с увеличивающей пластикой молочной железы. - Анналы пласт., реконст. и эстетич. Хирургии, 2004, N.4, с.112; 5. Пальцев М.В., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. - М.: "Медицина", 1995, 224 с.; 6. Тенчурин Т.Г. Влияние половых стероидов на характер заживления послеоперационных ран у женщин после маммопластики. - Научная мысль Кавказа. Изд-во Северо-Кавказский научный центр Высшей школы, 2003, N.12 (53), с.151-155; 7. Ярыгин Н.Е., Кораблёв А.В. Значение программированной гибели эндотелия в после внутриорганный кровеносного русла в эмбриогенезе человека. - Арх. патол., 1995, N.6 с.39-42; 8. Charnock-Jones D., Sharkey A., Rajput-Williams J. et al. Identification and localization of alternately spliced mRNA's for vascular endothelial growth factoring human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. - Biol Reprod, 1993, v.48, p.1120-1128; 9. Ladin D. The art and science of wound care [letter]. - Plast. Reconstr. Surg., 1995, v.96, N.3, p.748; 10. Sheets E.E., Yeh J. The role of apoptosis in gynaecological malignancies. - Ann. Med., 1997, v.29, N.2, p.121-126.

SUMMARY

Influence of changing of angiogenic growth factors production and its receptors expression to complicated wund reparation after surgical plastics of the breast

E.Mallygin, T.Tentchurina

It was carried out the investigation of angiogenic growth factors production and its receptors expression role in regulation of reparative regeneration at estetic surgical plastics of the breast.

It made clear that dysregulation of endothelial cellular proliferation can lead non-controlled growth of vessels and decreasing of intensivity of cicatrix maturation.

Поступила 04.12.2006

Генетический анализ аутосомно-диаллельной модели ПЭЗ в семьях больных азербайджанской национальности

Ф.Х.Саидова, Ф.А.Султанова

НИИ Клинической Медицины им.М.А.Топчибашева, г. Баку

В происхождении тиреопатий, одним из проявлений которых является полинодозный эутиреоидный зоб (ПЭЗ), наряду с теориями струмогенного эффекта пищевой и лекарственной природы, определенная роль отводится наследственности [3, 4, 7, 8, 9, 10], в частности приводящей к нарушению синтеза гормона, изменениям в сложной цепи биохимических процессов, все звенья которой находятся под контролем специфических ферментов, программируемых геноти-

пом [2]. Косвенным подтверждением этого является наличие повторных случаев заболевания в семьях. Другая особенность поражений щитовидной железы связана с различиями распространения болезни в отдельных географических зонах и этнических группах, что может быть обусловлено как генетическими, так и различными вредными факторами среды. В данной публикации предпринята попытка оценить вклад наследственности в патологию ЩЖ по результатам гене-

Таблица 1. Сопоставление наблюдаемых и теоретически ожидаемых сегрегационных частот поражений ЩЗ в ядерных семьях

Тип брака	Число семей (пробандов)	Общее число сибсов	Наблюдаемое число больных		Теоретически ожидаемое число больных					
			Кол-во	SF	Аутосомно-доминантная модель			Аутосомно-рецессивная модель		
					SF	T	p	SF	t	p
NxN	38	134	51	0,135	0	0	-	0,25	8,26	<0,05
NxA	51	125	59	0,108	0,51	3,72	<0,05	0,50	3,63	<0,05
AxA	1	4	3	0,66	0,76	0,15	>0,01	1	0,51	>0,05

тического анализа в семьях пациентов с ПЭЗ отделения эндокринной хирургии НИИМК им. М.А.Топчибашева.

При сборе материала применялся метод единичной регистрации дискретных фенотипов (наличие/отсутствие заболевания) в условиях обычной клинической практики. Для генетического анализа сформирована выборка из родственников первой степени (родители, сибсы и потомки) пробандов, с числом сибсов не менее двух. При сборе генеалогических данных к числу пораженных относились и индивиды с гиперплазией щитовидной железы, как состояния "предболезни". Формально-генетический анализ проводился сопоставлением наблюдаемых и теоретически ожидаемых сегрегационных частот (SF), рассчитанных по формуле Вайнберга, в ядерных семьях (родители - потомки). Рассматриваемая гипотеза отвергалась при $t > 2,58$. Частота гена и пенетрантности генотипов в рамках моногенной модели находились решением дисперсионных уравнений [1]. Распространенность заболевания в популяции оценивалась на основании данных о лицах контрольной выборки - этнических азербайджанцев не родственных пробанду. Из 460 таких лиц выявлено 23 индивида с ПЭЗ, что составило популяционную частоту $Qp = 0,05$.

Обследованы члены семей 143 больных ПЭЗ. Среди родственников первой степени в 66 (46%) семьях обнаружены повторные случаи заболевания или наличие других форм поражения ЩЖ (гиперплазия, гипотиреоз); зачастую повторные случаи выявлялись более чем у двух членов семьи. Из выборки семей с повторными случаями заболевания выделены 73 ядерные семьи (родители-дети), в которых проведено сопоставление фактически наблюдаемых и теоретически ожидаемых сегрегационных частот в аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной моделях нас-

ледования заболевания (таблица 1). Предлагаемые гипотезы отвергаются в силу несоответствия в рассматриваемых моделях наблюдаемых и ожидаемых сегрегационных частот. В аутосомно-доминантной модели число пораженных потомков от брака обоих больных родителей оказывается равновеликим с теоретически ожидаемым количеством больных, однако, наличие пораженных потомков в браках, когда оба родителя здоровы, отвергает такой путь передачи гена. К тому же, статистически достоверна разница между наблюдаемым и ожидаемым количеством больных от браков, когда один из родителей здоров, а другой болен ($t=3,9$; $p<0,05$). В аутосомно-рецессивной модели количество больных потомков от брака "больной x больной" значимо не отличается от теоретически ожидаемого, в то время как, в двух других типах брака - "здоровый x здоровый" и "здоровый x больной" - наблюдается достоверное отличие фактически наблюдаемых и теоретически ожидаемых частот ($t_1=8,26$; $p<0,05$ и $t_2=3,8$; $p<0,05$). Распределение больных по полу составило 28 мужчин : 145 женщин. Неравномерность распределения больных по полу можно было бы объяснить действием гена сцепленного с X-хромосомой. Эта гипотеза отвергается наличием у здоровых отцов больных дочерей в рецессивной модели и наличием у больных отцов здоровых дочерей в доминантной модели.

Несоответствие результатов сегрегационного анализа простым генетическим моделям служит основанием для перехода к следующему этапу генетико-статистического анализа, в частности к рассмотрению гипотезы о неполной пенетрантности менделирующих генотипов в аутосомно-диаллельной системе.

С учетом характера течения ПЭЗ у пробанда, из общей выборки выделены три анализируемые группы с вторичными случаями среди родственников пер-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между родственниками и компоненты дисперсии в монолокусной модели распределения поражений ЩЖ

Клиническая форма ПЭЗ	Число пар и повторных случаев		Коэффициенты Корреляции		Компоненты дисперсии		
	Родители-дети (op)	Сибсы (sb)	Rop	Rsb	Ga	Gd	Ew
первичная	49/218	35/154	0,184	0,186	0,368	0,008	0,624
рецидивирующая	15/54	17/60	0,24	0,243	0,48	0,006	0,514
гипотиреоз	24/112	21/93	0,18	0,19	0,36	0,04	0,6

Таблица 3. Параметры моногенной модели поражений ЩЖ

Клиническая форма ПЭЗ	Частота гена	Пенетрантность		Распределение генотипов	
		гомозигот	гетерозигот	гомозигот	гетерозигот
первичная	0,06	0,50	0,43	3,6%	96,4%
рецидивирующая	0,05	0,66	0,51	3,3%	96,7%
гипотиреоз	0,06	0,27	0,25	1,9%	98,1%

вой степени и числом sibсов не менее двух. Группу с первичной формой ПЭЗ составили 52 семьи, с рецидивирующей формой ПЭЗ - 14 семей; из этих групп выделено 25 семей с ПЭЗ, осложненным гипотиреозом. Преобладание среди пораженных лиц женского пола (не противоречащее данным литературных источников), обуславливает неравномерное распределение по полу в целом по выборке, поскольку супруги пробандов при анализе не учитываются, т.к. не являются кровными родственниками первой степени. В каждой сформированной выборке проводился анализ генетических параметров, при допущении, что наличие или отсутствие заболевания определяется аутосомно-диаллельной системой. Для определения частоты гена и пенетрантностей генотипов в монолокусной аутосомной модели рассчитывались коэффициенты частот распределения заболевания среди родственников в парах "родитель-ребенок" -Rop и "сибс-сибс" -Rsb на основании данных о частоте заболевания в анализируемых категориях родственников с поправкой на популяционную частоту поражения ЩЖ $Qp = 0,05$. Эти показатели использовались для вычисления компонент дисперсии, т.е. доли аддитивной (Ga), доминантной (Gd) и средовой (Ew) компонент. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Рассчитанные компоненты дисперсии свидетельствуют о существенном вкладе в наследственность аддитивных компонентов и незначительной доле - доминантных, что более характерно для мультифакториальной модели нарушения. Далее, решением дисперсионных уравнений для каждой выборки, находились частоты аллелей предрасположенности (p), на основании которых вычислялись значения пенетрантностей гомозиготных и гетерозиготных генотипов. Полученные результаты позволили рассчитать частоты встречаемости генотипов гомо- и гетерозигот в популяции и доли их среди лиц анализируемых выборок, отражающие степень предрасположенности к данной форме поражения ЩЖ (таблица 3).

Результаты вычисления генетических параметров в монолокусной диаллельной аутосомной модели развития различных форм поражения ЩЖ свидетельствуют о том, что и в выборке больных с первичной формой ПЭЗ, и при рецидивирующем течении заболевания, а также при осложнении ПЭЗ гипотиреозом, частота аномального аллеля существенно не отличается и колеблется в пределах 5-6%. Однако, несмотря на сходство аллельных частот, распределение анализируемых форм в популяции существенно отличается. Это связано с различиями пенетрантностей генотипов

каждой из форм. Так, наибольшая пенетрантность регистрируется при рецидивирующей форме ПЭЗ (гомозиготы - 66%, гетерозиготы - 51%), несколько ниже - в группепервичного ПЭЗ (гомозиготы - 50%, гетерозиготы - 43%). Значимо низкая пенетрантность отмечается у пациентов с ПЭЗ, осложненным гипотиреозом (гомозиготы - 27%, гетерозиготы - 25%). Примечательно, что при всех формах нарушения, пенетрантности гетеро- и гомозигот существенно не отличаются, что свидетельствует о незначительном эффекте двойной дозы гена. Этим и объясняется распространенность поражений ЩЖ, поскольку даже у гетерозигот заболевание пенетрирует с большой частотой. К тому же, расчеты показывают, что в исследуемой выборке больных доля гомозигот не превышает 3,6%. Кроме того, варианты клинического течения ПЭЗ у пробандов, проявляющиеся наличием рецидивирующих форм и случаев, осложненных гипотиреозом, с одной стороны характеризуются преобладанием аддитивной компоненты фенотипической дисперсии, с другой же - различными показателями пенетрантностей как гомо-, так и гетерозигот, что характерно для мультифакториальных нарушений. Это свидетельствует об отсутствии эффекта главного гена и предполагает мультифакториальную природу исследуемых поражений ЩЖ.

Таким образом, анализ распределения поражений ЩЖ в выборке лиц азербайджанской национальности, сформированной из родственников первой степени пробандов с ПЭЗ показал:

- наличие несоответствия сегрегации дискретных фенотипов простым менделевским моделям монолокусных диаллельных систем;
- отсутствие значимых отличий в частотах генов при различных формах ПЭЗ (первичной, рецидивирующей, осложненной гипотиреозом);
- наличие существенных различий в показателях пенетрантностей генотипов при различных формах ПЭЗ;
- преобладание аддитивной компоненты в общей фенотипической дисперсии.

Следовательно, в анализируемой выборке больных ПЭЗ азербайджанской национальности наблюдается отсутствие эффекта главного гена и предполагается мультифакториальная природа заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиндилис В.М. Генетика шизофренических психозов. Дисс. на соискание уч. ст. докт. биол. наук. М.: Ин-т психиатрии АМН СССР, 1979;
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. 688 стр. С-Пб.: "ЭЛБИ-СПБ", 2000;
3. Романчишен А.Ф. Диагностика и обос-

нование хирургической тактики и лечения новообразований щитовидной железы: Автореф. дис... докт. мед. наук. Л, 1989, 36 с.; 4. Саид Насир А. Патогенетическая концепция рецидивного узлового зоба. - Вопросы клинической медицины. Сборн. научных трудов, Витебск, 1997, с. 96-103; 5. Mc Kusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. - Baltimore, Johns Hopkins University Press, Aries Sistem Corporation, 1995; 6. Orgiazzi J. Multinodular goiter: natural history. - Ann. Chir., 1999, v.53, N.3, p.233; 7. Studer H. Pathogenesis of goiter: A unifying hypothesis. - Thyroid Today, 1984, N.7; 8. Yu C. I., Bhat M.K., Cheng S.Y. Thyroid hormone receptor-mediated transcriptional activity is modulated by tumor suppressor. - Thyroid, 1996, v.6, suppl.1, p.20.

SUMMARY

Genetic analysis of autosomal - diallel model of multinodular eutiroid goiter in azeri patients of azeri families

F.Saidova, F.Sultanova

Genetic analysis of 143 patients of azeri families with multinodular eutiroid goiter was performed by authors. The analysis of thyroid affection distribution in selected azeri group showed the absence of the effect main gene and revealed the presence of multifactorial nature of a disease.

Поступила 07.12..2006

Клинико-иммунологические проявления локально-инфекционно-воспалительных заболеваний у детей грудного возраста на фоне дисбактериоза и при присоединении острых респираторно-вирусных инфекций

Г.А.Курбанов

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Известно, что дисбактериоз кишечника при определенных условиях становится патогенетическим фактором для развития тяжелых вторичных расстройств, вплоть до генерализованных форм эндогенной инфекции, вернее реальным фактором угрозы развития сепсиса [1, 6, 9].

В литературе отсутствуют сведения, касающиеся изучения иммунологических механизмов развития ЛИВЗ на фоне дисбактериоза у детей грудного возраста.

Мы у 28 больных детей грудного возраста с ЛИВЗ и проявлением дисфункции кишечника - дисбактериоза изучали параметры иммунного гомеостаза и сопоставили с больными ЛИВЗ без нарушения микробиоциноза кишечника.

При определении степени выраженности дисбактериоза у детей использовали указание П.Л.Щербакова и соавторов (1998).

С учетом задачи нашей работы, уточнение значения дисбактериоза в процессе трансформации ЛИВЗ в сепсис, мы в эту группу включили больных со II и III степенью дисбактериоза кишечника.

В 1-ю группу включены 20 больных со II степенью дисбактериоза, во 2-ю группу - 8 больных с III степенью дисбактериоза. В сравнительную группу (3-я) включены 15 больных детей с ЛИВЗ без клинико-

бактериологического проявления дисбактериоза, контрольную группу составили 20 грудных здоровых детей.

При оценке тяжести патологического процесса установлено, что в 1-й группе тяжелые проявления ЛИВЗ имели место у 16 (80%) больных, среднетяжелое - у 2 (10,0%), а легкое - у 2 (10,0%) детей. Во 2-й группе тяжелая форма заболевания установлена у 7 (87,6%) больных, а среднетяжелая - у 1 (12,5%) ребенка.

В целом, в обеих группах 2 и более гнойно-воспалительные очаги проявились у 21 (75,0%) ребенка, а однотипная нозологическая единица в виде энтерита у 7 детей.

Оценка иммунного статуса больных и здоровых грудных детей проведена путем исследования в периферической крови фенотипированных лимфоцитов (СД 4+, СД 8+, СД 14+, СД 16+, СД 19+, лимфоцитов), иммуноглобулинов (ИГА, ИГН, ИГЖ, ИТЕ) и неспецифических факторов защиты организма (абсолютное количество нейтрофилов) и их функционального состояния путем изучения спонтанного и стимулированного и стимулированного НСТ - теста, общих ЦИК и их мелко-, средне- и крупно - молекулярных фракций.

При статистической обработке полученных данных наряду с вычислением среднеарифметической ве-

личины ($M \pm m$) были изучены иммунологические параметры у каждого конкретного больного.

Установлено, что средние параметры кишечного иммунитета в группах детей с ЛИВЗ на фоне дисбактериоза высокодостоверно снижены, по сравнению не только с больными сравнительной группы, но и данными у здоровых грудных детей ($p < 0,01$ - (СД8+ - клетки) 0,001). Исключение составили СД8+ - клетки, величина которых соответствовала норме ($p > 0,05$). Что касается средних данных гуморального иммунитета в этих группах больных, то одни показатели (IgA, IgM, ЦИК) были достоверно увеличенными, а другие - количество В-лимфоцитов (СД19+ клеток) и IgG оказались умеренными на фоне увеличения величины мелких и средних размеров ЦИК и уменьшения их крупных размеров ($p < 0,001$), общее количество нейтрофилов, как у больных 1-й группы, так и у детей 2-й группы оказалось в пределах нормы. В то же время их функциональная активность, определяемая по НСТ - тесту высокодостоверно была снижена по сравнению с нормой ($p < 0,01-0,001$).

Сравнение средних данных клеточного иммунитета между больными

1-й и 2-й группы не выявило различия, что дало основание для изучения этих индивидуальных параметров в каждой группе у конкретного больного.

На основании тщательного анализа параметра иммунологической реактивности организма установлено, что у большинства детей грудного возраста с ЛИВЗ на фоне дисбактериоза развивается выраженное транзитное ИДС, заключающееся в отклонении одного параметра клеточного иммунитета в 89,3% случаях, двух и более - у 64,3% больных ниже нижней границы нормы. Выражены низкое содержание IgA (в 42,9 % случаях), IgG (в 75,0% случаях) в сыворотке крови и уменьшение СД16+ - натуральных киллеров (в 42,9% случаях) свидетельствуют [4] о несостоятельности иммунного ответа у подобных больных. На фоне нарушения функционирования клеточного и гуморального иммунитета имеет место резкое угнетение у всех больных фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови.

Вышеуказанные данные свидетельствуют о наличии глубоких сдвигов в различных звеньях ИС у детей грудного возраста с ЛИВЗ на фоне дисбактериоза, выражающихся в нарушении процессов дифференциации, пролиферации и регуляции в иммунном гомеостазе больного ребенка. О нарушении процессов дифференцировки говорит снижение уровня иммуноглобулинов и числа НК-клеток, на уменьшение процессов пролиферации указывает снижение РБТЛ, а на наличие расстройства в процессах регуляции свидетельствуют низкие показатели ИРИ.

Об угнетении функционального состояния микро- и макрофагального звена неспецифической защиты - первичного барьерного звена организма у детей грудного возраста с ЛИВЗ на фоне дисбактериоза говорит снижение числа СД14+ - клеток [7] и резкое уменьшение индекса стимуляции НСТ-теста.

Полученные результаты клинико-иммунологических исследований убедительно доказывают наличие у этих детей реальной угрозы трансформации ЛИВЗ в генерализованный процесс в сепсис, что диктует необходимость разработки обоснованных современных патогенетических методов лечения.

Ряд авторов [2, 3, 5, 10] указывают, что сопутствующая ОРВИ усугубляет течение ЛИВЗ у детей.

Однако в этих работах недостаточно отражены иммунологические механизмы тяжелого течения сочетанной патологии ЛИВЗ и ОРВИ.

По данным Н.Чижова и соавторов (1993) временные дефекты в иммунологической реактивности организма ребенка следует рассматривать как обязательный элемент патогенеза острых вирусных инфекций. Индуцированные вирусами нарушения в иммунном гомеостазе организма выявляются в течение нескольких месяцев после острого процесса, это положение, по мнению авторов, диктует необходимость проведения коррекции иммунологических дефектов.

Учитывая актуальность и практическую важность этого вопроса, мы обследовали 18 детей грудного возраста, родившихся у матерей с патологическим течением беременности и нормальными родами, у которых при поступлении в стационар имела место сочетанная патология - ЛИВЗ и ОРВИ. Сравнительную группу составили 18 детей грудного возраста с ЛИВЗ (локально-инфекционно-воспалительные-заболевания) контрольную группу составили 20 практически здоровых детей.

Оценка иммунного статуса больных и здоровых групп детей проведена путем исследования в периферической крови фенотипированных лимфоцитов (СД3+, СД4+, СД8+, СД14+, СД16+, СД19+, лимфоцитов), иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) и неспецифических факторов защиты организма (абсолютное количество нейтрофилов) и их функционального состояния путем изучения спонтанного и стимулированного НСТ-теста, общих ЦИК и их мелко-, средне- и крупно молекулярных фракций.

При статистической обработке полученных данных наряду с вычислением среднеарифметической величины ($M \pm m$) были изучены индивидуальные иммунологические параметры у каждого конкретного больного.

Из полученных данных видно, что у детей грудного возраста при наслоении ОРВИ на ЛИВЗ параметры клеточного иммунитета подвергаются существенным изменениям, заключающимся в высокодостоверном уменьшении среднеарифметических величин одних параметров (лимфоцитов на 12,7%, СД3+ - клеток на 8,8%, СД4+ - хелперов на 10,4%, СД8+ - супрессоров на 15,6%, СД14+ - хелперов на 14,8%, РБТЛ- на 17,8, ИРИ- на 7,2%) и увеличении СД16+ - клеток на 12,2% по сравнению с соответствующими данными у здоровых детей грудного возраста ($P < 0,001$). Что касается величин В- лимфоцитов (СД19+ - клеток), то их среднеарифметическое значение находилось в пределах нормы ($p > 0,05$).

Следует отметить, что степень отклонения по некоторым показателям (IgE и ЦИК) у детей основной группы была более выражена, и их уровень оказался достоверно выше, чем у больных сравнительной группы ($P < 0,001$).

Результаты индивидуального анализа клинико-иммунологических параметров у детей основной группы показывают, что у 8 (44,4%) больных лимфоцитов, у 11 (61,2%) - CD3+ клеток, у 4 (22,2%) - CD4+ хелперов, у 12 (66,7%) - CD8+ супрессоров, у 7 (38,9%) - ИРИ, у 12 (66,7%) - РБТЛ, у 7 (38,9%) - количество CD14+ клеток, у 10 (55,6%) больных - содержание IgG в сыворотке крови оказались ниже нижней границы нормы. Наряду с этим у 9 больных количество CD16+ натуральных киллеров, 12 (66,7%) - концентрация IgA, у 14 (77,8%) - IgM, у 12 (66,7%) - IgE, у 10 (55,6%) - ЦИК, у 4 (22,2%) - мелкие размеры, а у 10 (55,6%) - средние размеры ЦИК находились выше верхней границы нормы.

Индивидуальный анализ в основной группе показал, что среди изучаемых параметров клеточного иммунитета отклонению одного из них ниже нижнего предела нормы имело место у 12 (66,7%) из 18 больных, двух и более у 11 (61,1%) детей, отклонение же одного показателя гуморального иммунитета выше верхней границы нормы имело место у (77,8%) детей, а у двух и более - у 12 (61,7%) больных. Величина индекса стимуляции НСТ-теста в 16 (88,9%) случаях находилась ниже нижней границы нормы.

Клинико-иммунологическое сопоставление дает нам основание заключить, что у детей грудного возраста, родившихся у матерей с патологическим течением беременности (нефропатия I и II степени), при наличии у них ЛИВЗ и наложении ОРВИ, происходят глубокие сдвиги не только в параметрах иммунной системы, но и в клинических проявлениях ЛИВЗ.

При сравнении степени нарушения в тех или иных звеньях ИС у больных основной группы установлено, что доминирующее нарушение имеет место в фагоцитарной активности нейтрофилов (в 88,9% случаев), далее в супрессорной активности лимфоцитов (в 66,7% случаев) и в функциональной активности лимфоцитов по РБТЛ (в 66,7% случаев).

Полученные данные диктуют необходимость у больных с ЛИВЗ в сочетании с ОРВИ применять

иную лечебную тактику, чем у детей, больных лишь с ЛИВЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Л.И. Микробный биоценоз у новорожденных в норме и при септических заболеваниях. - Педиатрия, 1991, N.5, с.27-30;
2. Долинная В.Т. Иммунопатогенез и терапия при гнойно-септической инфекции у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Алма-Ата, 1992, 24 с.;
3. Немсадзе К.П. Критерии ранней диагностики и интенсификация лечения сепсиса у новорожденных и детей первого года жизни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 1993, 36 с.;
4. Савченко А.А., Куртасова Л.М., Шмакина Н.А., Сургутская Г.Б. Взаимосвязь иммунологических показателей крови и функциональные параметры лейкоцитов у детей с рецидивирующей герпес - вирусной инфекцией. - Патол. физиол. и экспер. терапия, 2001, N.4, с.21-23;
5. Самсыгина Г.А., Черкасская Р.С., Дарбеева о.С. и др. Клинико-этиологическая характеристика локализованных форм гнойно-септических заболеваний новорожденных. - Педиатрия, 1983, N.2, с.35-39;
6. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Николаева И.В. и др. Гуморальный антистафилококковый иммунный ответ при респираторных инфекциях, осложненных дисбактериозом кишечника у детей. - Педиатрия, 1993, N.3, с.39-41;
7. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Развитие патогенетического принципа оценки иммунной системы человека. - Журн. микробиол., 1997, N.6, с.89-92;
8. Чижов Н. и др. Перспективы использования отечественных противовирусных препаратов. - Врач, 1993, N.3, с.43-44;
9. Щербатов П.Л., Кудрявцева Л.В., Зайцева С.В. и др. Микробиоценоз кишечника: его нарушения и коррекция с использованием бактисубтила. - Педиатрия, 1998, N.5, с.99-103;
10. Юсупова С.К. Клинико-лабораторная характеристика системы гемостаза при сепсисе у детей первого года жизни и его коррекция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1994, 19 с.

SUMMARY

Clinical and immunologic manifestations of local infectious-inflammatory diseases at breast-fed children with dysbacteriosis and added acute respiratory viral infections

G.Kurbanov

Author immunologically examined two groups breast-fed chilis: one pf them had dysbacteriosis and acute respiratory viral infections and others had acute respiratory viral infections only.

Results obtained demonstrated that at children with acute respiratory viral infections combined with dysbacteriosis immunological changes were more expressen in comparing at children with acute respiratory viral infections only.

Поступила 11.12..2006

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Уровни трансаминаз в сыворотке крови у лиц с мутантными PiZ и PiS фенотипами альфа-1-антитрипсина

А.Б.Исмаилова, Э.М.Ахундова, Э.Э.Расулов, Э.М.Расулов
Бакинский Государственный Университет; Центральная Больница Нефтяников, г. Баку

ВВЕДЕНИЕ. Альфа 1-Антитрипсин (1А) - низкомолекулярный белок с активностью протеазного ингибитора, синтезируется клетками печени и разрушает эластазу нейтрофилов альвеолярных клеток легких. Идентифицировано свыше 90 молекулярных вариантов 1А, которые имеют клинику и в основном поражают печень и легкие больных [1, 2, 7].

Наиболее широко распространены аномальные PiZ и PiS и варианты, которые приводят к эмфиземе легких и заболеваниям печени [3, 6].

Ввиду широкого распространения и высокой активности трансаминаз в органах и тканях человека, а также сравнительно низких величин активности этих ферментов в крови были предприняты попытки определения уровня аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови лиц носительством аномальных вариантов ингибитора протеаз 1А. Наличие органических поражений при острых и хронических заболеваниях, сопровождается деструкцией клеток, приводит к выходу трансаминаз из очага поражения в кровь.

Следовательно, целью наших исследований явилась биохимическое исследование трансаминаз (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) в сыворотке крови лиц с наличием PiZ и PiS мутаций 1А.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для фенотипирования использована кровь практически здоровых лиц репродуктивного возраста (50 человек), и лиц с наличием PiZ и PiS мутантных вариантов 1А гена. Всего обследовано 32 гетерозигот с мутациями 1А гена.

Забор крови производили в микропробирки "эппендорф" без антикоагулянта. Сыворотку получали путем центрифугирования крови в центрифуге "эппендорф" (при 12000 об/мин) в течение 10-15 секунд.

Для идентификации мутантных фенотипов 1А нами был использован метод аналитического изоэлектрофокусирования сывороточных белков в полиакриламидно-амфолитовых пластинках с рН [4, 5].

Уровни сывороточных ферментов аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе "Dimension RL" фирмы DADE BEHRING (США). Результаты анализов в виде диаграмм составлялись по заданной программой компьютерной системой аппарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В норме уровни ферментов аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы варьируют в пределах 15,0-37,0 ед/л. и 30,0-65,0 ед/л. соответственно. В контрольной группе нами получены значения этих ферментов в пределах общепринятых нормативов: уровень аспаргатаминотрансферазы варьировал в пределах 18,6-33,2 ед/л., аланинаминотрансферазы - 34,5-61,9 ед/л., соответственно.

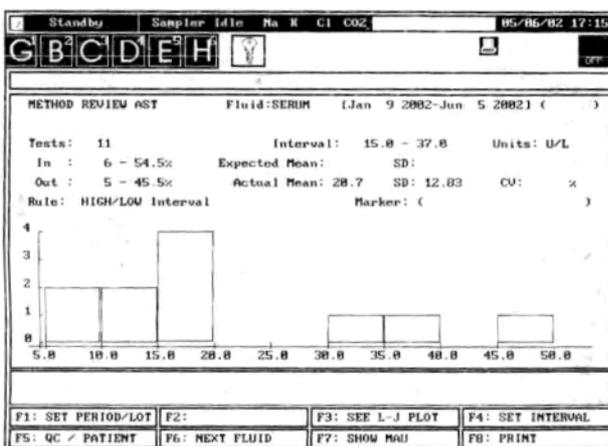


Рис. 1. Распределение уровня фермента аспаргатаминотрансферазы

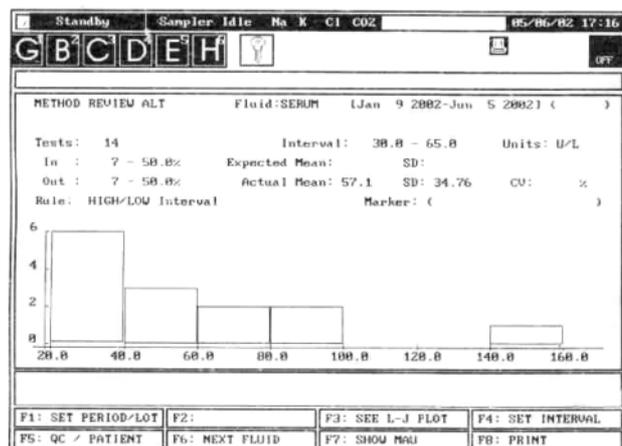


Рис. 2. Распределение уровня фермента аланинаминотрансферазы

В экспериментальной группе наблюдали гипертрансаминазэмию; повышение уровня ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Для ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы наблюдали отличающиеся от нормы как пониженные, так и повышенные значения, варьирующие в пределах: от 24,4 до 93,3 ед/л. и 5,4 до 158,4 ед/л., соответственно.

Результаты распределения значений ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы представлены в виде диаграмм на рисунках 1 и 2.

Биохимическое исследование сыворотки крови лиц с мутациями 1А гена установил изменения, в частности значительное повышение уровней таких печеночных ферментов как лактатдегидрогеназа, гаммаглутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза поджелудочной железы и желчного пигмента - билирубина. Наибольшие изменения наблюдались при мутации - PiZ.

Таким образом, наличие PiZ и PiS мутаций 1А гена приводит к комплексному изменению - повышению активности ферментов печени, поджелудочной железы, а также увеличению уровня билирубина в сыворотке крови больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elzouki A.N et al. Severe alpha 1-antitrypsin deficiency with membranoproliferative glomerulonephritis syndrome, reversible after ortho-

topic liver transplantation. - J Hepatol., 1997 26 (6), p.1403-1407; 2. Gross V.et al. Biosynthesis and secretion of M- and Z-type alpha 1-proteinase inhibitor by human monocytes. Effect of inhibitors of glycosylation and of oligosaccharide processing on secretion and function. - Biol Chem Hoppe Seyler., 1990, 371(3), p.231-238; 3. Jacob M., Waugh M.D., Jia Li-Hawkins et al., Therapeutic Elastase Inhibition dy alpha-1-Antitrypsin gene transfer limits neointima formation in normal rabbits. - New York NY, 2001, p.10029; 4. Janciauskiene S.et al. Detection of calculating and endothelial cell polymers of Z and wild type alpha 1-antitrypsin by a monoclonal antibody. - J.Bio Chem., 2002, 277(29), p. 26540-26546; 5. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. Tenth Edition. The Johns Hopkins University Press. Baltimore and London. 2002, v.1,2, p.2309; 6. Tebbutt S.J. Technology evaluation transgenic alpha-1-antitrypsin (AAT), PPL therapeutics. - Curr. Opin. Mol. Ther., 2000, 2:199-204; 7. Tyagi S.C. Reversible inhibition of neutrophil elastase by thiol-modified alpha-1-antitrypsin deficiency. - J.Biol.Chtv, 1991, 266:5279-5285.

SUMMARY

Levels of transferases in patients with mutant PiZ and PiS phenotypes of alpha-1-antitrypsin
A.Ismayilova, E.Akhundova, E.Rasulov, E.Rasulov

The levels of blood serum transferases are described in patients with mutations of alpha-1-antitrypsin. The altered values, namely: quantity increase of alaninaminotransferase and aspartateaminotransferase are identified in blood serum in people with PiZ and PiZ phenotypes of alpha-1-antitrypsin.

Поступила 03.10..2006

Микроанатомические особенности желез трахеи и главных бронхов новорожденных детей при частичной атрезии трахеи

Б.М.Гусейнов

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Несмотря на то, что патогенез частичной атрезии (сужение трахеи) до сих пор до конца не выяснен [3], в настоящее время почти не исследованы особенности микроанатомии желез, их взаимоотношения с лимфоидными и другими структурами в стенках трахеи и главных бронхов при атрезии трахеи. Вместе с тем, атрезия трахеи является часто встречаемой врожденной аномалией. Эта аномалия может быть выявлена при современных методах инструментального исследования (УЗИ, ЯМР и др.). Состояние стенки в неповрежденных отделах трахеи при атрезии до сих пор не исследовано [1, 2, 4, 5, 6, 7]. В частности, в научной литературе отсутствуют данные о морфо-функциональном состоянии желез в трахеальной и бронхиальной стенках.

Целью исследования явилось получение микроанатомических данных о состоянии трахеальных и бронхиальных желез в неповрежденных участках

этих органов при частичной атрезии трахеи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Гистологическими методами мы изучили железы в нижней трети трахеи и нижней трети каждого из главных бронхов у пяти новорожденных (мертворожденных) детей, у которых диагностирована на секции атрезия трахеи (шейная или верхне-грудная часть). В качестве сравнения были использованы микропрепараты, полученные от трупов 11 детей аналогичного возраста, не имевших патологии органов дыхания. Продольные и поперечные гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, по ван Гизон, азур-2-эозином, по Гримелюсу, по Браше. Статистическая обработка данных включала вычисление среднеарифметических показателей и их ошибок. Вычисление достоверности различий проводилась методом доверительных интервалов.*

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При атрезии трахеи железы гистологически выявляются в 85,7±10,7 % случаев (в группе сравнения - в 100%). Их

периферические контуры (у начальных отделов, выводных протоков) в обеих группах четкие. Начальные части-продольные и поперечные в группе сравнения, при атрезии трахеи в стенках этого органа и в бронхиальных стенках в основном неправильной формы (рис.). Секрет в просвете начальных частей при атрезии трахеи в начальных частях и выводных протоков, вне зависимости от локализации желез (в нижней трети трахеи или в стенках бронхов) определяется в $24,5 \pm 6,8\%$ случаев (в группе сравнения - в $78,5 \pm 6,5\%$). У обеих групп начальные части выстланы цилиндрическим и кубическим эпителием, выводные протоки - вначале цилиндрическим эпителием, а в области устья протока - кубическим эпителием.

Существенные различия дает сравнение цифровых показателей, характеризующих строение и размеры желез. Длина начального отдела у желез трахеи при ее атрезии в 2,0 раза меньше, у правого главного бронха - в 1,64 раза меньше, у левого главного бронха - в 1,33 раза меньше, чем аналогичные показатели у группы сравнения (табл.). Площадь начального отдела при частичной атрезии трахеи на срезе у этого органа в сохранной его зоне, по нашим данным, в 1,91 раза меньше, у правого главного бронха - в 1,55 раза меньше, а у левого главного бронха - в 1,07 раза меньше нормативных показателей.

Количество начальных частей на срезе начального отдела желез трахеи при ее частичной атрезии также 1,77 раза меньше, чем у группы сравнения. При атрезии трахеи у правого главного бронха этот показатель меньше, чем у группы сравнения в 1,71 раза, у левого главного бронха - в 1,27 раза. Еще большие различия наблюдаются при сравнении процентного содержания паренхиматозного компонента желез, к которому относятся начальные отделы и проксимальная часть протокового аппарата желез.

Процентное содержание паренхиматозного компонента на срезе начальных отделов желез трахеи при ее частичной атрезии, по сравнению с нормативными данными, меньше в 2,13 раза, у правого главного бронха при атретическом поражении трахеи этот показатель ступает данным группы сравнения в 2,06 раза, у левого главного бронха - в 2,09 раза.

Индивидуальные показатели длины, площади начального отдела, содержания паренхимы на срезе, количества начальных частей при атрезии трахеи на протяжении этого органа и у бронхиальных желез всегда меньше, чем аналогичные минимум и максимум в группе сравнения.

Вместе с тем, снижение процентного содержания паренхимы на срезе желез всего трахео-бронхиального дерева при атрезии трахеи сопровождается увеличением доли стромы. В строме (соединительнотканый компонент железы) наблюдается утолщение коллагеновых волокон, и уменьшение количества аргирофильных волокон. По нашим данным, существенно изменяется и клеточный состав стромы - особенно количества клеток лимфоидного ряда, всегда постоянных и многочисленных в группе сравнения. Так, при

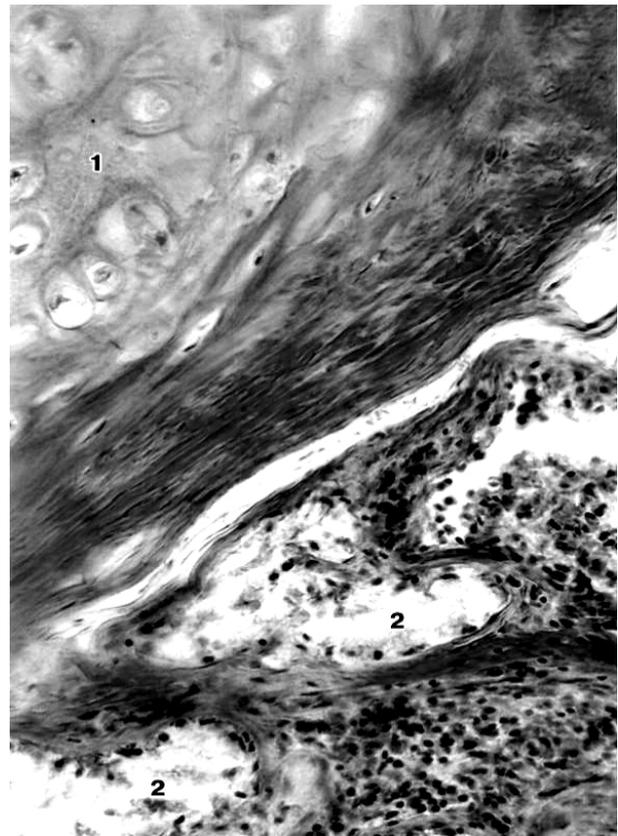


Рис. Начальные части неправильной формы в стенке нижней трети новорожденного при атрезии шейной части этого органа.

Окраска по ван Гизону. Ув. 400 х.

Примечание: 1 - хрящ, 2 - начальные части желез.

атрезии трахеи плотность расположения клеток лимфоидного ряда (их количество, приходящееся на площадь 1 кв мм среза) в строме желез трахеи в 4,10 раза меньше, чем у группы сравнения, в стенках правого главного бронха - в 3,73 раза меньше, левого главного бронха - в 2,67 раза меньше, в сравнении с нормативами. Изменяется и клеточный состав лимфоидной ткани в строме желез - в ней исчезают лимфоидные узелки. В диффузной лимфоидной ткани снижается процентное число малых лимфоцитов, почти нет клеток с картиной митоза, лимфобластов, больших лимфоцитов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при частичной атрезии трахеи в сохраненных участках трахео-бронхиального дерева железы находятся в состоянии морфологической регрессии. Аналогичные данные получены нами и при изучении лимфоидного аппарата у этого органа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козырев З.Х. Морфофункциональная характеристика секреторных элементов слизистой оболочки бронхиального дерева взрослого человека. - Тр. Харьковск. мед. ин-та. - Харьков, 1972, с.119-124;
2. Мацепон В.Д. Возрастные особенности желез трахеи человека - В кн.: Науч. труды Днепропетровского мед. ин-та. - Днепропетровск, 1958, т.5, с.174-184;
3. Путов Н.В. Болезни органов дыхания. - М.: Медицина, 1998, 546 с.;
4. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Малые железы пищеварительной и ды-

хательной систем. - М.: АПП "Джангар", 129 с.; 5. Синельников Р.Д. Некоторые итоги и перспективы в макромикроскопических исследованиях желез слизистых оболочек пищеварительной и дыхательной систем. - Тр. Харьков. Мед. Ин-та., Харьков, 1970, вып.94, с.5-6; 6. Brites G. Sure quelques dispositions des glands de la trachea foie tale humane ET leur importance. - C.R.Ass. Anat., 1990, v.24, p.267-279; 7. Tos M. Mucous glands of the trachea in children. Quantitative studies - Anat. Anza, 1970, v.126, N.2, p.146-160.

SUMMARY

Microanatomical particularities of tracheal and bronchial glands of newborns during partial atresia

B.Huseynov

The aim of this research was acquisition of microanatomical data about condition of tracheal

and bronchial glands in uninjured segments of these organs under partial atresia.

Via histological methods we researched glands in the lower one-third of each principal bronchus and trachea in 5 newborns, on whose section the atresia was diagnosed. Micropreparations received from 11 children' cadavers of the same age, having been free from any kind of pathology of organs of respiratory system were used as a comparison.

Thus, the conducted research has shown that during partial atresia glands, located in safe parts of tracheal-bronchial arbor are in condition of morphological regression.

Поступила 05.10.2006

Сопряженность изменений показателей иммунобиохимического гомеостаза у больных субклинически протекающим циррозом печени

Н.А.Гамидова, А.А.Кадырова, А.А.Гулиева, Х.Ф.Ахмедбейли, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет, Семейно-оздоровительный центр Минздрава, Центральная больница нефтянников, Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку

Ранее, в специально осуществленном с нашим участием, клинко-лабораторном наблюдении нами было продемонстрировано, что у больных клинически манифестными (как острыми, так и хроническими) формами вирусных гепатитов В и С и даже у части лиц с субклинически протекающими инфекциями, вызванными вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) выявляются, более или менее выраженные, изменения показателей, отражающих состояние иммунологической реактивности [1]. При этом, однако, однозначно связать отмеченные сдвиги в иммунограмме с наличием у этих больных дисфункции печени не представлялось возможным, поскольку выявленные изменения иммунологических показателей могли быть обусловлены не патологией печени, как таковой, а названными выше вирусными инфекциями, тем более, что хорошо известна способность их возбудителей индуцировать развитие в организме широкого спектра иммунопатологических процессов [3].

Это обстоятельство побудило нас осуществить иммунологическое исследование крови больных с лабораторно подтвержденной патологией печени, но не имевших в крови специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС. В качестве таковых были избраны пациенты с компенсированными циррозами печени (ЦП), у которых в сыворотке крови не выяви-

лись HBsAg и антитела к ВГС (anti-HCV).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 38 больных (31 мужчина и 7 женщин) с субклинически протекающим ЦП, отобранных из числа лиц, проходивших клинко-лабораторное обследование в одном из 3 медицинских учреждений: в Семейно-оздоровительном центре (в период с августа 2003 г. по сентябрь 2006 г.); в Центральной больнице нефтянников (январь 2004 г. - сентябрь 2006 г.), в Мемориальной клинике Н.Туси (ноябрь 2005 г. - сентябрь 2006 г.).

Поводом для обращения к врачу были жалобы на диспептические явления и, в основном, на быструю утомляемость и развитие слабости, неадекватной предшествующей нагрузке. В части случаев ЦП был обнаружен "случайно", при обследовании по поводу других заболеваний. Диагноз во всех был выставлен на основании результатов ультразвукографического исследования печени. Во всех случаях выявленный ЦП по классификации Чайлда-Пью соответствовал стадии А [12].

Иммунологическое исследование крови этих больных включало определение: содержания в крови Т-лимфоцитов (Т-л) и двух их субпопуляций - Т-хелперных (Т-х) и Т-супрессорных (Т-с) клеток (методом розеткообразования с эритроцитами барана в сочетании с теофиллиновым тестом) [10]; содержания в крови естественных киллерных клеток (ЕКК), идентифицируемых как "большие гранулярные" лимфоциты в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе [5]; фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов с помощью НСТ-теста и цитотокси-

ческой активности ЕКК [6]; удельной активности аденозиндезаминазы (АДА) в суспензии иммуноцитов крови [7]; концентрации в сыворотке крови альфа-интерферона (ИФН) и фактора некроза опухоли (ФНО) иммуноферментным методом на основе соответствующих наборов реагентов [8] и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови [10].

Биохимическое исследование крови больных ЦП, помимо определения в крови концентрации билирубина, альбумина и активности печеночных ферментов, включало определение концентрации восстановленного глутатиона (ГН-Ш) в крови и активности глутатион-пероксидазы (ГПО) и глутатион-редуктазы (ГР) в эритроцитах. Эти исследования были проведены фотометрически в соответствии с известными методиками [4].

Кроме того, в крови пациентов фотометрически определяли уровень среднемолекулярных пептидов - "средней молекул", который принимается за объективный показатель интенсивности эндогенной интоксикации [9].

Полученные результаты обработали традиционным методом вариационной статистики для небольших выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Иммунологические показатели, определенные нами у больных ЦП были сравнены с таковыми, ранее определенными у группы здоровых жителей г. Баку [2]. Такое сравнение показало, что практически у всех обследованных больных ЦП были выявлены, более или менее выраженные, отклонения большинства иммунологических показателей.

В частности, у них было отмечено снижение процентного содержания Т-л и Т-х (при некотором повышении содержания Т-с), а также ЕКК. Более того, у них было отмечено снижение процента НСТ+Н и индекса цитотоксической активности ЕКК, а также снижение удельной активности АДА в иммуноцитах. И, наконец, у них выявилось снижение в сыворотке крови концентрации а-ИФН и повышение в ней концентрации ФНО и уровня ЦИК. Эти изменения, в целом, по характеру соответствовали ныне существующим представлениям об особенностях изменения иммунного статуса у больных этим заболеванием [11].

Определенные у этих же больных биохимические показатели также в абсолютном большинстве случаев выходили за границы их физиологических колебаний у здоровых лиц.

Необходимо отметить, что кровь всех больных ЦП была серологически исследована с помощью иммуноферментного метода на наличие маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV). В зависимости от полученных результатов, больных разделили на две группы. В 1-ю группу включили 24 пациента (9 пациентов, у которых был выявлен HBsAg и 15 пациентов, у которых были выявлены anti-HCV), а во 2-ю группу - 14 больных, не имевших в крови этих маркеров.

Такое деление позволило сравнить эти две группы пациентов с ЦП в отношении определенных нами иммунологических и биохимических показателей. Проведя такое сравнение мы установили следующее.

Группы больных, имевших в крови HBsAg или anti-HCV и больных, не имевших этих маркеров отличались между собой только по содержанию в крови Т-х и

ЕКК и уровню ЦИК в сыворотке крови - у первых по сравнению с последними содержание Т-х и ЕКК в крови было ниже ($p < 0,1$), а уровень ЦИК в сыворотке - выше ($p < 0,05$). Статистически значимая разница между средними величинами остальных иммунологических показателей в этих группах отсутствовала.

Это косвенно указывало на то, что у больных ЦП развитие иммунологических сдвигов было обусловлено, главным образом, именно патологией печени, а "вклад" в развитие дисфункций иммунной системы, который внесли имевшиеся у части больных ЦП вирусные инфекции, оказался менее значимым.

Беря за основу эту посылку, мы предположили, что изменения иммунологических показателей, выявленные у больных ЦП, являлись вторичными и были обусловлены, в основном, метаболическими расстройствами, развившимися как следствие дисфункции печени по известному типу метаболической иммунодепрессии [4]. Косвенным подтверждением обоснованности этого предположения могли служить ранее полученные нами данные о том, что отклонения показателей иммунологического статуса имели наиболее выраженный характер у больных клинически манифестными формами хронических гепатитов В и С и наименее выраженными у лиц с субклиническими инфекциями, вызванными этими вирусами, т.е. у лиц, у которых метаболические расстройства были минимальными [1].

С учетом изложенных выше соображений, мы пренебрегая негативным иммунотропным влиянием вирусных инфекций, сопоставили результаты иммунологических исследований крови больных с результатами биохимического исследования крови одних и тех же больных ЦП. Оказалось, что у больных, у которых отмеченные отклонения показателей иммунного статуса (и, в первую очередь, отражающие функциональную активность нейтрофилов и ЕКК, а также уровень в крови ФНО) были наиболее выраженными, отмечались и более выраженные изменения определенных нами биохимических показателей и, в основном, более высокие уровни билирубина в крови и активности печеночных ферментов, более низкое содержание в ней восстановленного глутатиона и более выраженные изменения активности ГРО и ГР.

Этот факт, на наш взгляд, демонстрировал не только существование взаимосвязи иммунологических и биохимических показателей, но и вновь указывал на тесную сопряженность механизмов, обеспечивающих иммунологический и метаболический гомеостаз организма.

Таким образом, с помощью комплекса иммунологических и биохимических тестов было показано, что у больных ЦП изменения ряда показателей иммунологического статуса оказались сопряженными с изменением некоторых биохимических показателей, отражающих степень выраженности дисфункции печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.А., Ахундова Д.М., Гамидова Н.А. и др. Изменение показателей иммунологической реактивности при клинически манифестных и субклинических инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - Здоровье, 2004, N.9, с.80-82; 2. Кадырова А.А., Кабу-

лов Г.Г., Мамедов М.К. и др. Показатели неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у здоровых жителей г.Баку.- Экоэнергетика, 2004, N.1, с.24-27; 3. Курбанова С.А., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К. Патогенез иммунологических нарушений при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С.- Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.2, с.71-73; 4. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003; 5. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахундова Д.М. Модификация метода подсчета естественных киллерных клеток в периферической крови. - Здоровье, 2004, N.5, с.59-61; 6. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. Биохимический метод количественной оценки цитотоксической активности эффекторных иммуноцитов естественной резистентности в клинических и экспериментальных исследованиях.- Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.1, с.51-54; 7. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. Активность аденозиндезаминазы в иммуноцитах как биохимический показатель состояния иммунологически обусловленной резистентности. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.2, с.51-53; 8. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 17 с.; 9. Медицинские лабораторные технологии. Под ред. А.И.Карпищенко.; 10. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.-Витебск, 1996; 281 с.; 11. Чесноков Е.В., Кашуба Э.А. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии. Тюмень, 2000,

286 с.; 12. Comprehensive clinical hepatology. Eds.B.Bacon et al.2-nd ed. Philadelphia: Elsevier Ltd, 2006.

SUMMARY

Connected changing of immunobiochemical homeostasis parameters at patients with subclinic liver cirrhosis

N.Hamidova, A.Kadyrova, A.Guliyva, Kh.Akhmedbeyliy, M.Mamedov

The authors carried out complex laboratory examination of liver cirrhosis patients and demonstrated that registered immunologic disorders were mainly connected with metabolic disorders directly caused by liver dysfunction.

The article contains data reflected specificities of the changing of some immunologic disorders at patients with clinically manifested and subclinical infections caused by hepatitis B and C viruses. It easa demonstrated that spectrum and expressivity of the immunologic indicators changing depended of clinical forms of above mentioned infections.

Поступила 11.10.2006

Биохимические показатели функционального состояния печени у больных туберкулезом легких, инфицированных вирусами трансфузионных гепатитов

Э.Н.Мамедбеков, Г.М.Бекирзаде, Н.Р.Рзаева, М.К.Мамедов

Азербайджанский институт усовершенствования врачей, г. Баку

Хорошо известно, что инфекции, вызванные вирусами гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) довольно широко распространены среди больных туберкулезом легких (ТЛ), а специфические (серологические и молекулярные) маркеры инфицирования этими вирусами у больных ТЛ выявляются значительно чаще, чем у здорового населения соответствующих регионов (4). В то же время, известно, что в значительной части случаев ВГВ- и ВГС-инфекций у больных ТЛ сопровождаются клинически манифестными или субклинически протекающими дисфункциями печени, на фоне которых усиливаются токсических проявлений побочного действия противотуберкулезных препаратов на печень (3, 5).

Вместе с тем, проблема взаимосвязи ТЛ с этими вирусными инфекциями, в целом, и ряд ее эпидемиологических аспектов, в частности, все еще нуждается в дальнейшем изучении.

Нашей целью было определение частоты

выявления биохимических признаков дисфункции печени у инфицированных и не инфицированных ВГВ и ВГС больных ТЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было осуществлено биохимическое исследование сывороток крови и сывороток ТЛ, полученных у 50 больных фиброзно-кавернозным ТЛ, находившихся на лечении в клиническом отделении Городского противотуберкулезном диспансера N.1: у 12 из них был выявлен поверхностный антиген ВГВ (HBsAg), у 15 были выявлены антитела к ВГС (anti-HCV) и у 23 остальных эти серологические маркеры инфицирования в крови отсутствовали.

Полученные результаты сравнивали с аналогичными результатами, ранее полученными нами при биохимическом исследовании сывороток крови 300 безвозмездных доноров крови, не имевших каких-либо жалоб на дисфункцию печени и клинических признаков заболевания этого органа (1).

При выборе методов лабораторной индикации нарушений функций печени у обследованных нами больных мы полагали, что важнейшими наибо-

Таблица. Частота регистрации биохимических признаков дисфункции печени у больных туберкулезом легких, инфицированных ВГВ и ВГС и у группы здоровых лиц

Категории больных ТЛ	Число обследованных	Повышение АЛАТ	Повышение ГГТ	Повышение ТП
Общая группа больных	50	13/ 26,0%	10/ 20,0%	3/ 6,0%
Неинфицированные	23	3/ 13,0%	2/ 8,9%	1/ 4,3%
Инфицированные ВГВ	12	4/ 33,3%	3/ 25,0%	1/ 8,3%
Инфицированные ВГС	15	6/ 40,0%	5/ 33,3%	1/ 6,7%
Здоровые лица	300	11/ 3,7%	9/ 3,0%	1/ 0,3%

лее чувствительными лабораторными признаками СКГ являются повышение в сыворотке крови активности аланин-аминотрансферазы (АЛАТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и, в меньшей степени, повышение показателя тимоловой пробы (ТП) (2). Поэтому во всех образцах сывороток были определены активность этих "печеночных" ферментов, а также аспартат-аминотрансферазы (для обеспечения возможности вычисления коэффициента де Ритиса) и все они были использованы для постановки ТП.

Биохимическими признаками дисфункции печени считали повышение активности ферментов в случаях, когда их значение превышало верхнюю границу их нормального значения на 20% и более, а ТП считали повышенной, если ее результат превосходил 5 SN eg (2).

При анализе полученных результатов во внимание, в первую очередь, принимали не средние значения определенных нами показателей, а частоту обнаружения у обследованных больных ТЛ признаков дисфункции печени, что позволяло повысить наглядность сравнения результатов обследования у инфицированных и не инфицированных ВГВ и ВГС больных ТЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования полученных у больных ТЛ образцов крови и сывороток сведены в таблицу.

Как видно из таблицы, частота выявления повышения активности АЛАТ в общей группе больных ТЛ в 7 раз превышала частоту выявления этого же признака дисфункции печени у здоровых лиц. При этом, частота выявления этого показателя среди 27 больных, инфицированных ВГВ и ВГС (37,0+9,3%) почти в 3 раза превышала таковую у 23 пациентов, не инфицированных этими вирусами (p<0,05).

Аналогичная картина выявилась и в отношении активности ГГТ - частота выявления этого показателя среди 27 больных, инфицированных ВГВ и ВГС (29,6+8,8%) более, чем в 3 раза превышала таковую у 23 пациентов, не инфицированных этими вирусами (p<0,05).

Частота выявления повышенного результата ТП в общей группе больных ТЛ в 20 раз превышала аналогичный показатель у здоровых лиц, однако этот признак дисфункции печени у больных,

инфицированных ВГВ и ВГС обнаружился лишь в 1,7 раз чаще, нежели у неинфицированных пациентов.

Таким образом, было установлено, что биохимические признаки дисфункции печени у больных ТЛ, инфицированных ВГВ и ВГС обнаруживались чаще, чем у больных ТЛ, не инфицированных этими вирусами. Данный факт позволяет понять причины того, что у инфицированных больных ТЛ отмечаются более частые и более выраженные проявления медикаментозной гепатотоксности и дает основание полагать, что наличие у больных ТЛ инфекции, вызванных вирусами трансфузионных гепатитов может рассматриваться как косвенный признак более высокого риска развития токсического побочного действия на печень противотуберкулезных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекирзаде Г.М., Джалилова С.А., Адигезалова Д.А., Рзаева Н.Р. Биохимические признаки субклинических гепатопатий у здоровых доноров крови.- В кн.: Сборник научных трудов, посвященный 70-ти летию Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А. Алиева. Баку, 2005, с.191-194; 2. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике. М.: МИА, 2001; 3. Мамедбеков Э.Н., Рзаева Н.Р. О проблеме вирусных гепатитов у больных туберкулезом. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.1, с.6-11; 4. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Абасов Э.Ю. и др. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных острым и хроническим туберкулезом легких.- Здоровье (Баку), 1996, N.4, с.23-25; 5. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинико-эпидемиологическое значение и особенности распространения. - Биомедицина, 2005, N.1, с.3-8.

SUMMARY

Biochemical indexes of liver function at lung tuberculosis patients infected by transfusion hepatitis viruses

E.Mamedbekov, G.Bekirzade, N.Rzayeva, M.Mamedov

The paper contains results of comparing the frequencies of hepatopathies' biochemical signs detection at lung tuberculosis patients infected and non-infected by transfusion hepatitis viruses.

Поступила 20.11.2006

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К ТРИДЦАТИЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА D

Вирусный гепатит D - итоги изучения за три десятилетия

В 1977 г. итальянский гастроэнтеролог Марио Ризетто из Турина и его коллеги, исследуя биоптаты печени больных хроническим HBsAg-положительным гепатитом В (ГВ) с помощью прямого иммунофлуоресцентного метода, в ядрах гепатоцитов, не содержащих HBsAg, обнаружили ранее неизвестный антиген и назвали его "дельта-антигеном" (в этих исследованиях три уже известных антигена вируса ГВ они обозначили греческими буквами "альфа", "бета" и "гамма").

Тогда, тридцать лет назад было трудно предположить, что описанное наблюдение приведет к идентификации новой этиологической разновидности вирусного гепатита - гепатита D и, главное, патогенного для человека агента, принципиально отличающегося от всех ранее известных вирусов животных. Сегодня же можно говорить о том, что это открытие положило начало изучению целой области в границах учения о вирусных гепатитах и обогатило развитие клинической гепатологии.

Последнее обстоятельство побудило нас в этой небольшой публикации кратко проанализировать сложившиеся к настоящему времени представления об этом вирусе и ассоциированной с ним патологии и коснуться современных возможностей диагностики, лечения и профилактики вызываемых им заболеваний.

Начнем с того, что уже к 1980 г. Ризетто и соавторы продемонстрировали две группы фактов: во-первых, в опытах по инфицированию шимпанзе было доказано, что дельта-антиген не имеет прямого отношения к частицам вируса ГВ (ВГВ) и является структурной частью другого инфекционного агента вирусной природы, способного репродуцироваться только на фоне ВГВ-инфекции и, во-вторых, антитела к этому антигену выявляются только у больных острым или хроническим ГВ (ХГВ).

Вскоре было установлено, что носителем дельта-антигена является частица особого РНК-содержащего вируса, первоначально названного "вирусом дельта". К 1983 г. было окончательно доказано, что дельта-вирус является возбудителем еще одного этиологического типа вирусного гепатита, за которым в литературе надолго закрепилось название "вирусный гепатит дельта", хотя том же году в соответствии с принятой ВОЗ

классификацией гепатитных вирусов, этот вирус стал именоваться "вирусом гепатита D" (ВГД) - hepatitis D virus (HDV), а вызываемое им заболевание - вирусным гепатитом D.

Когда в 1986 г. были завершены исследования по клонированию ВГД в прокариотах и секвенированию его генома, стало окончательно ясно, что этот вирус уникален среди не только гепатотропных вирусов, но и вообще всех известных вирусов, патогенных для человека и животных. Среди необычных свойств ВГД были отмечены не только наименьшие среди известных вирусов человека размеры вириона и минимальный информационный объем генома, но и, главное, неспособность самостоятельно репродуцироваться без наличия "вируса-помошника", роль которого играл ВГВ.

В биологическом отношении он оказался весьма близким к вирусоподобным агентам, патогенным только для высших растений, первый из которых - возбудитель веретеноклеточной болезни картофеля - был открыт еще в 1971 г. Теодором Дайнером, назвавшим его "вириодом". Учитывая, что по своим биологическим характеристикам ВГД занимает промежуточное место между каноническими вирусами животных и вириодами, было предложено назвать его "вирусоидом" и включить в число его кардинальных свойств пространственную дискретность и отсутствие способности самостоятельно репродуцироваться без участия других вирусов.

ВГД и сегодня остается единственным известным вирусоподобным агентом, патогенным для человека и не имеющим аналогов среди патогенных для животных вирусов. Более десяти лет назад ВГД был отнесен к группе "сателлитов" в семействе субвирусных агентов, некоторые из которых являются патогенными для растений. Однако, уже в 2000 г. ВГД был признан единственным представителем рода Deltavirus, не относящегося ни к одному из известных семейств, выделенных в последнем издании Международной классификации вирусов.

Необходимо особо подчеркнуть, что, строго говоря, широко используемый в литературе термин "вирусный гепатит D" (ГД) не совсем корректен, поскольку, ВГД, сам по себе, не способен обуславливать

развитие гепатита и может проявлять свои патогенные свойства лишь в присутствии в организме ВГВ. Поэтому, используя данный термин не следует упускать из виду, что он обозначает гепатит, всегда обусловленный ассоциацией двух вирусов: ВГВ и ВГД.

Ниже мы кратко охарактеризуем современные представления как о самом ВГД, так и о вызываемой им инфекции.

ВГД представлен частицами со средним диаметром 36 нм, состоящих своеобразного изометрического нуклеокапсида, заключающего в себе геном вируса и покрытого снаружи суперкапсидом. Функцию последнего выполняет суперкапсид ВГВ, причем, построенный, главным образом, только из двух типов содержащих HBsAg структурных субъединиц - малых и средних. Меньший диаметр частиц ВГД по сравнению с вирионами ВГВ обусловлен отсутствием в суперкапсиде ВГД крупных частиц HBsAg, имеющих наружные выступы (в суперкапсиде ВГД содержится около 100 частиц средних и малых частиц HBsAg). Пептиды pre-S и S, находящиеся в составе этих частиц вероятно принимают непосредственное участие в прикреплении ВГД к клеточной мембране, а возможно и в его "раздевании".

Капсид ВГД имеет диаметр около 18 нм и сформирован из регулярно расположенных 70 сферических частиц, в составе которых обнаружено 2 мажорных фосфорилированных полипептида: больший L-белок с молекулярной массой 27 килодальтон (p27) и меньший белок с молекулярной массой 24 килодальтон (p24).

Сегодня известно, что вырабатываемые в организме и выявляемые в серологических реакциях антитела к ВГД (anti-HD), реагируют с обоими белками, которые обладают общими эпитопами. Учитывая, что оба этих белка принимают участие в формировании основного антигена ВГД (HDAg), их часто обозначают символами HDAg-L и HDAg-S. В то же время, серологические варианты ВГД, связанные с изменением HDAg, не обнаружены.

Геном ВГД представлен негативной одноцепочечной циркулярной РНК, состоящей из всего 1683 нуклеотидов и "уложенной" внутри капсида в вытянутой палочковидной форме. Такая структура обусловлена большим числом внутримолекулярных водородных связей, удерживающих противоположные полинуклеотидные цепи. Вирусная РНК тесно ассоциирована с вирусными белками (вероятно, водородными связями).

Первичная структура РНК ВГД уже расшифрована, а особенности ее экспрессии, в основном, известны. Репликация РНК ВГД, в аналогии с виридами, происходит в ядре инфицированных клеток. В инфицированных клетках наряду с негативными, в значительно большем количестве выявляются и позитивные молекулы, причем вирусная РНК может быть представлена как циклическими, так и линейными формами.

Одной из уникальных особенностей молекуляр-

ной биологии ВГД является способность РНК ВГД аутокаталитически расщепляться и вновь соединять себя в единое целое - это свойство называется рибозимной активностью.

Репликация РНК осуществляется с участием клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы посредством механизма "двойного катящегося кольца" (double rolling circle mechanism), с вытеснением 5'-конца молекулы - при этом синтезируется позитивная цепь РНК. Предполагается, что в процессе репродукции ВГД функционируют 5 открытых рамок считывания, две из которых обеспечивают экспрессию информации о белках p24 и p27 с позитивной цепи РНК.

Еще одной особенностью ВГД является то, что образовавшаяся +цепь РНК подвергается специфическому "редактированию" - пострепликативной модификации с расширением открытой рамки считывания, обеспечивающей формирование матрицы для синтеза белка p27.

Биологическая роль вирусных белков в процессе репродукции вируса ясна не до конца, хотя уже известно, что пептид p24 стимулирует скорость репликации вирусной РНК, а p27 тормозит ее (соответственно их называют "геномным" и "антигеномным" белками). Кроме того, белок p27 участвует в регуляции сборки вириона и перемещении компонентов вируса на периферию клетки. Эти факты позволяют предположить то, что изменение внутриклеточного соотношения между белками p24 и p27 может выступать в качестве фактора, предопределяющего не только изменение вирулентности у различных штаммов, но и изменение характера течения инфекции, и даже ее исход.

При изучении изменчивости ВГД показано, что средняя скорость его мутации сопоставима с таковой у других РНК-содержащих вирусов - при этом выявляются, главным образом, замены нуклеотидов, но не делеции или вставки. При этом, наибольшая стабильность генома выявлена в зонах, детерминирующих процесс аутокаталитического расщепления и в области открытой (5-й) рамки считывания HDAg. В то же время в РНК есть зона, в которой последовательность нуклеотидов меняется на протяжении болезни у одного и того же больного.

Считается, что мутации вируса являются одной из важнейших причин перехода острой инфекции в хроническую и, особенно, обострения (спонтанной реактивации) хронической инфекции.

До настоящего времени идентифицированы три генотипа ВГД, которые отличаются друг от друга на 30-40% генома и несколько субтипов, различие между которыми не превышает 15%.

1-й генотип, имеющий повсеместное распространение, гетерогенен и представлен тремя субтипами: 1a (азиатским), 1b (европейским) и 1c (африканским). Высказано мнение о том, что хронический ГД, вызванный субтипом 1a протекает легче, а обусловленный субтипом 1b - тяжелее. 2-й генотип, представленный двумя субтипами (2a и 2b) наиболее распространен в Японии и на о.Тайвань. 3-й генотип

регистрируется преимущественно у жителей северных областей Южной Америки и в центральной части Африки. В то же время все генотипы относятся к одному серотипу и поэтому образующиеся к ним антитела универсальны.

Уникальной особенностью ВГД является его теснейшая связь с ВГВ - несмотря на наличие у него основных атрибутов вирусов (геном и капсид), он, в известном смысле, является дефектным, поскольку для его репродукции необходимо наличие вируса-помощника, которым является ВГВ.

Вместе с тем, вопрос о возможности самостоятельной репродукции ВГД все еще остается в кругу интересов ученых. Так, получены данные о способности ВГД "выживать" в печени и синтезировать НDAg и в отсутствие определяемых количеств ВГВ. Более того, сравнительно недавно опубликованы экспериментальные данные и о том, что ВГД может размножаться в организме приматов без участия ВГВ, не вызывая, однако, какого-либо повреждения печени. Авторы, осуществившие это наблюдение подчеркивают, что идентификация такой инфекции затрудняется из-за того, что наружная оболочка вируса формируется из клеточных белков.

Однако, пока такая способность вируса не будет окончательно доказана, доминирующим останется представление о том, что зрелые вирионы, способные заражать новые клетки могут формироваться исключительно при наличии оболочечных белков, кодируемых генами ВГВ. Иначе говоря, для формирования полноценных частиц ВГД присутствие в клетке ВГВ необходимо во всех случаях.

Возможны два варианта развития сочетанной инфекции: при одновременном инфицировании обоими вирусами одновременно (коинфекция) и при попадании в ВГД в организм, в котором уже присутствует ВГВ (суперинфекция).

ВГД может размножаться и в присутствии некоторых гепаднавирусов животных и, в первую очередь, вируса гепатита сурков. Последний, как и ВГВ, предоставляют ему свой суперкапсид, который становится наружной оболочкой ВГД.

Существенно, что находясь в одном организме, ВГД и гепаднавирус оказывают влияние друг на друга (интерференция вирусов), что чаще всего выражается в том, что ВГД подавляет репродукции "вируса-помощника" - при этом, интенсивность синтеза белков гепаднавирусов (особенно, входящих в состав "core" и ДНК-полимеразы) резко угнетается.

Вместе с тем, механизмы, посредством которых ВГД успешно конкурируя с геномом гепаднавирусов, использует их пластический материал и белоксинтетический потенциал для собственного воспроизведения изучен лишь частично. Одним из возможных объяснений этого факта являются данные о способности ВГД стимулировать внутриклеточный синтез интерферона, который вызывает ингибирование репродукции.

Поскольку нередко встречаются лица, од-

новременно инфицированные ВГВ, ВГД и ВГС, у которых острые и хронические гепатиты обычно протекают тяжелее изолированных поражений печени, интересен и недостаточно изученный вопрос о взаимном влиянии ВГД- и ВГС-инфекций. Известно лишь, что при такой микст-инфекции отмечается снижение интенсивности репродукции ВГС - у большинства таких пациентов молекулярные маркеры репродукции ВГВ и вируса гепатита С выявить не удается.

Воспроизвести ВГД-инфекцию, как и ВГВ-инфекцию в клеточных линиях *in vitro* пока так и не удалось. В то же время ВГД-инфекция легко воспроизводится при экспериментальном заражении человекообразных обезьян-носителей HBsAg, а также сурков, хронически инфицированных вирусом гепатита сурков - при этом развивается острая суперинфекция, а примерно через 2 недели после заражения в гепатоцитах выявляется НDAg. Аналогичным способом инфекцию можно воспроизвести и у пекинских уток, являющихся носителями вируса гепатита пекинских уток.

Имеются полученные китайскими исследователями данные о возможности воспроизведения ВГД-инфекции и у тупайи - древесной землеройки, зараженной ВГВ методом инокуляции человеческой ВГВ-ДНК позитивной сыворотки и последующего введения ВГД. Этим методом удалось даже осуществить пассаж инфекции от животного к животному.

Кроме того, возможно воспроизведение ВГД-инфекции и у трансгенных мышей, в клетках которых экспрессируется геном ВГВ (в частности, ген, кодирующий HBsAg).

В 2000 г. было опубликовано сообщение об еще одной экспериментальной модели ВГД-инфекции, основанной на длительной имплантации гепатоцитов человека у мышей. Считается, что модель инфекции у таких мышей является более перспективной, нежели ее модель на трансгенных мышках.

Рассматривая патогенез ВГД-инфекции не следует упускать из виду, что в действительности можно говорить о патогенезе смешанной инфекции, обусловленной двумя вирусами - ВГД и ВГВ.

ВГД является высокопатогенным гепатотропным агентом и морфологические признаки поражения печени выявляются у абсолютного большинства инфицированных. Существенно, что при ВГД-инфекции гепатоциты подвергаются двойному "удару": ВГВ оказывает на них иммуноопосредованное, а ВГД - прямое и достаточно интенсивное цитолитическое действие. Именно поэтому сочетание ВГВ- и ВГД-инфекций сопровождается развитием более тяжелых форм патологического процесса, чем при изолированном ГВ. За счет взаимной кумуляции патогенного воздействия этих двух факторов зачастую происходит отягощение и пролонгирование течения ГВ и, в частности, развитие "рецидивов" и "обострений" ГВ, вплоть до развития тяжелых форм фульминантного гепатита.

Клиническая гетерогенность, а также отмечаемое

в литературе непостоянство соотношения быстро и медленно прогрессирующих форм хронического ГД и различная интенсивность ответа на проводимую терапию у разных больных определяются, с одной стороны, гетерогенностью популяции ВГД, а с другой стороны, иммуногенетическими особенностями организма пациентов и, в том числе, интенсивностью экспрессии различных генов, детерминирующих состояние системы человеческих лейкоцитарных антигенов HLA.

Если в начале 90-г. прошлого века считалось, что гепатоцеллюлярный рак печени у больных с хронической ВГД-инфекцией встречается значительно чаще и быстрее (примерно, на 10 лет раньше), чем при наличии изолированной ВГВ-инфекции, то сегодня имеются данные, указывающие на то, что, скорее всего, ВГД не играет особой роли в развитии этой опухоли.

Значительные успехи достигнуты и в области совершенствования методов лабораторной диагностики ВГД-инфекции. Выявление anti-HD осуществляется иммуноферментным методом, воспроизводимым с использованием коммерческих тест-систем. Последние производятся на основе моноклональных антител, а в качестве HDAg используются рекомбинантные белки, полученные при клонировании соответствующего вирусного гена в бактериальных клетках.

Широко используется и метод выявления в крови РНК ВГД с помощью обратнo-транскриптазной ПЦР или молекулярно-цепных тестов другого типа. Эти методы применяются и для идентификации РНК ВГД в биоптатах печени.

Сегодня доподлинно известно, что течение ВГД-инфекции может сопровождаться широким спектром клинических проявлений - ВГД может вызывать как состояния, неотличимые от острого гепатита, протекающего, наподобие гепатита С, в "мягких" формах, так и характерных для острого ГВ средне-тяжелых форм и даже тяжелых форм, протекающих по типу фульминантного гепатита. В то же время, инфекция может иметь и бессимптомное течение по типу "здорового" вирусоносительства.

Установлено и то, что течение и исходы этой инфекции (от выздоровления до цирроза печени, развивающегося на основе хронического ГД) могут отличаться в зависимости от географических факторов и даже от эпидемиологической ситуации. Так, мягкое течение обычно преобладает в популяциях, где циркуляция вируса "медленная", а заболевания регистрируются лишь эпизодически. Напротив, тяжелое течение чаще встречается в группах и сообществах, подобных потребителям инъекционных наркотиков, где ВГД циркулирует "быстро", а заболеваемость имеет характер эпидемических вспышек.

В то же время, важнейшим фактором, определяющим характер клинического течения ВГД-инфекции по-прежнему считается вариант инфицирования - коинфекции или суперинфекции. Выявлен ряд клинико-патогенетических особенностей, характерных как для коинфекции, так и для суперинфекции.

Так, при коинфекции обычно развивается острый гепатит, отличающийся двухфазным течением: вначале клинически проявляется острый ГД, имеющий более короткий инкубационный период, а спустя 2-3 недели - острый ГВ. При этом, острую коинфекцию относят к самоизлечивающимся процессам с благоприятным, в большинстве случаев, прогнозом и весьма низкой частотой хронизации ВГВ-инфекции.

Развивающаяся при суперинфекции форма ВГД-инфекции во многом зависит от того, в какой форме протекает уже имеющаяся у пациента ВГВ-инфекция.

У "здоровых" носителей ВГВ суперинфицирование способно "превращать" бессимптомное носительство ВГВ в клинически манифестное заболевание или приводит к развитию клинически слабо выраженного "минимального" гепатита. Вместе с тем, суперинфицирование таких лиц нередко не приводит к существенному изменению их состояния и смешанная инфекция остается субклинической.

Суперинфицирование лиц с ХГВ может приводить к обострению и утяжелению течения предшествующих хронических гепатитов и, в частности, переходу ХПГ в ХАГ, а также к более быстрому переходу их в цирроз печени. Вместе с тем, для суперинфекции характерно более редкое развитие тяжелых и фульминантных гепатитов и более высокая частота хронизации ВГВ-инфекции, которая может достигать 80%.

Вместе с тем, несмотря на то, что обусловленные ВГВ и ВГД коинфекция и суперинфекция имеют определенные клинические различия, их точная дифференциальная диагностика невозможна без определения в крови специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГД.

Хронический ГД (ХГД), независимо от механизма возникновения, отличается более тяжелым течением, более быстрым прогрессированием, частыми обострениями и, главное, более выраженной "циррозогенностью": цирроз печени развивается в более ранние сроки, нежели при ВГВ- и ВГС-инфекциях.

Лечение больных ХГД, целью которого является если не эрадикация вируса, то снижение скорости прогрессирования заболевания и замедление его трансформации в цирроз печени, представляет собой достаточно трудную терапевтическую задачу.

Единственным официально одобренным и широко используемым для этой цели лекарственным препаратом пока остается альфа-интерферон (ИФН). Однако, ХГД весьма резистентен к ИФН-терапии и эффективность применения ИФН все еще далека от удовлетворительной.

Применение препаратов ИФН в низких дозах (3-5 млн МЕ) и в режиме монотерапии, эффективных при лечении ХГВ довольно редко приводит к развитию выраженного и достаточно устойчивого терапевтического эффекта. Пероральный прием ламивудина в режиме монотерапии даже на протяжении года и более, как правило, не приводит к снижению уровня вирусемии и не обеспечивает положительной динамики

гистологической картины печени. Комбинированная с приемом ламивудина "низкодозная" ИФН-терапия ХГД также не оправдала возлагавшихся на нее надежд - в рандомизированных наблюдениях ее эффективность не отличалась от таковой, полученной при "низкодозной" ИФН-терапии.

Поэтому в настоящее время большинство авторов полагает, что наиболее перспективным является применение препаратов ИФН в высоких дозах (не менее 10-12 млн МЕ) в интенсивных режимах (ежедневных) введения до нормализации активности АЛАТ и далее в течение 12 месяцев в режиме введения "трижды в неделю". Однако, даже при таком лечении стойкий ответ отмечается не чаще, чем у 25% больных. Вместе с тем, несмотря на это, проведение такой ИФН-терапии при ХГД считается оправданным, поскольку доказано, что она замедляет трансформацию хронического гепатита в цирроз печени и снижает риск возникновения гепатоцеллюлярного рака печени.

Сегодня уже нет сомнений в том, что необходимость повышения эффективности лечения ХГД до приемлемого уровня потребует поиска более эффективных противовирусных препаратов и оптимизации терапевтической тактики. Поиски в этом направлении не прекращаются.

Так, продолжают рандомизированные контролируемые исследования, посвященные оценке возможностей применения (пока в комбинации с ИФН) различных противовирусных препаратов. Однако, пока наиболее обнадеживающим представляется использование комбинации препаратов ИФН с тимозином-альфа1.

Ведутся поиски и принципиально новых фармакотерапевтических подходов, основанных на воздействии препаратов на другие уязвимые звенья репродукции ВГД. К примеру, изыскивается возможность инактивации рибозимной активности вирусной РНК, т.е. ее способности к "саморасщеплению" и "самосвязыванию". Способность воздействовать на этот процесс обнаружена у аминогликозидных антибиотиков, возможность применения которых при ХГД изучается.

Заслуживают упоминания и результаты эпидемиологических наблюдений, раскрывшие современные тенденции распространения ГД.

Во второй половине 90-х гг. XX в были проведены эпидемиологические исследования, позволившие уточнить распространенность ВГД-инфекции. Полученные в них данные показали, что в некоторых регионах мира частота выявления инфекции значительно уменьшилась, а в некоторых - появились новые "фокусы" инфекции, где она ранее вообще не встречалась.

Сегодня регионами максимального распространения ВГД являются страны Средиземноморья, особенно Южная Италия и Греция, а также Румыния, ряд государств Центральной и Юго-Восточной Азии, Среднего Востока, Центральной Африки и Южной Америки.

Вместе с тем, распространение ВГД-инфекции

может существенно различаться даже в пределах одной страны, причем в таких случаях, как правило, не удается выявить какой-либо зависимости частоты обнаружения anti-HD от возраста и пола, а также от наличия в крови маркеров инфицирования ВГВ и субтипа ВГВ.

Следует заметить, что распространение ВГД-инфекции в различных регионах не во всех случаях соответствует широте распространения ВГВ-инфекции и показателям заболеваемости ГВ. Так, в некоторых странах Азии, где заболеваемость ГВ является одной из наиболее высоких в мире (Тайвань, Сингапур и др.), ВГД-инфекция регистрируется лишь в редких случаях.

В целом, распространенность ВГД в мире подвержена крайне выраженным вариациям, которые в некоторых случаях не вполне объяснимы, а их причины остаются не известными.

ВГД-инфекция по-прежнему считается строго антропонозной, а сохранение ее возбудителя в природе обусловлено его циркуляцией только в человеческой популяции.

Источниками инфекции являются больные острой или хронической ВГД-инфекцией. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют хронические носители ВГВ, одновременно инфицированные ВГД и, в первую очередь, лица с бессимптомными формами инфекции. Несравненно меньшее эпидемиологическое значение имеют больные острым ГД.

К ВГД-инфекции восприимчивы все лица с текущей ВГВ-инфекцией (независимо от ее формы), но не имевшие ранее контакта с ВГД. Заболеть может человек любого возраста, не имеющий антител против HBsAg/HBcAg (коинфекция), либо носитель HBsAg (суперинфекция).

Риск развития ВГД-инфекции наиболее высок у хронических носителей ВГВ, у которых высокая чувствительность к ВГД-инфекции сохраняется в течение продолжительного времени. Частота инфицирования хронических носителей HBsAg ВГД не зависит от пола, возраста (хотя взрослые инфицируются несколько чаще), группы крови, резус-принадлежности или субтипа HBsAg.

Перенесенная инфекция, по-видимому, оставляет стойкий приобретенный иммунитет - случаи повторной инфекции (в том числе, в экспериментах на шимпанзе) до сих пор не зарегистрированы.

Необходимость для развития ВГД-инфекции наличия ВГВ в качестве "вируса-помощника" обуславливает идентичность не только механизмов инфицирования, путей и факторов передачи ВГД и ВГВ, но и состава групп с высоким риском и инфицирования. В то же время, для заражения ВГД требуются большие концентрации возбудителя в крови, нежели для инфицирования ВГВ.

Принципы профилактики ВГД-инфекции также идентичны таковым, проводимым в отношении ГВ - меры профилактики, предпринимаемые в отношении ГВ одновременно обеспечивают и профилактику ГД.

Это положение в полной мере относится и к вакцинации против ГВ, широкое применение которой уже обеспечило начало процессу снижения частоты заболеваемости ГД.

В то же время, вопрос о эффективном предотвращении инфицирования хронических носителей ВГВ все еще не решен, поскольку вакцины для предупреждения заражения таких лиц еще не созданы. Возможно, что для этой цели окажется пригодной вакцина, представленная "пустыми" вирионами ВГД, получаемыми генноинженерным способом.

Оценивая эпидемиологическую ситуацию с ВГД-инфекцией в мировом масштабе, сегодня приходится признать, что она все еще имеет повсеместное распространение.

По оценкам 1994 г. в мире насчитывалось более 15 миллионов носителей ВГВ, инфицированных ВГД. В настоящее время это количество оценивается в 25 млн человек, что составляет более 5% от общего числа живущих в мире хронических носителей ВГВ.

В то же время, следует подчеркнуть, что за минувшие 15 лет отмечена умеренно выраженная тенденция к снижению относительных показателей инфицированности ВГД (отмеченное выше увеличение

абсолютного числа лиц, инфицированных ВГД в мире, по-видимому, связано с увеличением населения планеты). Такое снижение отмечено во всех географических зонах и в большинстве развитых стран, хотя в большей степени оно выражено в северных регионах мира.

Высказывается мнение о том, что оно является результатом уменьшением общего числа хронических носителей ВГВ - это лишает ВГД необходимого ему "жизненного пространства". Возможно, что определенное значение имеет и улучшение социально-экономических условий жизни в ряде стран, а также изменение поведения "шприцевых" наркоманов и др.

Не давая радужных оценок перспективам борьбы с ВГД-инфекцией, можно выразить надежду, что усилия мирового здравоохранения и продолжающееся расширение масштабов вакцинации против ГВ все же дадут основание для надежд на искоренение этой инфекции, хотя бы в отдаленном будущем.

М.К.Мамедов
Международная Экоэнергетическая
Академия