

СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 3, 2005 год

Обзоры

М.К.Мамедов

3 Неонкогенные вирусы и злокачественные опухоли человека

В.Я.Асметов, Р.А.Ахундов

10 Ноотропы - препараты коррекции амнестических и гипоксических нарушений

Оригинальные статьи

А.Б.Гасанов

15 Морфо-функциональная характеристика иммунодефицитных состояний неспецифического происхождения

М.Г.Алиев

20 Значимость иммунологических методов в скрининге хеликобактериоза среди населения

М.Х.Алиев

23 Влияние лимфотропной терапии на лимфодренаж сердца у собак в постресuscitaционном периоде

Ф.Х.Саидова

27 Сравнительная оценка корреляционных зависимостей между группами больных полинодозным эутиреоидным зобом с гипотиреозом и эутиреоидным зобом в послеоперационном периоде

А.Х.Мирзаджанзаде, А.Ю.Абдуллаев

30 Кинетические исследования процесса оседания эритроцитов

Краткие сообщения

А.Ю.Абдуллаев

34 Сравнительное изучение показателей липидного обмена при ишемической болезни сердца с *Helicobacter pylori*

Э.З.Алекперов

36 Изучение предрасположенности к артериальной гипертензии, частоты повторных инфарктов миокарда и сердечной смертности у больных острым инфарктом миокарда

М.И.Михайлов, О.Е.Попова, А.Э.Дадашева

38 Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди лиц, вовлеченных в практику парентеральной наркомании

М.И.Михайлов, О.Е.Попова, А.Э.Дадашева

39 Серологические маркеры инфицирования вирусами парентеральных гепатитов у больных лейкозами

Ф.А.Аббасов

40 Влияние ряда факторов на выживаемость при метастазах саркомы Юинга

М.К.Мамедов, Р.К.Тагизаде

42 Эффективность применения альфа-интерферона в комбинации с тимозином-альфа1 при лечении хронического гепатита С у больных талассемией

А.И.Курбанов, З.О.Караев

44 Роль каталазы и супероксиддисмутазы микроорганизмов при их фагоцитозе макрофагальными клетками

История биомедицины

46 О состоянии зубов древних жителей Азербайджана

CONTENTS
"BIOMEDICINE" journal
No 3, 2005

Reviews

M.Mamedov

3 Non-oncogenetic viruses and malignant tumors of human

V.Asmetov, R.Akhundov

10 Nootropic agents - drugs for correction of amnestic and hypoxic disorders

Original articles

A.Hasanov

15 The morpho-functional characteristic of immunodeficiencies of nonspecific origin

M.Aliyev

20 The importance of immunological methods in the screening of helicobacteriosis among the population

M.Aliyev

23 Influence of the lymphotropic therapy on the cardiac lymph drain in dogs in the postresuscitation period

F.Saidova

27 Comparative estimation of correlation between groups of patients with polynodose euthyroid struma with hypothyreosis and euthyreosis in postoperation period

A.Mirzadzhanzade, A.Abdullayev

30 Kinetic researches of the erythrocytes sedimentation process

Brief communications

A.Abdullaev

34 The comparative study of lipid metabolism index at ischemic heart disease with *Helicobacter pylori*

E.Alekberov

36 Study of arterial hypertension susceptibility, frequency of repeated myocardial infarction and cardiac mortality of acute myocardial infarction patients

M.Mikhailov, O.Popova, A.Dadasheva

38 Serologic markers of hepatitis B and C infection among persons involved to parenteral narcomany

M.Mikhailov, O.Popova, A.Dadasheva

39 Serologic markers of parenteral hepatitis among leukemias patients

F.Abbasov

40 Influence of several factors to survival at Ewing's sarcoma's metastasis

M.Mamedov, R.Tagizadeh

42 Effectivity of therapeutical combine program included interferon-alpha and thymosin-alpha1 in treatment of Hepatitis C patient with talassemia

A.Kurbanov, Z.Karaev

44 Role of catalase and superoxide dismutase of microorganisms in phagocytosis by macrophages

History of biomedicine

46 About tooth condition of ancient inhabitants of Azerbaijan

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Неонкогенные вирусы и злокачественные опухоли человека

М. К. Мамедов

Международная Экоэнергетическая Академия, г. Баку

Вирусы играют исключительно важную роль в патологии человека и, хотя согласно мнению мировых авторитетов в вирусологии, сегодня идентифицировано около 1% всех существующих в природе вирусов, в настоящее время не менее 90% всей инфекционной патологии человека этиологически связано с вирусами (3). С другой стороны, согласно заключению экспертов Международного агентства по изучению рака, около 20% онкологических заболеваний у человека прямо или косвенно связано с вирусами (13). В силу этого обстоятельства, одним из актуальных вопросов современной онковирусологии является дальнейшее изучение роли вирусов в этиопатогенезе злокачественных опухолей (ЗО) человека и, в частности, исследование тонких механизмов вирус-ассоциированного канцерогенеза.

Способность некоторых вирусов, не идентифицированных как возбудители каких-либо известных инфекционных заболеваний, но в определенных условиях индуцирующих возникновение ЗО, в начале 60 гг прошлого века стала основой для их сегрегации под общей рубрикой "неинфекционные (или онкогенные) вирусы" и выразилось в известном противопоставлении их "инфекционным вирусам". Однако, позднее были получены убедительные доказательства того, что подобное разграничение не является достаточно обоснованным, так как некоторые из вирусов, прежде считавшихся инфекционными, могут индуцировать возникновение ЗО у человека и, наоборот, отдельные неинфекционные вирусы, в принципе, способны вызывать инфекционные заболевания. В связи с этим, четкие границы между инфекционными и онкогенными вирусами исчезли, а онкогенность инфекционных вирусов стала рассматриваться как одно из биологических свойств вирусов вообще (22).

Вместе с тем, к началу текущего столетия было установлено, что ЗО человека этиологически связаны лишь с несколькими вирусами, среди которых: Т-клеточные лимфотропные вирусы HTLV1 и HTLV2, связанные с некоторыми

лейкемиями человека, вирус Эпштейна-Барр, связанный с лимфомой Бэркитта и назофарингеальным раком, вирус папилломы человека, связанный с раком шейки матки и, вероятно, с колоректальным раком, вирус герпеса 8-го типа, связанный с саркомой Капоши у ВИЧ-инфицированных лиц, вирус гепатита В (ВГВ), связанный с гепатоцеллюлярным раком и вирус гепатита С (ВГС), связанный с гепатоцеллюлярным раком и, вероятно, с В-клеточными неходжкинскими лимфомами (28).

Перечислив онкогенные вирусы, роль которых в этиологии упомянутых выше онкологических заболеваний человека может считаться доказанной, следует подчеркнуть, что эти вирусы отвечают сформулированной еще 40 лет назад M.Green'ом обобщенной дефиниции онкогенных вирусов (ОВ), согласно которой к их числу могут быть отнесены вирусы, отвечающие хотя бы одному из 3 условий: 1) наличие доказанной способности вызывать ЗО у своих биологических "хозяев" в естественных условиях; 2) наличие способности индуцировать ЗО при введении лабораторным животным и 3) наличие способности трансформировать нормальные клетки в злокачественные *in vitro* (22).

Позднее расширившиеся представления о молекулярных механизмах вирусного канцерогенеза послужили основой для дополнения этой дефиниции и истинно ОВ стали считаться только те вирусы, в геноме которых обнаружены вирусные онкогены. Соответственно, все остальные вирусы должны были быть отнесены к категории "неонкогенных вирусов" (НОВ).

В то же время, имелись отдельные факты, которые не позволяли абсолютизировать подобное деление вирусов на ОВ и НОВ. Так, в конце 30-х гг. прошлого века в экспериментах было показано, что у животных, инфицированных вирусом гриппа возрастала эффективность химически индуцированного канцерогенеза. С другой стороны, еще в конце 50-х и начале 60-х гг. прошлого века было опубликовано несколько разрозненных заметок о том, что в небольших

населенных пунктах в США и Европе отмечалось заметное возрастание частоты возникновения ЗО среди лиц, незадолго до этого перенесших инфекции, вызванные вирусами, не обладающими онкогенными свойствами. Осмысление возможных причин, лежащих в основе этих эмпирических наблюдений, требовало ответа на далеко не простой вопрос: "Не могут ли вирусы, не обладающие онкогенными свойствами, ощутимо повышать риск возникновения ЗО?" (22)

Между тем, роли таких вирусов, обладающих способностью вызывать инфекционный процесс, но не причисленных к группе ОВ, в этиопатогенезе ЗО до сих пор не дана объективная оценка, а проблема "инфекционные вирусы и ЗО" не получила в литературе должного освещения. Опубликованная же нами десять лет назад небольшая работа, посвященная этой проблеме (18), сегодня уже не отражает некоторые стороны данной проблемы. Именно это послужило для нас поводом в настоящем обзоре вернуться к рассмотрению с позиций современной вирусологии и онкологии вопроса о возможной роли НОВ в этиопатогенезе ЗО человека.

Возможное участие НОВ в процессе возникновения ЗО мы попытаемся проанализировать для обеих стадий канцерогенеза (инициация и промоция) и для начального этапа прогрессии ЗО.

ИНИЦИАЦИЯ. Начало опухолевого роста знаменуется нарушением регуляции клеточного деления, являющееся результатом инициации канцерогенеза - появления в геноме клетки гиперактивных онкогенов, функционирование которых приводит, с одной стороны, к генетически детерминированному изменению режима пролиферации в виде сокращения продолжительности клеточного цикла, а с другой стороны, к изменению нормальной чувствительности клеток к воздействию факторов, регулирующих извне ее деление (факторы роста, цитокины и гормоны) (20).

Как известно, появление в клетке таких онкогенов может быть вызвано действием на организм любых канцерогенных факторов внешней среды, способных в итоге инициировать процесс злокачественной трансформации (малигнизации) клеток. Очевидно, что канцерогенное действие ОВ сводится к привнесению ими в клеточный геном вирусных онкогенов.

Теоретически существует две возможности для непосредственного участия НОВ на стадии инициации канцерогенеза.

Первая из них определяется тем, что в геноме практически всех канонических вирусов присутствует, как минимум, один молекулярный промотор, который, внедрившись в ДНК клетки, может оказывать активирующее действие (посредством механизма, именуемого "встав-

кой промотора") на функционирование клеточных генов. Среди последних могут оказаться клеточные протоонкогены; если инсерция участка генома НОВ, содержащего промотор, произойдет близи сайта протоонкогена, то такой промотор, в принципе, сможет инициировать "превращение" этого протоонкогена в функционирующий онкоген (4). К аналогичному результату может приводить и появление в клетке продуктов трансляции вирусных промоторов, как это, к примеру, имеет место в случае внедрения в ДНК клетки копии промотора "tat" ретровирусов и его аналога (X-гена) гепаднавирусов, с которыми сегодня связывают реализацию онкогенных потенциалов этих групп вирусов (15). Однако, ясно, что рассмотренная возможность реальна лишь для НОВ, отличающихся способностью не только длительно персистировать в организме, но и интегрировать свой геном (или его фрагменты) с геномом клетки.

Вторая возможность участия НОВ в инициации опухолевого роста может быть реализована посредством мутагенного действия НОВ, тем более, что такие свойства выявлены у ряда инфекционных вирусов и, в частности, у вируса гриппа (34). Заметим, что мутации в форме различного рода делеций, транслокаций и реорганизации генов отмечены у лиц, инфицированных не только вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВГВ, но и, нередко, инфицированных ВГС (22).

В числе последствий, случайных по характеру вирусиндуцированных, как и любых других, мутаций, в данном контексте могут представлять интерес лишь те, которые прямо или опосредованно, связаны с канцерогенезом.

Это, прежде всего, нарушение стабильности клеточного генома в целом, на фоне которого может нарушиться нормальный баланс активности протоонкогенов и антионкогенов (генов-супрессоров) и, как следствие этого, выход экспрессии первых из под контроля последних. Мутагенное действие НОВ может привести к активизации внутригеномных процессов и, в том числе, повысить мобильность транспозонов и, как следствие, вероятность случайной активации протоокогенов, а также к непосредственному нарушению структуры генов-супрессоров, их промоторов или генов, детерминирующих дифференцировку клеток, а также генов, отвечающих за "включение" апоптоза (20).

Кроме того, можно было предположить, что индуцированные НОВ мутации могут аналогичным образом влиять на активность генов, ответственных за функционирование механизмов репарации повреждений клеточного генома, обусловленных внешними факторами. Понятно, что последствия всех этих и, вероятно, других процессов, так или иначе, могут повышать риск возникновения в организме трансформирован-

ных клеток. Однако, учитывая, что до сих пор не удалось получить доказательств обоснованности данной гипотезы, дать объективную оценку значения мутагенного действия НОВ в возникновении ЗО пока достаточно трудно.

Итак, рассмотрев изложенные выше соображения по поводу непосредственного участия НОВ в инициации опухолевого роста, нельзя не отметить, что целый ряд связанных с ними вопросов все еще остается нерешенным.

ПРОМОЦИЯ. Ускоренная пролиферация инициированных (трансформированных) клеток приводит к торможению их дифференцировки, что приводит в последовательном ряду их поколений к нарастающему изменению их фенотипа вплоть до фенотипа опухолевых клеток.

Вместе с тем, такие изменения зачастую не являются достаточными для размножения трансформированной клетки и появления ЗО, поскольку указанные выше процессы, происходящие на стадии промоции, в норме рестриктируются комплексом защитных систем, обеспечивающих структурный гомеостаз не только на молекулярно-генетическом и клеточном, но и на тканевом уровнях, и тормозящих канцерогенез как на стадии промоции, так и на начальном этапе прогрессии (24).

Именно поэтому важным условием для размножения трансформированных клеток и развития ЗО является нарушение функций упомянутых выше защитных механизмов, приводящее к формированию в организме определенных условий, не только облегчающих конечный результат реализации канцерогенности экзогенных факторов, но и создающих фон, не препятствующий промоции трансформированных клеток и прогрессии возникшей ЗО. Комплекс таких условий обозначается термином "предиспозиция к ЗО" (ПР-ЗО) (19).

Известно, что ПР-ЗО отмечена при ряде конституциональных и приобретенных состояний, при которых отмечаются такие гомеостатические сдвиги, которые в комплексе благоприятствуют промоции и прогрессии ЗО, что в конце концов проявляется в возрастании частоты заболевания ЗО (7, 5).

А поскольку вероятность непосредственного участия НОВ в инициации канцерогенеза недостаточно высока, роль НОВ в возникновении ЗО, скорее всего, ограничивается их участием в формировании в организме ПР-ЗО или ее усилении, если она уже сформировалась под действием других факторов.

Согласно современным воззрениям, важнейшими из факторов, детерминирующих формирование основы для ПР-ЗО, считаются: 1) увеличение в организме пула быстро пролиферирующих клеток, чувствительность которых, как известно, к действию канцерогенов и мута-

генов существенно выше, нежели таковая у покоящихся клеток, и 2) снижение иммунологической реактивности, и в первую очередь, естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР) (23).

Значение ускоренной пролиферации в процессе возникновения ЗО хорошо высвечивается при рассмотрении концепции тканевого гомеостаза, развитой за последние 30 лет на основе "старых" эпигенетических взглядов на опухолевый рост, высказанных еще в начале XX в и приписывающих ведущую роль в возникновении ЗО ускоренной компенсаторной пролиферации, протекающей на фоне воспаления или при регенерации (20).

Согласно этой концепции, длительная и интенсивная пролиферация, лимитируя время, "отведенное" на дифференцировку клеток, ведет к "омоложению" (эмбрионализации) ткани за счет увеличения доли быстроразмножающихся "незрелых" стволовых и снижения доли дифференцированных клеток. Первые, не успев завершить дифференцировку, становятся менее чувствительными к внешним регуляторным сигналам и продолжают пролиферировать еще быстрее. Уменьшение же дифференцированных клеток, продуцирующих кейлоны, приводит к ослаблению их тормозящего влияния на пролиферацию. В какой-то момент происходит полная блокировка дифференцировки быстро пролиферирующих стволовых клеток, что приводит к резкому снижению количества рецепторов факторов роста и гормонов на их поверхности и утрате ими чувствительности к действию внешних регуляторов. Такие стволовые клетки обретают способность к неконтролируемой пролиферации, сохраняя фенотип, мало отличимый от фенотипа опухолевых клеток. С позиций этой концепции это и знаменует начало опухолевого роста (24).

В связи с обсуждением вопроса о возможной роли НОВ в качестве стимуляторов пролиферации, следует вспомнить, что способность активизировать пролиферацию считается основным свойством коканцерогенов. Поэтому нельзя не отметить, что феномен усиления канцерогенной активности онкогенных вирусов под действием инфекционных вирусов, не проявивших онкогенных свойств (вирусно-вирусный коканцерогенез), был впервые описан почти 50 лет назад. В дальнейшем, на основе данных о способности НОВ повышать эффективность канцерогенных воздействий физических и химических канцерогенных факторов более 30 лет назад была сформулирована концепция вирусного коканцерогенеза (4, 20).

Теоретически воздействие НОВ, способных к формированию персистентных инфекций, на митотическую активность клеток может осуществляться путем изменения активности генов,

принимаящих непосредственное участие в регуляции режимов клеточного деления (посредством описанных выше генетических механизмов). Ниже мы остановимся лишь на трех возможных "эпигенетических" механизмах такого воздействия.

Во-первых, стимулирующее действие НОВ на пролиферацию может происходить в результате индуцированных вирусами в организме реактивных процессов. Так, известно, что воспаление может не только сопровождаться снижением ЕПР и даже само по себе инициировать возникновение опухолей, но и стимулировать их рост и распространение (36). Воспаление, особенно в случае его вялого течения, когда преобладает его продуктивный компонент, действительно, может становиться мощным стимулятором клеточной пролиферации, на фоне которой, в свою очередь, может возрастать вероятность появления клеток с атипичным и в том числе, опухолевым фенотипом (32). С другой стороны, цитодеструкция и связанное с ней воспаление при вызванных НОВ инфекциях может быть не только прямой реакцией организма на вирусиндуцированные цитодеструктивные процессы, но и иметь вторичный характер, будучи последствием альтерации клеток токсическими продуктами вирусиндуцированных иммунопатологических процессов.

Коканцерогенное действие реактивной пролиферации весьма демонстративно представляется в рамках современных взглядов на механизмы гепатоканцерогенеза, ассоциированного с ВГВ и ВГС. Считается, что некроз и инициированная им регионарная реактивная пролиферация гепатоцитов играют весьма важную роль в качестве факторов, способствующих возникновению гепатоцеллюлярного рака (2).

Во-вторых, повышение митотической активности может происходить вследствие того, что НОВ, модулируя иммунную систему, способны активизировать пролиферацию как самих иммунных клеток, так и их предшественников, не только повышая вероятность появления мутаций на фоне дестабилизированного (в процессе часто повторяющихся митозов) генома, но и делая эти клетки более уязвимыми к действию различных канцерогенных агентов.

Примерами реализации данного механизма могут стать процессы канцерогенеза при инфекциях, вызванных ВИЧ и ВГС, которые, как известно, не содержат в своих геномах онкогенов и, потому, не могут быть причислены к "классическим" ОВ (8, 17). В частности, у лиц с ВИЧ-инфекцией отмечают, с одной стороны, повышенная митотическая активность иммунных клеток, а с другой стороны, значительное повышение частоты ЗО, исходящих именно из лимфоретикулоэндотелиальной системы, клеточные элементы ко-

торой обладают весьма высоким пролиферативным потенциалом (19). Более частое возникновение неходжкинских лимфом у лиц, инфицированных ВГС, сегодня связывают с тем, что соединение белков ВГС с В-лимфоцитами стимулирует их поликлональную пролиферацию и повышает вероятность малигнизации этих клеток (29).

И, наконец, в-третьих, большинству НОВ свойственна способность вызывать длительно текущие персистентные и латентные инфекции, при которых даже полное отсутствие каких-либо внешних проявлений этих инфекций не означает, что продолжительное пребывание вируса в организме остается для него полностью безразличным.

Вызывая инфекционное поражение тех или иных органов или функциональных систем, НОВ выступают как дезинтеграторы не только структурного, но и метаболического гомеостаза, в виде, по крайней мере, определенных сдвигов в системе нейро-эндокринной регуляции ряда функций организма (9). Исходя же из известного положения о том, что формированию в организме ПР-ЗО, в принципе, может способствовать любое длительное нарушение гомеостаза, нельзя исключить, что длительная персистенция НОВ может повлечь за собой такие структурно-функциональные и метаболические сдвиги, которые окажутся способными повысить риск возникновения ЗО (40, 46).

В этом смысле определенный интерес представляют вирусы, вызывающие заболевания, существенным компонентом патогенеза которых является развитие в организме упоминавшихся гомеостатических сдвигов. Выступая в качестве дезинтеграторов гомеостаза, они прямо или опосредованно способствуют формированию ПР-ЗО или ее усилению. Примерами таких вирусных инфекций могут стать персистентно протекающий гепатит С, возбудитель которого, будучи флавивирусом, не обладает онкогенностью, но в конечном итоге индуцируя хроническое поражение печени и ее дисфункцию, косвенно способствует возникновению таких метаболических сдвигов, а также энтеровирусная инфекция, вызванная, например, вирусами Коксаки, с которыми связывается этиология некоторых форм сахарного диабета (7, 49), который, как известно, сопровождается глубокими метаболическими сдвигами и, главное, метаболической иммунодепрессией (6, 45). Эти данные демонстрируют тот факт, что, по крайней мере, некоторые из НОВ, оказывая на организм влияние, влекущее за собой гомеостатические нарушения, обеспечивают повышение эффективности реализации канцерогенных воздействий других факторов (включая и ОВ) и способствуют возникновению ЗО.

Разумеется, что значение такой возможности ограничено, хотя в отдельных ситуациях она может приобретать вполне реальный смысл в качестве, по меньшей мере, одного из факторов риска возникновения ЗО. В качестве примера можно привести хронические вирусные гепатиты, приводящие к дисфункции печени, которая, как известно, является одним из самых значимых факторов риска в отношении рака молочной железы (2).

ПРОГРЕССИЯ. В процессе пролиферации промотированных клеток с аномальным фенотипом происходит естественная селекция клеток с наибольшим потенциалом к выживанию, приводящая в итоге к формированию клона опухолевых клеток, отличающихся морфологическим, метаболическим и иммунологическим атипизмом. На уровне клеточной популяции это выражается в изменении архитектоники соответствующей ткани в виде очага опухолевого роста, а на уровне организма - в виде формирования ЗО, как таковой (на начальном этапе), а затем ее роста и распространения (метастазирование).

Весьма существенным, в контексте обсуждаемой проблемы, является то, что, согласно современным представлениям, на начальном этапе прогрессии процесс развития ЗО является обратимым. При этом на указанном этапе считаются возможными не только замедление и остановка опухолевого роста, но и его регрессия, в основе которой лежит реверсия опухолевых клеток в нормальные (4). Не касаясь последней возможности, в реализации которой основная роль приписывается механизмам авторегулирования тканевого гомеостаза (20), ниже мы остановимся лишь на факторах, под действием которых темп прогрессии ЗО может изменяться как в ту, так и в другую стороны.

Как известно, важнейшим условием опухолевого роста является адекватное метаболическое обеспечение опухолевых клеток, интенсивная пролиферация которых требует не только соответствующих количеств пластических материалов, но и значительного по объему энергообеспечения. Поэтому пластическая и/или энергетическая депривация ЗО теоретически способна снизить скорость ее прогрессии. Однако, поскольку утилизация опухолью этих веществ осуществляется, главным образом, за счет "паразитизма" ЗО, трудно предположить наличие способности у НОВ прямо тормозяще воздействовать на метаболизм опухолевых клеток.

Достаточно важным в научно-практическом отношении является и вопрос о значении способности НОВ индуцировать развитие иммунодепрессии, являющейся весьма существенным фактором, способствующим формированию ПР-ЗО и, тем самым, повышающим риск возникновения в организме ЗО (19).

Под иммунодепрессией, в широком смысле, понимают практически любое изменение в одном или нескольких звеньях системы иммунитета, способное в итоге привести к снижению функций иммунной системы. Иначе говоря, иммунодепрессия - это процесс формирования и более или менее продолжительного существования иммунодефицита.

Считается доказанным, что способность индуцировать иммунодепрессию присуща большинству канцерогенных агентов независимо от их природы: индуцированный любыми экзогенными факторами канцерогенез *in vivo* успешно реализуется лишь при условии сочетания генотоксических свойств агента с его более или менее выраженной иммунодепрессивной активностью. Канцерогенные агенты же, обладающие слабой иммунодепрессивной активностью или не обладающие ею вовсе, реализуют свою активность лишь при условии, если иммунодепрессия одновременно или предварительно индуцируется любым другим фактором. Именно поэтому ОВ сегодня рассматриваются не только как агенты, инициирующие малигнизацию клеток, но и как факторы, способствующие развитию иммунодепрессии (41, 42). Вероятно, вследствие этого в процессе вирусного канцерогенеза иммунная система оказывается не в состоянии своевременно распознавать и уничтожать появившиеся в организме опухолевые клетки (39, 47).

Наиболее важное значение наличие в организме предсуществующей иммунодепрессии приобретает на начальных стадиях прогрессии возникшей ЗО, когда опухолевые клетки обретают наиболее выраженные признаки генетической (а значит, и иммунологической) "чужеродности", распознаваемой, в первую очередь, факторами ЕПР (за счет функционирования антиген-независимых механизмов распознавания), а затем и антиген-зависимыми факторами иммунной системы. Распознанные опухолевые клетки подвергаются атаке иммунных факторов, что и служит важным лимитирующим фактором не только в отношении их дальнейшей пролиферации, но и самого их существования.

Способность вирусов вызывать депрессию функций иммунной системы известна давно, а развитие преходящих или же длительно персистирующих иммунологических нарушений, так или иначе затрагивающих различные звенья иммунитета, документировано при целом ряде остротечущих и хронических вирусных инфекций (12). Однако, важное патогенетическое значение этой способности вирусов наиболее демонстративно высветилось на примере ВИЧ-инфекции, когда основными "мишенями" патогенного действия вируса являлись Т-хелперные лимфоциты (14, 33). Оказалось, что нечто подобное

происходит и при ряде других инфекций, например, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и некоторыми другими лимфотропными вирусами. Такие инфекции Р.М.Хаитов еще 20 лет назад предложил назвать "инфекционными заболеваниями иммунной системы" (38). К их числу можно, с известными оговорками, отнести пара- и ортомиксовирусные инфекции и некоторые хронические инфекции, вызываемые малопатогенными НОВ.

Специально проведенные исследования однозначно показали наличие более или менее выраженных иммуносупрессивных свойств и у ряда НОВ (16, 44), что во многом и поставило на повестку дня вопрос о роли таких НОВ в возникновении ЗО.

То, что развитие, по меньшей мере, некоторых вирусных инфекций сопровождается депрессией ЕПР, было документировано ранее опубликованными нами результатами клинико-лабораторных исследований, проведенных на небольших группах лиц с хроническими (и, в том числе, субклинически текущими) инфекциями, вызванными ВПГ, ВГВ и ВГС (25). В этих исследованиях было показано, что у части инфицированных этими вирусами лиц выявлялось снижение содержания в крови и функциональной активности НК-клеток - важнейших эффекторных иммунных клеток, отвечающих за ЕПР (1, 35). Учитывая глобальный характер распространения таких инфекций, можно оценить их значимость в качестве потенциальных факторов, способствующих формированию ПР-ЗО.

В этой же связи, определенный интерес представляют ранее полученные нами данные о том, что на фоне бессимптомной персистентной инфекции, обусловленной у мышей неонкогенным арбовирусом, отмечались не только отчетливые признаки угнетения цитотоксической активности НК-клеток (27, 50), снижения резистентности этих животных к перевиваемой ЗО, оцениваемой *in vivo* (43) и ускорения прогрессии опухолевого процесса (30, 37), но и повышение эффективности химически индуцированного канцерогенеза (26).

Еще одно косвенное подтверждение такой способности вирусных инфекций можно было бы усмотреть в полученных нами данных о способности инфекций, обусловленных ВПГ, ВГВ и ВГС, у больных ЗО усугублять имеющуюся у них депрессию функциональной активности НК-клеток и снижать уровни интерферонов в крови (10, 11). Однако, эти данные, на наш взгляд, в большей степени демонстрируют способность этих вирусов влиять на поздние этапы прогрессии ЗО, т.е., по сути, на эволюцию онкологических заболеваний, и потому требуют специального рассмотрения (21).

Касаясь же вопроса о вероятных механиз-

мах развития вирусиндуцированной иммуносупрессии, надо отметить, что помимо прямого действия на иммунные клетки, связанного с непосредственным инфицированием этих клеток, приводящим к их дисфункции, немалый интерес представляет собой способность НОВ индуцировать иммунопатологические (и, в том числе, аллергические) реакции. На фоне даже слабой продукции противовирусных антител пролонгированная или интермиттирующая вирусемия, сопровождающая персистентную инфекцию, создает условия для образования циркулирующих иммунных комплексов, высокие концентрации которых способны повреждать иммунные клетки и, тем самым, снижать эффективность функционирования ЕПР (12, 36, 48).

Вместе с тем, нельзя не отметить, что все эти данные, демонстрируя факт развития на фоне течения вызванных НОВ инфекций угнетения ЕПР, лишь косвенно указывают на вероятное повышение перmissивности организма к опухолевому росту. Очевидно, что, если способность НОВ инициировать канцерогенез и промотировать трансформированные клетки еще нуждается в экспериментальных доказательствах, то аргументированные подтверждения способности вызванных НОВ инфекций достоверно повышать частоту заболеваемости ЗО можно получить, только проведя широкомасштабные, проспективные и весьма продолжительные, причем, рандомизированные клинико-лабораторные исследования или, по крайней мере, эпидемиологические наблюдения за репрезентативной группой лиц, инфицированных НОВ (31). И несмотря на достаточную трудоемкость и сложность корректного проведения таких исследований и наблюдений, они и только они могут дать нам окончательный объективный ответ на этот вопрос.

Необходимо особо подчеркнуть, что наиболее важными в этом ракурсе представляются те НОВ, которые, вызывая длительно текущие персистентные или даже латентные инфекции, при этом обладают выраженной способностью индуцировать упомянутые выше гомеостатические нарушения и, в первую очередь, иммунодепрессию. По-видимому, только соблюдение этих двух условий превращает такие вирусные инфекции в потенциально "онкоопасные", на фоне которых вероятность возникновения ЗО становится реально значимой. В определенном смысле, это положение может служить подтверждением справедливости высказанного еще в 30-х годах А.А.Богомольцем, а позднее и другими отечественными учеными предположения, сконцентрированного в известном, сформулированном почти полвека назад, тезисе Жоржа Матэ о том, что "любая хроническая инфекция подготавливает почву для рака", которое,

по всей вероятности, нам еще предстоит во многом переосмыслить (22).

Таким образом, подводя итоги изложенному выше, сегодня можно считать доказанным, что вызванные НОВ клинически манифестные и даже субклинические инфекции в определенных условиях, несомненно, могут выступать в качестве факторов, под действием которых подверженность организма по отношению к онкологическим заболеваниям повышается.

При этом, сегодня влияние этих инфекций и их возбудителей на процесс канцерогенеза можно объяснить наличием у НОВ способности выступать в качестве: а) агентов, привносящих в клеточный геном молекулярные промоторы; б) агентов, "повреждающих" гены-супрессоры; в) мутагенов; г) стимуляторов внутригеномных перестроек, приводящих к активации мобильности транспозонов и нарушению стабильности клеточного генома; д) стимуляторов пролиферации - коканцерогенов; е) дезинтеграторов метаболического гомеостаза и ж) биогенных факторов, оказывающих иммуносупрессивное действие и вызывающих депрессию противоопухолевой резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адигезалова Д.А. Изменение противоопухолевой резистентности на фоне инфекционного процесса. - Автореф. дисс.... канд. биол. наук. Баку, 1996; 2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993; 3. Баринский И.Ф. - Аллергология и иммунология, 2004, N.1, с. 202-203; 4. Введение в молекулярную медицину. Под ред. А.Пальцева. М.: Медицина, 2004; 5. Гудратов Н.О. Нарушения иммунобиохимического гомеостаза при экспериментальном гепатоканцерогенезе и в процессе развития перививной злокачественной опухоли: Автореф. дисс... докт. биол. наук. Баку, 2003; 6. Дильман В.М. - В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. Л.: Медицина, 1986, с.191-192; 7. Дильман В.М., Цырлина Е.В. - В кн.: Общая онкология. Под ред. Н.П.Напалкова. М.: Медицина, 1989, с.119-142; 8. Жданов В.М., Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов. М.: Медицина, 1991; 9. Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция. Возможности управления. М.: Время, 2002, 350 с.; 10. Кадырова А.А. - Биомедицина, 2003, N.4, с.3 -10; 11. Кадырова А.А., Мамедов М.К. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.7-8, с.14; 12. Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. и др. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2002, 650 с.; 13. Копнин Б.Н. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М.: ООО РЛС-2004, 2004, с.34-59; 14. Лукас С., Нельсон М. - В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Под ред. Б.Блума. М.: Медицина, 2002, с.543-555; 15. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М.: Геотар-Мед, 2004, 717 с.; 16. Мамедов М.К. - В кн.: Вопр. эпидемиол., микробиол. и паразитол., Баку, 1988, т.1., с.249-253; 17. Мамедов М.К. - Ж. микробиол. (Москва), 1989, N.12, с.26-33; 18. Мамедов

М.К. - Азерб. мед. Ж., 1995, N.7-9, с.80-84; 19. Мамедов М.К. - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.99-108; 20. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2003, N.3, с.3-11; 21. Мамедов М.К. - Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.1, с.110-120; 22. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик, 1992, 187 с.; 23. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. - Азерб. Ж. онкологии, 2001, N.2, с.9-15; 24. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. - Здоровье, 2001, N.6, с.6-10; 25. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. - Экоэнергетика, 2004, N.2, с.23-25; 26. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Адигезалова Н.А., Ожерелков С.В. - Азерб. мед. Ж., 1995, N.1-6, с.31-34; 27. Мамедов М.К., Семенов Б.Ф., Ожерелков С.В., Варгин В.В. - Вопр. вирусологии, 1991, N.2, с.125-127; 28. Мамедова С.М. - Биомедицина, 2003, N.2, с.31-36; 29. Михайлов М.И. - Биомедицина, 2004, N.4, с.3-9; 30. Ожерелков С.В., Адигезалова Д.А., Гудратов Н.О. и др. - В кн.: Проблемы онкол. и мед. радиол. Баку, 1992, т.2, с.151-152; 31. Петров Р.В., Орадовская И.В. Эпидемиология иммунодефицитов. М.:ВНИИМИ., 1988, Серия: Мед. генетика и иммунология. Вып.3, с.56-59; 32. Пирцхалаишвили Д.С., Дарахвелидзе Д.А. - В кн.: Тезисы VIII съезда онкологов УССР. Киев, 1990, с.465-467; 33. Покровский В.И., Покровский В.В. ВИЧ-инфекция. М.: Медицина, 2001; 34. Савцова З.Д. - В кн.: Инфекционные вирусы и канцерогенез. Под ред. В.И.Струка. Киев: Наукова думка, 1987,с.5-93; 35. Семененко Т.А., Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.5, с.5-6; 36. Серов В.В. - В кн.: Воспаление. Под ред. В.В.Серова и В.С.Паукова. М.: Медицина, 1995, с.219-261; 37. Фирсова Г.А., Мамедов М.К., Трещалина Е.М. и др. - Вест. Всесоюзного онкологического научного центра АМН, СССР, 1991, N.1, с.11-12; 38. Хаитов Р.М. - Иммунология, 1985, N.5, с.7-11; 39. Abbas A., Lichtman A. Pober J. Cellular and molecular immunology. N.Y.: Harcourt Brese &Co., 2002; 40. Dang C., Semenza G. - Trends in biochemical studies, 1999, v.24, p.68-72; 41. Friedman H. - In: Abstr. 14-th Int. cancer congr. Budapest, 1986, v.1, p.81; 42. Gilmor N., Wainberg M. Viral mechanisms of immunosuppression. N.Y., 1985; 43. Mamedov M., Ozherelkov S., Khozinski V., Semyonov B. - In: Abstr. Europ. Symp.: Immunology and viruses. London, 1992, p.72; 44. Mamedov M., Zeinalov R., Mikhailov M. et al. - Abstr. Conference: Advanced technology for the clinical laboratory and biotechnology. Milan, 1995, p.123; 45. Mikhailov M., Semenenko T., Mustafayeva R. - Int. Islamic Med. J., 1996, N.2, p.48-51; 46. Oldstone M. et al. - Science, 1982, v.218, p.1125-1127; 47. Paul W. Fundamental Immunology. N. -Y: Lippincott-Raven, 1999, 496 p.; 48. Prehn R.,Prehn L. - Cancer Res., 1987, v.47, p.927-932; 49. Semenenko T. - In: 8-th Int. Congr.: Energy. Ecology. Economy. Baku, 2005, p.725-727; 50. Semyonov B., Mamedov M., Khozinski V., Ozherelkov S. - In: Amer. Symp.: Mechanisms of viral persistence. Abstr. book. Philadelphia, 1992, p.136.

SUMMARY

Non-oncogenetic viruses and malignant tumors of human

M.Mamedov

The article contained data reflected real existing of the possibility non-oncogenic viruses to influence to carcinogenesis ant to increase frequency of malignant tumors development in humans infected with those viruses.

Поступила 17.06.2005

Ноотропы - препараты коррекции амнестических и гипоксических нарушений

В. Я. Асметов, Р. А. Ахундов

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Новый класс психорегуляторов, к которому относятся ноотропные препараты, создан в начале 70-х годов прошлого столетия на основе линейной ГАМК. Родоначальником этой группы явился пирацетам (ноотропил), который был получен Giurgea и Skondia методом циклизации молекулы ГАМК фирмой UCSB, Бельгия (26, 33). Ими же было предложено назвать новую группу пирролидонов (рацетамов) ноотропами, т.е. препаратами, оказывающими прямое (специфическое) активирующее влияние на высшие интегративные функции мозга, в том числе, стимулирующие обучение, улучшающие память и умственную деятельность, облегчающие передачу информации между полушариями головного мозга и внутри их, а также повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям (стресс, алкоголь, мозговые травмы и другие) (11, 12, 27, 31).

К настоящему времени класс ноотропных препаратов пополнился целым рядом новых производных, в частности, к ним относят производные диметиламиноэтанола (деанол, деманол, ацеглюмат), пиридоксина (пиритинол, энцефалбол), оксипиридина (мексидол, эмоксипин), ГАМК (гаммалон, фенибут, натрия оксипутират) (4, 8, 13, 18). Ряд авторов к ноотропным препаратам относят также холинергические средства (холин, такрин, амиридин), активаторы метаболизма мозга (ацетил-Л-карнитин, фосфадилсерин), ксантиновые производные (пентоксифиллин), антиоксиданты (дibuнол, меклофенаксат, эксифон), церебральные вазодилататоры (винкамин, ницерголин), нейропептиды (АКТГ, соматотропин, вазопрессин), возбуждающие аминокислоты (глутаминовая кислота, глицин, нооглютил), антагонисты кальция (нимодипин, циннаризин, флунаризин) и другие (11, 20, 35). Необходимо подчеркнуть, что представленная выше классификация ноотропных препаратов в основном соответствует таковой, предложенной зарубежными авторами (24, 32, 34, 37).

Известно, что ноотропы способны улучшать процессы обучения и памяти, интеллектуальные способности, как у здоровых лиц, так и при различных нервных заболеваниях (6, 20, 21). В настоящее время ноотропные средства широко применяют при нарушениях адаптации и

умственной деятельности человека, возникающих при старении, в том числе, при сенильной деменции, болезни Альцгеймера, при расстройствах мозгового кровообращения различного генеза, остром и хроническом утомлении, астенических и депрессивных состояниях, после черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, отравлениях, при нарушениях, вызванных алкоголизмом и др. Широко также используют ноотропы в педиатрии при лечении церебрастении, энцефалопатии, интеллектуальной недостаточности, нарушениях, возникающих у недоношенных детей вследствие внутриутробной гипоксии, при травмах мозга и т.д. (7, 17).

В обобщенном виде основными эффектами ноотропов, по данным ряда авторов (11, 20) являются следующие:

1. улучшение процессов обучения и памяти интактных животных, хорошо и плохо обучающихся при использовании стандартных условнорефлекторных методов, лабиринтов и оперантного поведения;
2. коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна и т.д.);
3. повышение устойчивости мозга к различным вредным воздействиям (гипоксия, интоксикация, понижение или повышение температуры и т. д.);
4. специфические эффекты на вызванные потенциалы и спектры мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ): увеличение амплитуд транскортикальных вызванных потенциалов, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание межполушарной асимметрии;
5. коррекция нарушений функции ЦНС и неврологических дефицитов, возникающих при старении и у молодых животных, родившихся от самок, подвергшихся вредным воздействиям (алкоголизация, интоксикация, гипоксия);
6. улучшение специфических гемореологических показателей и нормализация нарушенного мозгового кровообращения при отсутствии прямого влияния на сосуды;
7. дополнительные, сопутствующие психотропные эффекты; низкая токсичность.

В последние годы было получено много новых данных о механизмах действия и клинических эффектах ноотропных препаратов. Результаты проведенных экспериментов на животных и клинических исследований позволили выявить следующие основные механизмы действия этих препаратов:

- ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и повышение ее усвояемости клетками различных отделов мозга, особенно коры, полосатого тела, гипоталамуса и мозжечка.

- улучшение обмена нуклеиновых кислот в нервных клетках;

- усиление церебральной холинергической проводимости;

- увеличение синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран), нормализация жидкостных свойств мембран (этот эффект значительно более выражен у пожилых пациентов);

- ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов (защита клеточных мембран);

- улучшение интегративной деятельности мозга.

Кроме того, отмечено, что ноотропные препараты оказывают положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга. Исследование мозгового кровообращения с помощью радионуклидных препаратов показывают улучшение регионального кровотока у пожилых пациентов (в частности, в мозжечке) после приема ноотропных препаратов (3). Это связано с повышением утилизации глюкозы, активизацией метаболических процессов, улучшением микроциркуляции в ишемизированных зонах. Ноотропные препараты восстанавливают гибкость мембраны эритроцитов, нормализуют агрегацию тромбоцитов. Препараты оказывают защитное действие при повреждениях головного мозга, вызываемых гипоксией, интоксикациях, электрошоке (5, 38).

Благодаря способности воздействовать на структуры головного мозга, ноотропные препараты могут использоваться для лечения различных заболеваний центральной нервной системы, при которых поражены функции головного мозга вследствие нарушений церебрального метаболизма и кровотока.

Препараты применяются при следующих первичных и вторичных органических заболеваниях головного мозга:

- расстройства функций головного мозга у пожилых лиц вследствие дегенеративных или сосудистых нарушений;

- цереброваскулярные заболевания, последствия инсульта;

- посттравматические острые и хроничес-

кие поражения функций головного мозга;

- нарушения функций головного мозга при алкоголизме;

- расстройства функций головного мозга у детей с минимальной мозговой дисфункцией; профилактика церебральных нарушений у новорожденных из-за повышенного риска;

- нарушения памяти, головокружение, снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность;

- болезнь Альцгеймера в пожилом возрасте;

- коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического генеза.

Ноотропные препараты используются для лечения абстиненции и психоорганического синдрома при хроническом алкоголизме; нарушениях обучаемости у детей, не связанных с неадекватным обучением или особенностями семейной обстановки (в составе комбинированной терапии).

Как известно, действие ноотропов многообразно и точно не определено (10, 27). Так, например, в основе благоприятного фармакотерапевтического действия производных пирролидона лежит их способность влиять на обменные (энергетические) процессы мозга (усиливать синтез макроэргических фосфатов, белков, РНК, обмен фосфолипидов, улучшать утилизацию глюкозы, функции митохондрий с увеличением сопряжения между окислением и фосфорилированием и повышением энергопродукции и т.д.), активность нейрональной и синапсомембранной фосфолипазы А₂, мозговой кровотока, феномен длительной потенциации мозга и на другие процессы (14, 15, 36).

В настоящее время в эксперименте широко используют классификацию экспериментальных нарушений памяти (13, 29), в которой выделяют 3 основных типа нарушений памяти: нарушения памяти, характеризующиеся ускорением забывания (I тип - амнестический), его замедлением (III тип - устойчивое патологическое состояние), и промежуточная группа расстройств, где наряду с ускорением процесса забывания отмечается снижение способности к обучению (II тип - старческий). Поскольку в задачи настоящей работы не входило рассмотрение II и III типов нарушений памяти, то в обзоре литературы мы их не обсуждаем.

Суммировав многочисленные литературные данные (1), приводим следующие ингибиторы памяти: ингибиторы кратковременной памяти - ЭСШ, коммоция, м-холиноблокаторы, КС1, ЛиСл, Л-пролин, Л-глутамат; ингибиторы относительно ограниченной во времени памяти - ингибиторы АТФазы, альфа-аминоизобутират, углекислый газ, гипоксия, гипотермия, ингибитор протеаз, ЭГТА (при микроинъекции в некоторые участки гиппокампа); ингибиторы относительно ограни-

ченной во времени памяти и консолидации долговременной памяти - неспецифические или малоспецифические ингибиторы (анизомидин, циклогексимид, пуромицин, камптотетин, актиномицин Д, 8-азагуанин, РНКазы) и относительно специфические ингибиторы (антитела к вазопрессину, к белку С-100 и некоторым другим нейроспецифическим белкам, дезтирозин-гамма-эндорфин, окситоцин и др.); в отношении долговременной памяти неизвестны ингибиторы, необратимо ее нарушающие, однако временное частичное подавление этого вида памяти возможно атропином, скополамином и дизопропилфлюорофосфатом.

В эксперименте амнестический тип мнестических расстройств, или I тип нарушений памяти (14), проявляется феноменом ретроградной амнезии, т.е. отсутствием или значительным снижением воспроизведения условной реакции после нанесения повреждающего агента. В качестве последних используют различные факторы (физические, химические, биологические), в том числе, и экспериментальные, нарушающие нормальное функционирование условно-рефлекторной деятельности (24, 26). Наиболее распространенными из них являются следующие: ЭСШ (33), распространяющаяся депрессия, вызванная аппликацией на кору головного мозга алюминиевой пасты или КС1 (37), газовые смеси, содержащие в большом количестве углекислый газ, азот, хлор (16), перегрузки (15), чрезмерный шум, вибрация, гипоксия, ишемия мозга, низкие и высокие температуры (22), черепно-мозговая травма, разрушения ряда отделов головного мозга, кастрация, радиационное поражение головного мозга, геморрагический шок, депривация парадоксальной фазы сна, ингибиторы синтеза белка и РНК-циклогексимид, пуромицин, ацетоксициклогексимид, актиномицин Д, ингибиторы биосинтеза катехоламинов - альфа-метил-р-тирозин и диэтилдитиокарбамат, б-оксидофамин-нейротоксин, избирательно разрушающий катехоламинергические нейроны в мозге (22, 23, 28).

Перейдем теперь к подробному рассмотрению влияния ноотропов на нарушенные различными экстремальными воздействиями процессы обучения и памяти.

Многие фармакологические вещества, в том числе и ноотропы, способны в той или иной степени предупреждать или устранять мнестические расстройства, обусловленные ЭСШ, хотя литературные данные в этом отношении весьма противоречивы. Так, например, у крыс на электрошоковой модели амнезии условной реакции пассивного избегания (УРПИ) с проверкой сохранения навыка через 24 ч после обучения было обнаружено, что следующие соединения (в/б введение непосредственно после

действия ЭСШ) обладают высокой антиамнестической активностью: фенамин (2,5 мг/кг) и его производные с N-замещенными гетероциклическими и объемными радикалами (ИЭМ-1370, ИЭМ-1401, ИЭМ-1400, и ИЭМ-1379 в дозах 5-10 мг/кг), а также с N-фенилалкильными (ИЭМ-1398, ИЭМ-1376, ИЭМ-1294, ИЭМ-1455, ИЭМ-1295, ИЭМ-1292 и ИЭМ-817 в дозах 4-6 мг/кг) и И-метоксифенилалкильными заместителями (ИЭМ-1377, ИЭМ-1411 и ИЭМ-1402 в дозах 0,5-6 мг/кг). Совершенно иную картину наблюдали исследователи при оценке способности веществ с ноотропным типом действия уменьшать амнезию навыка пассивного избегания, вызванную ЭСШ. Так, из 13 производных имидазолди- и монокарбонической кислот лишь 2 соединения изменяли характер УРПИ после ЭСШ: ИЭМ-1270 (10 мг/кг) уменьшал, а ИЭМ-1368 (10 мг/кг), напротив, потенцировал амнезию навыка. В группе производных пиразолдикарбонической кислоты из 8 соединений только 2 (ИЭМ-476 и ИЭМ-373 в дозе 10 мг/кг) обладали антиамнестической активностью (9). Среди 4-х эталонных препаратов (пирацетам в дозах 100-200 мг/кг, ГАМК в дозе 200 мг/кг, кофеин в дозе 5 мг/кг и этимизол в дозе 3 мг/кг) лишь ГАМК оказалась способна уменьшать амнезию УРПИ, вызванную ЭСШ. Следовательно, вещества с ноотропным типом действия обладают невысокой антиамнестической активностью на электрошоковой модели амнезии (13,25, 30).

Исследователи установили, что различные ноотропные вещества, в том числе, нейропептиды, их аналоги и фрагменты, обладают отчетливой антиамнестической активностью на электрошоковой модели амнезии. Так, например, обнаружили, что у крыс пирацетам в дозе 200 мг/кг и его производные П-24 (150 мг/кг) и П-27 (200 мг/кг) заметно снижают амнестический эффект ЭСШ, который наносили сразу после окончания обучения животных УРПИ (ее сохранность проверяли через 24 ч после сеанса обучения), а затем через 15-20 сек. в/б вводили изучаемые соединения (18). Наиболее эффективным в указанных условиях оказался П-28, полностью устраняющий отрицательное действие ЭСШ уже в дозе 100 мг/кг. В дальнейшем в аналогичных экспериментальных условиях показали наличие антиамнестических свойств у производных линейной формы ГАМК: натрия оксипутирата (50 мг/кг), лития оксипутирата (44 мг/кг), фенибута (100 мг/кг) и цетилового эфира ГАМК (10 мг/кг) (17). По выраженности антиамнестического действия названные соединения не уступают пирацетаму (200 мг/кг) или даже несколько превосходят его. Напротив, дифенилгидантоин (60 мг/кг) и сама ГАМК (150 мг/кг) не проявили достоверного антиамнестического влияния.

Наличие у пирацетама при разных путях вве-

дения способности существенно ослаблять или устранять у крыс и мышей амнестический эффект, вызванный ЭСШ, было подтверждено в многочисленных работах зарубежных исследователей с использованием различных методик условных рефлексов пассивного и активного избегания (16, 17). При этом препарат (предварительное хроническое введение на протяжении 14 суток или однократное в/б введение в дозе 300 и 1000 мг/кг до или сразу после ЭСШ), как, впрочем, и другие ноотропы - пиритинол (300 мг/кг), ацефен (300 мг/кг), метилглюкамина оротат (225 мг/кг) и винпоцетин (30 мг/кг), не влияли на двигательную депрессию, наблюдаемую у крыс наряду с амнезией после тонико-клонических судорожных припадков, вызванных ЭСШ (3). Более того, необходимо подчеркнуть, что в литературе также имеются сведения об эффективности пирацетама у больных при лечении мнестических расстройств, вызванных электросудорожной терапией.

На электрошоковой модели амнезии выраженная антиамнестическая активность была выявлена у многих аналогов пирацетама: оксирацетама (крысы, УРПИ, в/б 10 и 100 мг/кг). По мнению ряда авторов (3, 15), у ноотропов существует хорошая корреляция между антиамнестическим и противогипоксическим действием.

Однако, позднее, в опытах на мышах провели детальное сравнительное исследование антиамнестического действия препаратов разных групп с использованием теста УРПИ на модели нарушений памяти, обусловленных ЭСШ, а также предприняли попытку выявить корреляционную связь между антиамнестической и противогипоксической активностью веществ (13, 14). Оказалось, что наиболее выраженный антиамнестический эффект дают ноотропные средства: пирацетам, клерегил, пиридитол и центрофеноксин. С повышением их доз антиамнестическая активность усиливалась, но при дальнейшем увеличении - снижалась, т.е. для этих веществ характерна куполообразная кривая зависимости доза-эффект. Антиоксиданты мексидол и ионол обладали активностью, близкой к таковой у ноотропов (2).

Многочисленные работы посвящены фармакологической коррекции нарушений процессов обучения и памяти, вызванных разрушением различных отделов головного мозга. Так, например (24, 27) обнаружили, что у крыс повреждение хвостатого ядра каиново́й кислотой ухудшает выработку условно-рефлекторных ответов при отрицательном подкреплении.

В некоторых работах дана детальная сравнительная характеристика влияния пирацетама и его пептидных аналогов на восстановление условно-рефлекторной деятельности животных после повреждения фронтальной коры и пред-

ставлены электрофизиологические характеристики интегративной деятельности мозга (31, 33). Авторы исследовали в опытах на крысах динамику восстановления условных рефлексов активного избегания (УРАИ) после повреждения (экстирпации) лобных отделов коры головного мозга.

Как известно, ишемия мозга вызывает у человека и животных нарушения когнитивных процессов (8, 15), которые, в частности, частично или полностью предотвращаются или устраняются ноотропами пирролидинового ряда (пирацетам, оксирацетам, прамирацетам, анирацетам, тенилсетам, ролзирацетам и др.), блокаторами кальциевых каналов (нимодипин и др.) (26, 27). Так, например, они установили, что у крыс в условиях ишемии мозга, вызванной перевязкой левой общей сонной артерии, наблюдается ухудшение выработки УРАИ в течение всего периода обучения (4 сут).

Исследователи (36) детально изучили функциональные и морфологические проявления защитного действия пирацетама в отношении следующего экстремального воздействия: двухсуточная депривация сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане. У крыс в этих условиях было отмечено снижение общей поведенческой активности, ухудшение показателей, характеризующих высшую нервную деятельность животных (тест выработки условной реакции избегания аверсивного стимула в водном Y-образном лабиринте), развитие патофизиологических проявлений стресс-синдрома. Пирацетам (в/б 2 раза в сутки в дозе 50 мг/кг) оказывал выраженное протективное действие, которое характеризовалось защитой функций ЦНС, в первую очередь, высшей нервной деятельности.

Таким образом, нами детально рассмотрено влияние различных ноотропных веществ на нарушенные экстремальными факторами разной природы процессы обучения и памяти у человека и животных. Обнаружено, что в большинстве случаев возможна фармакологическая коррекция этих расстройств, в первую очередь, с помощью ноотропных средств.

Этот тезис можно адресовать также для медикаментозной защиты высших интегративных функций мозга при длительной нейролептической терапии, при которой, как известно, имеет место нарушение мнестических и когнитивных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Автореф. дис....д.м.н., Москва, 1998;
2. Алиев О.И., Автореф. дис....к.м.н., Томск, 1997;
3. Асметов В.Я. - Akad. Z.Məmmədovun 100 illik übileyi həsr olunmuş konf., Bakı, 2003, с.176-177;
4. Асметов В.Я., Бабаев И.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. и другие. - Там же, 2003, с.181-182;
5. Ахундов Р.А. - Биомедицина, 2003, N.1, с.12-17;
6. Ахундов Р. А. Ноотранквилизаторы (психорегуляторы нового типа). - Учебн. пособ. по фармакологии, Баку: Сада, 1998, 120 с.;
7. Ахундов Р.А., Алиев А.Н., Ханум Айдын кызы, Искендерова З.Ш. Противогипоксические

средства (Антигипоксанты). - Учебно-метод. разраб. по фармакологии, Баку, 2003, 20 с.; 8. Ахундов Р.А. - Мед. журн. "VITA", 2000, N.3-4, с.13-16; 9. Ахундов Р.А. Искендерова З.Ш. - Azərb. Psixiatr. jurn., 2004, N.8, с.86-95; 10. Бойко С.С., Жердев В.П., Дворянинов А.А. и др. - Экспер. и клин. фармакол., 1997, 60 (4), с.101-104; 11. Воронина Т.А. Середенин С.Б. - Экспер. и клин. фармакол., 1998, N.4, с. 3-9; 12. Воронина Т.А., Вальдман А.В. Фармакология ноотропов - М: Медицина, 1989, с.91-98; 13. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Хромова И.В. и др. - IV Рос. Межд. Нац. Конгр. "Человек и лекарство", М., 1997, с.135; 14. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гудашева Т.А. - Там же, с.251; 15. Гудашева Т.А., Бойко С.С., Акпаров В.Х. и др. - Докл. РАН, 1996, 350в, с.834-836; 16. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. - Изд. Инст. Биомедхимии, 1995, с.14-21; 17. Ковалев Г.Н. Ноотропные средства. - Волгоград: Ниж.-Волж. изд-во, 1990, 368 с.; 18. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А. - IV Рос. Межд. Нац. Конгр. "Человек и лекарство", М., 1997, с.295; 19. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. и др. - Хим. фарм. журн., 1987, N.2, с.134-137; 20. Ахундов Р. А. - East. Med. journal., 1999, v.4, N.1-4, p.88-92; 21. Benesova O., Teykalova H., Kristofikova Z., et al. - Eur. Neuropharmakol. J., 1991, p.1389-1410; 22. Collingridge G.L., Watkins I.C. (eds.) - The NMDA receptor, Univer. Press., Oxford, 1994, 240 p.; 23. Crook T.H., Petrie W., Wells C., Massari D.C. - Psychopharmakol. Bull., 1992, 28, p.67-70; 24. Dormehl I.C., Jordan B. Oliver D.W. - Clin. Nucl. Med., 1999, 24(1), p.29-34; 25. Geddes I.W., Uias I., Brunner L.C., et al. - Neurosci., 1992, 50, p.23-34; 26. Giurgea C. - Drug Dev. Res., 1982, v.2, p.441-446; 27. Hubel W. - Pharmacopsychiatry, 1999, v.32 (Suppl.1), p.38-43; 28. Mohr E., Knott V., Herting R., Mendis T. - Neuropsychopharmacol., 1993, v.9, p.96-97; 29. Mondadori C. - Behav. Brain Res., 1993, v.59, p.1-9; 30. Mondadori C. and Ducret T. - Psychopharmacology, 1992, v.108, p.11-15; 31. Orgogozo J.M. - Pharmacopsychiatry, 1999, v.32 (Suppl.1), p.25-32; 32. Oosterveld W.J. - Pharmacopsychiatry, 1999, v.32 (Suppl.1), p.54-60; 33. Skondia V. - 10-th Intern. on nootropic. Paris, 1982, p.91-95; 34. Vernon M.W., Sorkin E.M. - Drugs and Aging, 1991, v.1, p.17-35; 35. Voronina T.A., Seredenin S. B. - Ann. I-st. Super. Sanita, 1988, v.24, p.461-466; 36. Watanabe S.,

Yamaguchi H., Ashida A. - Europ. J. Pharmacol., 1993, v.238, p.303-309; 37. Wenk G. I., Zajaczkowski W., Danysz W. - Neurochemical and psychopharmacological approaches to cognitive enhancers, 1995, Kyoto, p.60; 38. Woodruff-Pak D.S., Hinchliffe R.M. - Psychopharmacology, 1997, v.131, p.130-139.

SUMMARY

Nootropic agents - drugs for correction of amnesic and hypoxic disorders
V.Asmetov, R.Akhundov

In the review the information about different kinds of nootropic drugs is summarized and also the modern classification of nootropic agents is given. The most activity nootropic agents with success are used in the health protection. The new psycho regulators increase a resistance of an organism to extreme influence (stress, hypoxia, intoxication, cerebral trauma, temperature variation and etc.), activating adaptation mechanism of a homeostasis, optimizing a power processes in a nervous cell. Today they already are used as correctors of post cerebral throm-bosis deviations accompanying with disturbance of a memory and speech; at men-tal disorders, provoked by alcoholism and drug addiction and also at an atherosclerotic dementia, Dauna and Alzheimer illnesses, in geriatric and pediatric practice. The needs in nootropic agents will grow in connection with increase of the age limit of creative activities of the person and expansion of the sphere on his in-habitation.

Поступила 23.06.2005

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Морфо-функциональная характеристика иммунодефицитных состояний неспецифического происхождения

А. Б. Гасанов

Объединение "Судебно-медицинская экспертиза и Патологическая анатомия"
Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, г. Баку

Иммунодефицитные состояния (ИДС), являясь полиэтиологическими патологическими состояниями, вызываются длительными и сильными воздействиями на иммунную систему (ИС) организма различными повреждающими - иммунодепрессивными - факторами. ИДС обусловлены влиянием как разнообразных экзогенных причин, так и внутренних воздействий в процессе жизнедеятельности организма. ИДС - это одна из важнейших причин возникновения частых воспалительных заболеваний и их тяжелого течения; повышения восприимчивости к инфекции; склонности к возникновению аллергических и аутоиммунных заболеваний; появления онкологических болезней и т.д. (4).

Среди многих классификаций приобретенных ИДС получила распространение этиологическая. По заключению данных рабочей группы ВОЗ (1992) по проблеме иммунодефицитов в зависимости от этиологических факторов выделяются ИДС специфического (ВИЧ-инфекция и др.) и неспецифического (экзогенного и эндогенного) происхождения.

К иммунодепрессивным факторам экзогенного происхождения относятся: все возрастающее потребление наркотических веществ и хроническая наркомания (ХН); алкоголь и хронический алкоголизм (ХА); другие экзогенные токсические вещества; многочисленные лекарственные препараты и другие медикаментозные средства (особенно, используемые в условиях интенсивной терапии и реанимации, в онкологии и т.д.), осложнения наркоза ("наркотическая травма"), облучение, иммуносупрессивная терапия; травмы, хирургические вмешательства (операционный стресс - "травматическая болезнь"), ожоги; стресс, психо-эмоциональные и другие нервные факторы. Проблема ИДС актуальна в связи с увеличением частоты неблагоприятных экзогенных воздействий на ИС.

При хронической наркотической, алкогольной и других интоксикациях экзогенного происхождения в большей или меньшей степени стра-

дает ИС с развитием приобретенных ИДС. При этом наиболее выраженные морфологические изменения обнаруживаются в тимусе, селезенке, лимфатических узлах и других лимфоидных органах и тканях; изучению их и посвящена настоящая работа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Материалы и методы.* Исследованы 85 трупов (группа основного исследования), страдавших ХН. Среди умерших было 77 мужчин и 8 женщин в возрасте от 17 до 31 лет. Все умершие по объективным аутопсийным и катанестическим данным в течение многих лет страдали ХН. В основном встречалась опийная наркомания (76 случаев), далее следовало комбинированное отравление другими психоактивными препаратами (марихуана, кокаин, фенobarбитал и т.д.). Длительность внутривенного употребления наркотиков составляла 2,0-10 лет.

В качестве I группы сравнения исследованы 65 трупов лиц мужского пола в возрасте от 23 до 42 лет, страдавших ХА, не употреблявших при жизни наркотических средств (по медицинским документациям и катанестическим данным). 56 из них умерли в наркологических диспансерах от сердечно-сосудистой недостаточности; 9 - госпитализированы в морг с улицы или из дома и умерли от острого отравления алкоголем на фоне ХА. II группу сравнения составили 40 секционных наблюдений лиц, погибших в различные сроки после оперативного вмешательства до 1 месяца. Все эти люди мужского пола были в возрасте от 16 до 35 лет (средний возраст составил 18-30 лет).

В качестве группы контроля использовался аутопсийный материал от 10 лиц мужского пола в возрасте от 16 до 35 лет, умерших в результате механической асфиксии (утопление в море или по вешению). Подбор контрольной группы преследовал цель исключения тех проявлений, которые внесли бы неучитываемую информацию о возможном влиянии на ИС.

Полученные на вскрытии образцы внутренних органов и тканей, включая лимфоидные органы, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин (и/или в целлоидин). Для светооптического исследования гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином, пикрофуксином по Ван Гизону. Выбороч-

но проводили иммуноморфологическое исследование с использованием стандартных панелей моноклональных антител. Препараты изучали с помощью световых микроскопов "LEICA DMLB" (Германия). Для исследования использовали компьютерный анализатор изображений, включающий микроскоп, цифровую видеокамеру и компьютер.

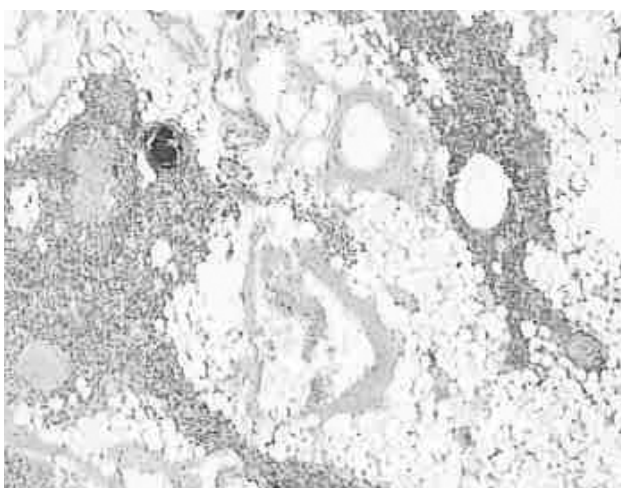
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Одной из участвовавших причин развития ИДС в настоящее время является растущее злоупотребление наркотическими веществами. Патогенез ИДС при ХН связан с нарушением нейро-эндокринных регуляторных механизмов ИС (10); прямым токсическим поражением клеток ИС; массивным поступлением антигенного материала. Согласно концепции "апоптотического иммунодефицита" (5, 2, 13), воздействие токсических факторов ведет к активации апоптоза лимфоцитов и макрофагов. Введение опиатов сопровождается, прежде всего, дефицитом Т-хелперов и снижением соотношения CD4+/CD8+. Механизмы действия каннабиноидных наркотиков (марихуана, гашиш и др.), кокаина и других наркотических веществ (эфедрон, экстази и др.) сходны с наркотиками опийной группы (7, 11, 12, 14).

Морфологические изменения лимфоидной ткани при ИДС у наркоманов характеризуются ее генерализованной прогрессирующей атрофией, выраженным апоптозом и сниженной пролиферативной активностью лимфоцитов. В тимусе у больных со значительным сроком злоупотребления наркотическими веществами - острая акцидентальная инволюция (со снижением продукции тимических гормонов) за счет повышенной миграции тимоцитов, лимфоцитолита, опосредованного макрофагами, а также подавления

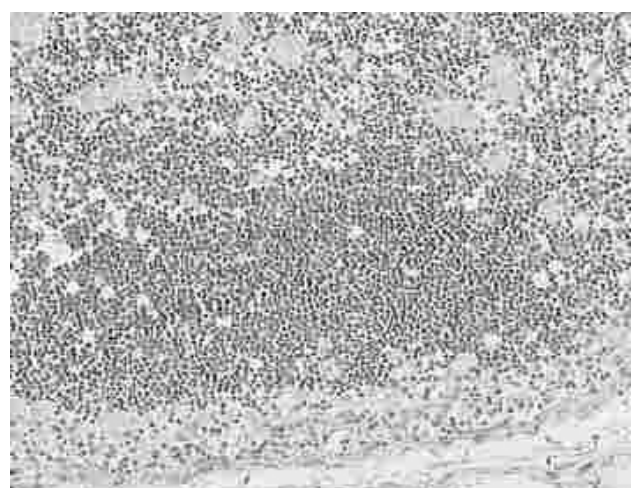
лимфопоэза. У этих больных отмечено лимфоцитарное опустошение коркового слоя, увеличение площади мозгового слоя; атрофия и липоматоз паренхимы, склероз сосудов (рис. 1 а); усиление макрофагальной реакции; образование многих и больших телец Гассала с тяжелыми дистрофическими изменениями, кальцинозом и гиалинозом.

В селезенке у лиц с многолетним стажем наркотизации и погибших не от "передозировки", а от инфекционных осложнений - атрофия специфической лимфоидной ткани органа, уменьшение общих размеров белой пульпы, опустошение Т- и В-зависимых зон с апоптозом лимфоцитов, миелозом пульпы. Обнаружены центральные артерии с выраженным гиалинозом и периваскулярным склерозом, а также склерозирование и утолщение капсулы селезенки. Наблюдались гиалиноподобные массы и склероз в самих трудно заметных светлых центрах. Красная пульпа полнокровна и со сниженным количеством лимфоцитов.

В лимфатических узлах наркоманов с более длительным злоупотреблением наркотическими веществами - подавление и разрежение лимфоидной ткани, опустошение коркового слоя и паракортикальной зоны, делимфатизация (рис. 1 б) и отсутствие в лимфатических узлах плазматических клеток, т.е. опустошение преимущественно Т-зависимых, с умеренной атрофией или гиперплазией В-зависимых зон, усилением явлений реактивного синусового гистиоцитоза. Т-зависимые зоны по содержанию специфических клеток в основном характеризовались Т-супрессорами с примесью единичных Т-хелперов. Так же, как и в селезенке, в части из лимфатических уз-



а)



б)

Рис. 1. ИДС при хронической наркотической интоксикации

(Окраска: гематоксилином и эозином. х180)

а) Тимус: акцидентальная атрофия паренхимы на фоне физиологической возрастной инволюции, липоматоз, склероз сосудов; б) Лимфатический узел: опустошение паракортикальной Т-зоны (делимфатизация), лимфоидные фолликулы без светлого центра, полнокровие сосудов

лов, которые находились в фазе инволюции и не содержали митозов, между недифференцированными лимфоидными клетками светлых центров наблюдались гиалиноподобные массы и очаги склероза.

В лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, также явления атрофии преимущественно Т-зависимых зон, признаки угнетения секреторного иммунитета. В части случаев, при внутривенном введении кустарно приготовленных наркотических средств, эти изменения сочетаются с развитием в лимфатических узлах и в ткани легких множественных эпителиоидноклеточных гранулем.

ИДС при ХА часто сочетаются с повышением уровня иммуноглобулинов - усиленной продукцией антител к антигенам различных органов и тканей. Предполагают, что ИДС при ХА связаны с нарушением равновесия между активностью Th1- и Th2-хелперных клеток в сторону преобладания функциональной активности Th2-хелперов (9), что сопровождается ИДС. Прямое токсическое действие этанола основано на его способности оказывать мембранотропное и конформационное действие (на белковые молекулы), нарушать обмен жирных кислот. Опосредованное токсическое действие определяется каскадом метаболических расстройств, возникающих при окислении этанола, а также токсическими эффектами продуктов его метаболизма; развивается состояние, сходное с гипоксией (1, 8, 9).

Морфологические изменения органов ИС при ИДС у больных с ХА характеризовались более выраженными атрофическими и относительно грубыми склеротическими изменениями, по сравнению с ХН. В тимусе при гистологическом исследовании было обнаружено заметное уменьшение размеров и количества его долек (выраженная акцидентальная атрофия), липоматоз, склеротические изменения. Также наблюдалось увеличение площади стромальных компонентов и ускорение процессов кератинизации ретикуло-эпителия с образованием больших телец Гассала, кальциноз и гиалиноз этих телец, склероз и гиалиноз сосудов (рис. 2). Эти изменения указывают на истощение компенсаторных возможностей тканевых компонентов тимуса и на его инволюцию.

В лимфатических узлах у больных с длительным злоупотреблением алкоголя (стадия декомпенсации ИДС) обнаружена атрофия и липоматоз с диффузным опустошением паракортикальной зоны. Резко атрофические лимфоидные фолликулы узнавались только по характерному сосудистому рисунку. В лимфатических фолликулах в Т-зонах в малом количестве отмечались Т-супрессоры, а еще меньше, местами видны были единичные Т-хелперы.

В селезенке выявлено отсутствие в лимфоид-

ных фолликулах светлых центров размножения; на месте атрофированных лимфоидных фолликулов видны были скопления вокруг артериол лимфоидных клеток. А местами в лимфоидных фолликулах найден гиалиноз светлого центра, относительное увеличение количества моноцитов и макрофагов в фолликулах, апоптоз лимфоцитов. Выражено увеличение толщины и склерозирование капсулы и трабекул селезенки, чем при ИДС с другими происхождениями. Эти же морфологические изменения клинически проявляются склонностью к развитию неблагоприятно протекающих у хронических алкоголиков инфекционных процессов.

Данные о морфологических изменениях органов ИС при ХА противоречивы (9). В большинстве наблюдений при ХА отмечены усиление апоптоза лимфоцитов (8, 9), прогрессирующая атрофия тимуса, преимущественно Т-зависимых зон лимфоидной ткани селезенки и лимфатических узлов в сочетании с гиперплазией В-зависимых зон и ростом числа плазмочитов. При ультраструктурном исследовании биоптатов лимфатических узлов и других органов у больных ХА в цитоплазме эпителиальных клеток и макрофагов отмечается аккумуляция фибриллярных структур (алкогольный гиалин или тельце Мэллори) и деструкция крист митохондрий.

ИДС в условиях интенсивной терапии и реанимации - одно из проявлений реанимационной патологии или "травматической болезни". Он является предпосылкой тяжелого течения постреанимационного периода, замедления процессов регенерации, развития резистентных к терапии гнойно-септических осложнений. Такой ИДС развивается под влиянием разнообразных факторов экзогенного и эндогенного характера. ИДС, развивающийся в ходе интенсивной тера-

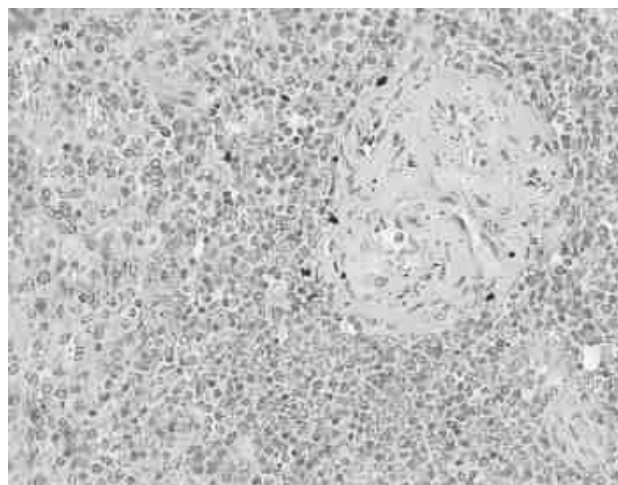


Рис. 2. ИДС при хроническом алкоголизме
(Окраска: гематоксилином и эозином. x180)
Селезенка: острая атрофия Т- и В-зон, со склерозом центральной артерии.

пии и реанимации, относят к варианту Т-зависимого. Его особенностью является экстренная мобилизация лимфоцитов, интенсификация процессов их миграции и перераспределение между различными органами ИС, кровью и другими тканями организма. Диагностика его затруднена, т.к. в таких условиях иммунологические тесты малоинформативны. Иммунные нарушения могут носить фазовый характер, сходный со стадиями адаптационного синдрома: ИДС прогрессирует после стадий угнетения и стимуляции ИС.

Иммунопатологические процессы при развитии травматической болезни находят свое наиболее полное выражение в формировании ИДС преимущественно Т-, а также комбинированного Т- и В-клеточных типов (6). Формирование преимущественно Т-клеточного иммунодефицита проявлялось прогрессирующим акцидентальным опустошением тимуса с делимфатизацией ее коркового вещества и резким снижением корково-мозгового отношения, усилением бласттрансформации лимфоцитов в Т-зависимых зонах и плазматизацией периферических органов ИС (6). А формирование комбинированного Т- и В-клеточного иммунодефицита сопровождается выраженными атрофическими изменениями тимуса и явлениями его склероза (рис. 3), исчезновением светлых центров размножения и субатрофией лимфоидных фолликулов в периферических органах ИС.

В селезенке при затяжном течении травматической болезни, атрофические изменения становятся очевидными. Это проявлялось исчезновением лимфоцитов из периартериальных участков и периартериальным склерозом белой пульпы. Образование центров размножения практически прекращалось. Характерным про-

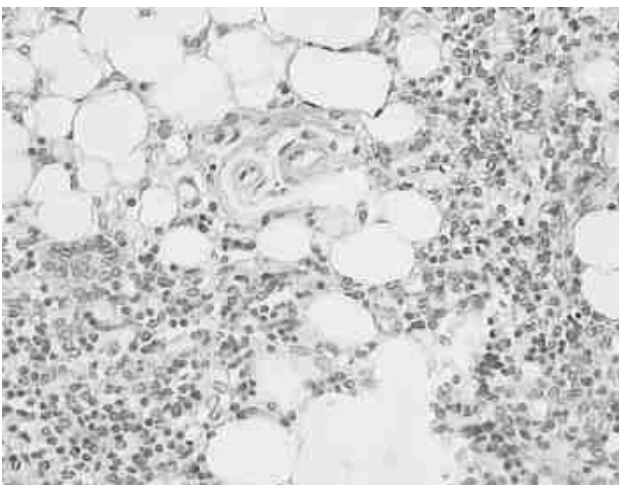


Рис. 3. ИДС в условиях интенсивной терапии и реанимации

(Окраска: гематоксилином и эозином. x180)

Тимус: атрофия паренхимы, коллапс кортикального слоя, гиалиноз артериол.

явлением атрофии белой пульпы служило также сужение маргинальной зоны. Вместе с картиной увядания центров размножения, это расценивалось как следствие формирующегося вторичного комбинированного Т- и В-клеточного иммунодефицита у больных. Нарастали явления гиалиноза стенок центральных артерий белой пульпы. Деградация белой пульпы сопровождалась усилением фиброобразования специфической паренхимы, бурно надвигавшимся со стороны красной пульпы.

В поздние сроки травматической болезни, т.е. декомпенсаторной стадии проявления ИДС, в лимфатических узлах преобладает процесс разрежения лимфоидной ткани. Центры размножения находились в единичных лимфатических узлах и в фазе инволюции. Вслед за исчезновением центров размножения уменьшалось количество наблюдавшихся в паракортикальной зоне митозов. Лимфатические узлы постепенно утрачивали четкость границ.

Таким образом, ИДС - это гетерогенная группа различных вариантов дисфункции ИС, которая выражается в угнетении, прежде всего, ее Т-клеточного, регуляторного звена (тимусзависимое ИДС), а также В-клеточного звена (гуморальное ИДС), фагоцитоза и неспецифических систем защиты, нередко в сочетании с обменно-эндокринными нарушениями, синдромом гиперкоагуляции и замедлением регенераторных процессов. ИДС следует рассматривать как комплексную проблему нарушения функций иммунной и нейроэндокринной систем.

Различают стадии компенсации и декомпенсации ИДС (3). Компенсация происходит за счет временной избыточной активности В-лимфоцитарного (гуморального) звена ИС, и в клинике протекает латентно. Декомпенсированное ИДС подразделяют на две формы: с региональными и с генерализованными изменениями. Установлено, что разные органы ИС обладают неодинаковой чувствительностью к повреждающим воздействиям и различным диапазоном компенсаторных возможностей. Максимальную уязвимость селезенки объясняют постоянным напряжением ее регуляторной и эффекторной функций. Разная тяжесть поражения при ИДС лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, висцеральных и соматических лимфатических узлов подтверждает наличие структурно-функциональной иерархии периферических органов ИС. Предшествовать или быть следствием ИДС может нарушение координации функций органов ИС ("десинхроноз").

В клинике в настоящее время наблюдается как недоучет, так и гипердиагностика приобретенных ИДС. Их общепринятые лабораторные признаки - снижение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и соотношения CD4+/CD8+ в крови -

нередко малоинформативны. Объективная диагностика ИДС возможна лишь с учетом комплекса клинических, иммунологических и морфологических данных.

Несмотря на неспецифичность и многообразие причин, вызывающих ИДС, а также на определенную общность проявлений, в их клинико-иммунологической и морфологической характеристике имеются некоторые различия в зависимости от этиологии и патогенеза. Например, кортикостероиды, подавляя как клеточный иммунитет, так и функции фагоцитов, приводят к генерализованной атрофии лимфоидной ткани и развитию бактериальных инфекций. Многие цитотоксические препараты, селективно действующие на Т-систему, способствуют развитию вирусных инфекций, при этом В-зависимые зоны лимфоидной ткани обычно гиперплазированы. Важным условием исследования морфологии ИДС является системность изучения изменений лимфоидной ткани с учетом патологии нейро-эндокринной системы, особенностей проявлений инфекционных и других заболеваний.

Быстрота развития и тяжесть ИДС зависят от дозы, продолжительности воздействия и от характера самого иммунодепрессивного фактора, от состояния иммунной и эндокринной систем, а также от индивидуальных генетических, поло-возрастных, этнических и др. особенностей организма. Так, малые дозы иммунодепрессивных факторов вызывают стимуляцию ИС, а большие дозы угнетают компоненты ИС, что приводит к развитию ИДС (4).

Таким образом, патогенез и морфология ИДС, обусловленных разными этиологическими факторами, в частности, такими, как экзогенные интоксикации и интенсивная терапия, во многом сходны, но имеют и специфические черты, хотя следует отметить, что их патологическая анатомия изучена пока недостаточно. При лечении больных с интоксикацией различного генеза, а также при интенсивной терапии и реанимации важно учитывать наличие ИДС с целью его своевременной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Н.А. Нейроэндокринные и иммунологические взаимодействия при алкоголизме. - Фармакол. и токсикология, 1991, т.54, N.6, с.39-40; 2. Колобов С.В., Ярема И.В., Зайратьянц О.В. Основы регионарной иммунотерапии. - Москва, 2001, 182 с.; 3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. - М., 2003, 443 с.; 4. Рисберг В.Ю. Особенности иммунного статуса и апоптоз лимфоцитов при опийной наркомании. - Автореф. дисс. канд. мед. наук, Уфа, 2002, 27 с.; 5. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. - Москва, АПП "Джангар", 2000, 184 с.; 6. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу. - Клин. лаб. диагностика, 1997, N.7, с.31-34; 7. Cabral G.A. Marijuana and cannabinoids: Effects on infections, immunity and AIDS. - J. Cannabis Ther., 2001, v.1(3-4), p.61-85; 8. Chang M.-P., Wang Q., Norman D.C. Diminished proliferation of B blast cell in response to cytokines in ethanol-consuming mice. - Immunopharmacol. and Immunotoxicol., 2002, v.24, N.1, p.69-82; 9. Cook R.T. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system - A review. - Alcohol. Clin. Exp. Res., 1998, v.22, p.1927-1942; 10. Hernandez V.C., Flores H.R., Bayer B.M. Immunosuppression by morphine is mediated by central pathways. - J. Pharmacol. and Exp. Ther., 1993, v.267, p.1336-1341; 11. Pellegrino T.C. et al.: Mechanisms of cocaine-induced decreases in immune cell function. - Int. Immunopharmacol., 2001, N.4, p.665-675; 12. Salbacak A., Celik I., Karabulut A.K. et al. Effects of morphine on the rat lymphoid organs and adrenal glands: Results of enzyme histochemical and histometric investigations. - Rev. med. Vet., 2001, v.152 (10), p.691-698; 13. Singhal P., Kapasi A., Franki N., Reddy K. Morphine-induced macrophage apoptosis: the role of transforming growth factor-beta. - Immunology, 2000, v.100, p.57-62; 14. Tashkin D.P., Simmons M., Sherill D., Coulson A.H. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age: A longitudinal study. - Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, v.155, p.141-148.

SUMMARY

The morpho-functional characteristic of immunodeficiencies of nonspecific origin
A.Hasanov

85 corpses are investigated, suffering by a chronic drug abuse, 65 corpses of patients with chronic alcoholism and 40 corpses of the persons who died in various terms after operation of intervention about 1 month (traumatic illness). Died were a male, at a young age. Investigated pathomorphological changes in immune system, morphogenesis development immunodeficiency syndrome.

It is found out, that pathogenesis and morphology immunodeficiency syndromes, identified different ethiological factors, in many respects are similar, but have also specific characteristics. At a treatment of patients with an intoxication various genesis, and also in intensive therapy and reanimation it is important to take into account presence immunodeficiency syndrome with the purpose of it's duly correction. Weight immunodeficiency depends on a dose, duration of influence and from character itself immune depression factor.

Поступила 10.06.2005

Значимость иммунологических методов в скрининге хеликобактериоза среди населения

М. Г. Алиев

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Проблема диагностики хеликобактериоза, наиболее распространенной инфекции и играющей выраженную роль в развитии гастродуоденальной патологии, до сих пор окончательно не решена. Наиболее чувствительные и специфичные инвазивные методы, основанные на исследовании биопсийного материала, взятого из слизистой желудка и 12-перстной кишки, слишком сложные, трудоемкие, дорогостоящие и травмогенные (7, 9, 11, 10). Неинвазивные же методы, основанные на бактериологическом и серологическом исследовании различных выделений организма, в частности, желудочного сока, кала и слюны, в эффективности диагностики хеликобактериоза уступают инвазивным методам (2, 9, 11, 12). Более перспективные генетические методы, в частности, полимеразная цепная реакция, находятся на стадии разработки и пока не могут решить проблему массовой диагностики хеликобактериоза (1, 13, 15).

Интенсивные исследования по усовершенствованию иммунологических методов, разработка и коммерческая доступность тест-наборов для постановки иммуноферментного анализа (ИФА), наиболее приоритетного, во многом решает проблему диагностики хеликобактериоза, делает его более доступным и экономичным (5, 3, 14, 16), причем иммунологические методы позволяют изучать и сероэпидемиологию инфекции (8). Недостатком иммунологических методов является то, что они нередко дают ложноотрицательные или ложноположительные результаты. К тому же, диагностические титры реакций еще не обработаны (5, 4, 14). В связи с этим мы провели широкую апробацию ИФА с целью оценки его значимости в диагностике хеликобактериоза в нашей республике, результаты которой приве-

дены в настоящем сообщении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для постановки ИФА использовали коммерческие тест-наборы *Bio-Rad* *Gap IgG (США)* и *Immuposomb H.pylori IgG (Израиль)*. Взятие крови, ее обработку и серологическое исследование проводили по стандартным методикам, сыворотку разводили в допустимых пределах - от 1:50 до 1:3250 (2). Работа состояла из 2 этапов. На первом этапе провели в различных регионах республики серологическое обследование 1786 человек и анализировали количественные показатели ИФА в 933 серопозитивных случаях, из них 212 случаев среди детей и 721 случай среди взрослых. Среди серологически обследованных собирали анамнез о частоте и степени выраженности "диспептического синдрома неясной этиологии", присущего хеликобактериозу.

На втором этапе сопоставляли результативность ИФА среди 136 больных гастродуоденальной патологией, у которых инвазивно был диагностирован хеликобактериоз. Инвазивное диагностирование провели среди 147 лиц без гастродуоденальной патологии, но с серопозитивным результатом ИФА. В качестве инвазивного метода использовали морфологическое цитологическое исследование биоптатов из слизистой желудка и 12-перстной кишки при эндоскопических обследованиях пациентов в специализированных медицинских учреждениях. Полученные результаты анализировали при помощи критериев *Стьюдента* и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Агрессия *Helicobacter pylori* и колонизация им слизистой гастродуоденальной системы вызывает системный иммунитет, в результате чего в крови появляются антитела IgA, IgM и чаще всего IgG к бактериальным агентам. Поэтому ИФА с IgG наиболее чувствительна и специфична в выявлении хеликобактерных антител. Не случайно, при серологическом обследовании населения была выявлена высокая серопозитивность хеликобактери-

Таблица 1. Соотношения групп титров ИФА среди серопозитивных детей и взрослых

Группы титров	Частота групп титров, в %			Достоверность различия	
	Всего n=933	Дети n=212	Взрослые n=721	t	P
Низкие	36,0±1,6	27,4±3,1	38,6±1,8	3,13	<0,01
Средние	51,3±1,16	48,1±3,4	52,3±1,9	1,08	>0,05
Высокие	12,6±1,1	24,5±3,0	9,2±1,1	4,78	<0,001

Таблица 2. Соотношения интенсивности колонизации биоптатов *H.pylori* и уровнем титров антител в ИФА среди больных с гастродуоденальной патологией (n=136)

Число бактериальных клеток в биоптатах	Уровни титров антител, в %		
	Низкие	Средние	Высокие
<20	85,3±6,2	5,9±4,1	8,8±4,9
20-50	5,1-2,9	87,9±4,3	6,9±3,4
>50	-	9,1±4,4	90,9±4,4

озом, равную в среднем 52,2±1,2%, что во многом отражает текущую ситуацию по этой инфекции в мире (9, 12). По аналогии с другими инфекциями, серопозитивные случаи в зависимости от значений титров реакции разделили на группы: низкие титры - 1:50 - 1:100, средние титры - 1:200 - 1:800, высокие титры - 1:1600 - 1:3280. Их частота и соотношения между детьми и взрослыми показаны в таблице 1.

В подавляющем числе случаев среди серопозитивных выявлены средние титры - 51,3±1,6%. Если учесть, что такой уровень антител обычно имеет диагностическое значение, то наличие хеликобактериоза среди серопозитивных в период обследования вполне очевидно. Достаточно высок и уровень низких антител - 36,0±1,6% (t=6,77; P<0,001), что подвергает сомнению очевидность наличия текущей инфекции. В то же время, наличие среди серопозитивных высоких титров ИФА, обычно свидетельствующих о свежем инфицировании, показывает насколько интенсивно протекает циркуляция инфекции среди населения и объясняет его высокую инфицированность - 12,6±1,1% (t=12,06; P<0,001).

Приведенные соотношения титров антител имеют заметные отличия среди детей и взрослых. Если частота средних титров у них примерно одинаковая - соответственно 48,1±3,4 и 52,3±1,9% (t=1,08; P>0,05), то частота высоких титров среди детей намного выше, чем среди взрослых - 24,5±3,0 и 9,2±1,1% (t=4,78; P<0,001). Объясняется это тем, что, как установлено рядом исследователей (6, 8, 16), массовое инфицирование *H.pylori* происходит уже в детском возрасте. Поэтому среди них часты свежие инфицирования,

на что ИФА реагирует высокими титрами. В пользу этого говорит и то, что среди детей, по сравнению со взрослыми, меньше частота низких титров ИФА - 27,4±3,1 и 38,6±1,8% (t=3,13; P<0,01). Скорее всего, при продолжительном протекании инфекции (от детского до старшего возраста) выработка антител стабилизируется на более низком уровне, чем это наблюдается при свежем инфицировании.

О скрининговой эффективности ИФА свидетельствуют и данные по 136 больным с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H.pylori* (установленной бактериологическим цитологическим методом). Во всех случаях ИФА оказалась положительной, при этом установлена четкая зависимость уровня титров антител от интенсивности содержания *H.pylori* в исследованных биоптатах (табл. 2).

Как видно, при низкой интенсивности колонизации биоптатов *H.pylori* (менее 20 бактериальных клеток в одном поле зрения) преобладают серопозитивные случаи с низким уровнем титров антител - 85,3±6,2%. При средней интенсивности колонизации биоптатов (20-50 бактериальных клеток) преобладают уже серопозитивные случаи со средним уровнем антител - 87,9±4,3%, а при высокой интенсивности колонизации биоптатов (более 50 бактериальных клеток) - соответственно серопозитивные случаи с высоким уровнем антител - 90,9±4,4%; различия статистически недостоверны (χ²=0,22; P>0,05). Как видно, при ИФА, даже при низкой колонизации *H.pylori* слизистой гастродуоденальной системы, ложноотрицательные результаты исключаются, тем самым подчеркивается диагностическая

Таблица 3. Частота колонизации биоптатов *H.pylori* и ее интенсивность среди серопозитивных без гастродуоденальной патологии (n=147)

Уровни титров антител ИФА	Число случаев	Число бактериальных клеток в биоптатах, в %			Всего положительных биоптатов, в %
		< 20	20-50	> 50	
Низкие	47	8,5±4,1	4,3±3,0	-	12,8±4,9
Средние	72	8,3±3,3	58,3±5,6	18,1±4,6	84,7±5,5
Высокие	28	-	10,7±5,9	89,3±5,9	100,0±0,0
Всего:	147	6,8±5,4	32,0±3,9	25,9±3,6	64,6±4,0

ценность этой реакции при хеликобактериозе.

Однако ИФА нередко дает и ложноположительные результаты. Например, при исследовании 147 биоптатов серопозитивных лиц колонизация *H.pylori* была выявлена в 95 биоптатах (64,6±4,0%). Распределение разных уровней титров антител в зависимости от интенсивности колонизации биоптатов *H.pylori* показано в таблице 3.

Данные таблицы показывают, что при средней и особенно высокой интенсивности колонизации *H.pylori* биоптатов ИФА выдает максимально высокий диагностический результат, причем титры антител достигают высоких значений (1:1600 и выше). Столь же максимальный диагностический результат показывает ИФА и в средних титрах (1:200 - 1:800), составляющий в среднем 84,7±5,5%. Лишь при низкой и отчасти средней интенсивности колонизации *H.pylori* биоптатов значения титров антител имеют низкие значения - 12,8±4,9%. Что же касается ложноположительных результатов, то они могут быть обусловлены тем, что в результате инфицирования, не реализовавшегося в инфекцию, в организме, тем не менее, вырабатываются хеликобактерные антитела. Из-за длительной сохраненности антител ИФА дает ложноположительный результат. Такой же результат возможен в результате эрадикации *H.pylori* под воздействием антибактериальных средств. Отсюда вытекает и другое ценное качество ИФА, а именно использование его для контроля эрадикационной терапии среди больных гастродуоденальной патологией. Снижение титров ИФА в посттерапевтическом периоде может служить показателем эффективности проведенного лечения.

Таким образом, ИФА, в отличие от инвазивных методов, более доступен, экономичен и практически не обладает травмогенностью. При его постановке ложноотрицательный результат исключается и поэтому может быть использован для массового скрининга хеликобактериоза среди населения. Диагностическими титрами реакции следует признать 1:200 и выше. Наряду с этим, ИФА весьма полезен для контроля эффективности эрадикационной терапии среди больных гастродуоденальной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорун В.М., Момыналиев К.Т., Смирнова О.А. и др. современные подходы к молекулярной диагностике и типированию клинических изоляторов *Helicobacter pylori* в России - Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2002, N.3, с.57-65;
2. Исаков В.А. Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки. - М., 2002, 47 с.;
3. Исаков В.А., Цодиков Г.В. Серологические методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: показания к применению и перспективы использования - Клин. лаб. диагн., 2000, N.1, с.38-41;
4. Кишкун А.А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* - Клин. лаб. диагн., 2002, N.8, с.41-46;
5. Кудрявцева Л.В., Довгаль С.Г., Щербаков А.Я., Иваников И.О. Эффективность серологических реакций в диагностике хеликобактериоза - Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000, N.2, с.41-43;
6. Лапина Т.Л. Основные принципы диагностики *Helicobacter pylori*. - Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1999, N.2, с.41-45;
7. Морозов И.А. Цитологическая диагностика инфекции *Helicobacter pylori* в желудке - Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2000, N.2, с.7-10;
8. Семин С.Г., Щербаков П.Л., Шипулин Г.Ф. и др. Значимость серологических методов в изучении эпидемиологии хеликобактериоза - Журн. микробиол., 2001, N.3, с.46-53;
9. Ценева Г.Я., Рухляда Н.В., Назаров В.Е. и др. Патогенез, диагностика и лечение инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. - Санкт-Петербург, 2003, 96 с.;
10. Berger A. *Helicobacter pylori* breath tests - British Medical J., 2002, v.25, p.53-58;
11. Bermejo S., Boixeda D. Efficacy of four widely used techniques of the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer disease - Rev. Clin. Esp., 2005, v.200, N.9, p.475-479;
12. Logan R. *Helicobacter pylori* Techniques Clinical Diagnosis and Basic research. - London, 2002, p. 83;
13. McDaniel T.K., Dewalt K., Salama N., Falkow S. New approaches for validation of lethal phenotypes and genetic reversion in *Helicobacter pylori* - *Helicobacter*, 2001, v.6, N.1, p.15-23;
14. Melgard B., Helanter H. Clinical and pathological importance of immunoblotting diagnosis of *Helicobacter pylori* - Scand. J. Gastroenterol., 2004, v.39, p.268-274;
15. Salama N., Guillemin K., MsDaniel et al. Wholegenome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, v.97, N.26, p.14668-14673;
16. Schwarz E., Plim G., Mauff G. et al. Serology diagnoses of *Helicobacter pylori* among of children - Z. Bakteriол., 2003, v.285, N.3, p.368-378.

SUMMARY

The importance of immunological methods in the screening of helicobacteriosis among the population

M.Aliyev

Results of investigations present I.E.A. in difference of invasive methods is more accessible, economical and practically not traumatic. In its formulation false negative result is excluded so it can be used for mass screening of helicobacteriosis among people. It is necessary to recognize the diagnostic titers of reaction as 1/200 and higher. Alongside with this I.E.A. is quite useful for the control of efficiency of eradication therapy among patients of gastroduodenal pathology.

Поступила 14.06.2005

Влияние лимфотропной терапии на лимфодренаж сердца у собак в постреанимационном периоде

М. Х. Алиев

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Известно, что независимо от причины и продолжительности умирания, а также от уровня проведенной реанимации, интегральный показатель перфузии и минутный объем кровообращения в постреанимационном периоде претерпевают закономерные фазные изменения (7). Постишемические нарушения кровообращения, являясь одними из серьезнейших патологических признаков постреанимационной болезни, нередко затрудняют течение восстановительных процессов и могут быть причиной многих смертельных осложнений (2). В развитии постреанимационной недостаточности кровообращения особое место занимает возникновение "синдрома низкого сердечного выброса", в патогенезе которого, наряду с экстракардиальными факторами, существенную роль, очевидно, играет и повреждение самой сердечной мышцы, возникающее во время клинической смерти и усугубляющееся последующей реанимацией (3).

За последнее время в механизме развития ишемических поражений миокарда ведущую роль отводят активизации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с накоплением в интерстиции токсичных его продуктов (3,7). Известно, что свободные радикалы способны нарушать структурную целостность и функциональную активность липидов, липидзависимых ферментов, входящих в биологическую мембрану клеток, в частности мембрану кардиомиоцитов (3). Вместе с тем, ранее проведенными исследованиями на кафедре патологической физиологии Азербайджанского Медицинского Университета установлено, что, независимо от видов экспериментальных животных и от способов моделирования клинической смерти, в постреанимационном периоде происходит активация свертываемости не только крови, но и лимфы (1, 6). Последнее в конечном итоге приводит к образованию фибрина с последующим отложением его в лимфатических микрососудах, что способствует нарушению дренажной функции лимфатической системы и накоплению в межклеточных пространствах токсичных продуктов нарушенного метаболизма, очевидно, и токсичных продуктов ПОЛ. Включение же в комплекс реанимационных мероприятий противолимфосвертывающих средств благоприятно действовало на

восстановительные процессы (8). Однако, до настоящего исследования состояние дренажной функции лимфатической системы сердца, а также возможности её коррекции лимфотропными средствами в постреанимационном периоде не изучены.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение состояния лимфатического дренажа сердца, а также возможности её коррекции лимфотропными средствами противолимфосвертывающего действия в постреанимационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Опыты проводились под наркозом (калипсол - 8 мг/кг, димедрол - 0,15 мл/кг 1% раствора), на 20 беспородных собаках весом 10-15 кг. Все животные разделили на 5 групп (1 - контрольная, 4 - опытные) по 4 собаки в каждой. В опытных группах в комплекс реанимационных мероприятий включали внутривенное введение смеси различных по механизмам действия лимфотропных средств; смеси гепарина с глицирамом, гепарина с салицилатом натрия, гепарина и салицилата натрия с глицирамом и смеси гепарина с никотиновой кислотой. Клиническую смерть воспроизводили по методу С.П.Лысенкова с соавт. (5), пережатием сосудистого пучка сердца "Г" образным крючком. Реанимацию осуществляли по общепринятой методике В.А.Неговского. Состояние лимфодренажа сердца определяли по методу Feola (1957) с модификацией А.А.Кедика (1982). Полученные цифровые данные подвергались статистической обработке с применением непараметрического критерия Уилкоксона.*

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты исследования показали, что, несмотря на возобновление газообмена и циркуляции в постреанимационном периоде, лимфатический дренаж сердца у собак контрольной группы долгое время остаётся нарушенным, более того в динамике постреанимационного периода он ещё больше нарушается (Таблица). Так, через 30 мин после реанимации время выведения лимфотропной краски Эванса из сердца было продолжительнее по сравнению с исходным уровнем. Наиболее продолжительным оказался II этап (время очищения миокарда от лимфотропной краски) выведения краски - оно было более, чем в 2,0 раза продолжительнее исходного показателя, тогда как I этап выведения краски составлял всего 62,2% исходного уровня ($p < 0,001$). В течение 60 мин после реанимации время как I, так и

Таблица. Динамика выведения краски Эванса из сердца у собак контрольной и опытных групп в постреанимационном периоде

Группа Животных		Исходный Фон	Сроки постреанимационного периода						
			30мин	60мин	180мин	5ч	1с	7с	10с
N	I	4	4	4	4	4	4	3	3
	II	4	4	4	4	3	3	3	3
Контроль	I	4,5±0,7	7,3±0,8 *	4,1±0,5	13,4±1,2 ***	14,3±0,9 ***	9,9±0,5 ***	8,1±0,4 *	5,9±0,3 *
	II	33,4±3,3	67,9±5,3 **	35,7±3,2	95,9±5,9 ***	125,4±8,3 ***	83,4±5,7 ***	48,1±4,5 *	35,6±2,9
Гепарин-салицилат натрия	I	4,1±0,8	3,2±0,3 ^^	3,0±0,4 ^^	4,3±0,7 ^^^	6,2±0,6 *, ^^	8,1±0,4 **, ^	6,3±0,6 *, ^	4,8±0,4
	II	32,5±2,9	24,7±1,3 *, ^^	21,2±1,4 *, ^^	26,4±2,1 ^^	36,9±2,5 ^^	47,5±2,9 *, ^^	36,9±2,1	34,3±2,9
Гепарин-салицил. натр.-глицирам	I	4,3±0,5	2,9±0,2 *, ^^	3,1±0,4 ^	3,9±0,3 ^^	4,3±0,4 ^^	4,7±0,5 ^^^	4,0±0,3 ^^	4,5±0,5
	II	34,1±3,5	24,3±1,1 *, ^^	22,5±1,3 *, ^^	27,4±1,9 ^^	33,4±1,7 ^^	36,4±2,1 ^^	32,7±2,2 ^^	33,9±1,9
Гепарин-глицирам	I	4,2±0,3	3,3±0,3 ^^	3,1±0,2 *	4,4±0,5 ^^^	6,6±0,4 **, ^^	9,1±1,5 *	6,3±0,9 *	4,9±0,2
	II	33,4±3,5	26,3±2,2 ^^	24,4±1,7 *, ^	29,1±2,3 ^^	38,4±3,1 ^^	49,4±3,4 *, ^	37,9±2,8	33,2±2,1
Гепарин-никотиновая кислота	I	4,1±0,6	3,6±0,4 ^^	3,3±0,4	4,7±0,5 ^^^	6,2±0,6 *, ^	8,9±2,2 *	7,2±0,5 *	4,3±0,4 ^
	II	31,7±3,1	27,4±2,4 ^^	22,7±2,1 *, ^	28,2±2,4 ^^	39,9±2,9 ^^	48,1±3,3 *, ^^	39,4±2,8	34,5±2,1

Прим.: В таблице: статистическая значимая разница:

1. с исходными показателями: * –p<0,05; ** –p< 0,01; *** –p< 0,001

2. с соответствующими показателями контроля: ^ – p< 0,05; ^^ –p< 0,01; ^^ –p< 0,001

II этапов выведения краски заметно сократилось и было в пределах соответствующих исходных показателей. Однако, с 3 часов исследования лимфатический дренаж сердца весьма значительно нарушался. Об этом свидетельствуют увеличение времени как I-го (превышало исходный уровень более, чем в 2,9 раза), так и II-го (было больше исходной величины более, чем в 2,8 раза) этапов выведения из сердца краски Эванса (p< 0,001). Такая динамика сохранялась в течение 5 часов, то есть, время выведения лимфотропной краски возрастало ещё больше, превышая исходные показатели более, чем в 3,2 раза (I этап) и в 3,7 раза (II этап). Несмотря на дальнейшее уменьшение времени выведения лимфотропной краски из сердечной мышцы, в течение 24 часа сохранялось довольно глубокое нарушение лимфатического дренажа сердца. Весьма заметное угнетение лимфатического дренажа наблюдалось и через 7 суток исследования, время I этапа выведения краски превышало исходный показатель на 80%, а II этапа - на 44% (p<0,001). К концу исследования время очищения краски из сердечной мышцы нормализовалось, тогда как I этап выведения было заметно (превышало исходный уровень на 31,1%) больше исходной величины (p< 0,01).

У 4 собак опытной группы включение в комп-

лекс реанимационных мероприятий внутривенное введение смеси гепарина с салицилатом натрия значительно улучшало дренажную функцию сердца. Уже через 30 мин исследования фиксировалось весьма значительное сокращение времени как I-го (до 78% от исходного), так и II-го (до 76% от исходного) этапов выведения лимфотропной краски из сердца (p<0,001). Через 60 мин исследования лимфодренаж сердца ещё больше усиливался, о чём свидетельствует выраженное уменьшение времени как I-го (составляло 73,2% исходного значения), так и II-го (составляло 65,2% исходной величины) этапов выведения краски из сердца (p< 0,001). Однако через 3 часа исследования наблюдалась обратная волна сдвигов. В указанный период исследования заметно возрастало время I-го этапа выведения краски, достигая исходного уровня. Время очищения миокарда от лимфотропной краски также возрастало, однако до 81,2% от исходного показателя (p<0,05). Такая динамика сохранялась и в последующие 24 часа исследования - время I-го этапа выведения краски возрастало до 197,5%, а время II-го этапа до 146,1% от соответствующих исходных показателей. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение обоих показателей и к концу исследования время I-го этапа выведения краски достигала

ло до 117,1% ($p < 0,05$) от исходного, а время II-го этапа было в пределах нормы.

У 4 собак второй опытной группы введение смеси гепарина и салицилата натрия с глицирамом способствовало также весьма выраженному улучшению лимфатического дренажа сердца в постреанимационном периоде. Более значительным изменениям подвергалось время появления краски (I-этап выведения) в надсердечном стволе; через 30 мин исследования оно сократилось до 67,4% от исходного уровня ($p < 0,001$), а затем оно постепенно возрастало и в течение 5 часов исследования достигало до исходного уровня. Через 30 мин исследования время полного очищения миокарда от лимфотропной краски составляло 71,3% исходного уровня ($p < 0,01$). В последующем периоде исследования (через 60 мин исследования) оно сократилось ещё больше и составляло 66% исходного значения ($p < 0,001$). В дальнейшем оно возрастало, и в течение 5 часов достигало исходной величины. В последующие периоды исследования время как I, так и II этапов выведения лимфотропной краски из сердца существенным изменениям не подвергалось.

У 4 собак третьей опытной группы введение смеси гепарина с глицирамом способствовало улучшению лимфатического дренажа сердца в основном в течение раннего (в течение 3 часов постреанимационного периода) восстановительного периода после оживления. Так, через 30 мин исследования время I-го и II-го этапов выведения краски из сердца составляло, соответственно, 78,6% и 78,7% исходного уровня ($p < 0,01$). Через 60 мин исследования наблюдалось незначительное укорочение времени обоих этапов выведения краски из сердца по сравнению с предыдущим периодом исследования, составляя, соответственно, 73,8% и 73,0% исходных показателей ($p < 0,01$). Однако, через 180 мин исследования время I-го этапа нормализовалось, тогда как время II-го этапа выведения краски из сердца было короче исходного уровня на 12,9% ($p < 0,05$).

В дальнейшем выявлялось замедление скорости выведения краски из сердца, и в последующие 24 часа оба показателя возрастали, I этап выведения превышал исходный уровень более, чем в 2,1 раза, а II-ой этап возрастал до 148% от исходного ($p < 0,001$). В дальнейшем наблюдалось постепенное сокращение времени как I-го, так и II-го этапов освобождения сердца от лимфотропной краски. К концу исследования время II-го этапа выведения полностью нормализовалось, а время I-го этапа сократилось до 116,6% от исходного значения ($p < 0,05$).

У 4 собак четвертой опытной группы внутривенное введение смеси гепарина с никотиновой кислотой способствовало улучшению лим-

фатического дренажа сердца в восстановительном периоде после оживления. Так, в течение 30 мин после выведения из состояния клинической смерти у этих групп животных время появления лимфотропной краски в надсердечном лимфатическом коллекторе возрастало до 87,8% а время очищения сердечной мышцы от краски - до 86,4% от соответствующих исходных показателей ($p < 0,01$). В последующем периоде исследования время обоих этапов выведения краски из сердца незначительно укоротилось, составляя соответственно, 80,5% и 71,6% от исходных показателей ($p < 0,01$). Через 180 мин исследования время I-ого этапа выведения краски возрастало до 114,6% от исходного уровня, а II-ой этап выведения, несмотря на некоторое увеличение, не достигал исходной величины и составлял 88,9% от исходного уровня ($p < 0,05$). В дальнейшем оба показателя возрастали и через 24 часа исследования достигали своих максимальных значений, превышая соответствующие исходные уровни более, чем в 2,1 и 1,5 раза ($p < 0,001$). В последующие периоды исследования время как I-го, так и II-го этапов выведения краски из сердца начало сокращаться и к концу исследования достигало соответствующих исходных показателей.

Таким образом, наши исследования показали, что у животных, переживших 6-и минутную клиническую смерть и реанимацию, в восстановительном периоде после реанимации возникает нарушение лимфатического дренажа сердца. Наиболее выраженное угнетение лимфодренажа сердца наблюдалось через 5 и 24 часа исследования. Заметное угнетение дренажной функции лимфатической системы сердца выявлялось и в последующие периоды исследования. Учитывая, что в нарушениях лимфатического дренажа тканей в постреанимационном периоде важную роль играет внутрисосудистая активация свертываемости лимфы, в комплекс реанимационных мероприятий включали смеси противолимфосвертывающих препаратов в различных комбинациях.

При сравнении полученных данных в опытных группах с контрольными показателями выявлялись существенные различия.

Установлено, что включение в комплекс реанимационных мероприятий различных лимфостимулирующих смесей противотромботического действия значительно усиливает дренажную функцию лимфатической системы сердца. Однако, лимфостимулирующий эффект у отдельных смесей не был одинаковым. Наиболее выраженный лимфостимулирующий эффект был зарегистрирован при использовании смеси гепарина и салицилата натрия с глицирамом, наименее выраженное действие оказывала смесь гепарина с никотиновой кислотой. Следует отметить,

что лимфостимулирующий эффект выявлен у всех использованных смесей, о чем свидетельствуют результаты сравнительного анализа полученных данных в отдельных опытных группах с соответствующими периодами у контрольной группы животных. Так, включение в комплекс реанимационных мероприятий смеси гепарина с салицилатом натрия усиливает лимфодренаж сердца как в отношении исходных, так и в отношении данных контрольной группы животных. Наиболее выраженный лимфостимулирующий эффект, по отношению с контрольными показателями, был фиксирован через 3 часа исследования; время I-го этапа выведения лимфотропного красителя составляло 32,1% ($p < 0,001$), а время II-го этапа выведения красителя было в пределах контрольного показателя. Такая же динамика была выявлена при включении в комплекс реанимационных мероприятий смеси гепарина с глицирамом. Наиболее выраженный лимфостимулирующий эффект по отношению к соответствующим контрольным показателям был выявлен через 3 часа исследования. Усиление обоих этапов выведения лимфотропного красителя по отношению к контрольным показателям наблюдали во всех периодах исследования. Исключение составлял показатель I этапа выведения через 24 часа исследования (был в пределах соответствующего контрольного показателя) и показатель II этапа через 10 суток исследования (существенно не отличался от соответствующего контрольного показателя). Лимфостимулирующий эффект смеси гепарина с никотиновой кислотой был менее выражен, чем в других опытных группах. Однако, и у этой группы животных фиксировали заметное усиление лимфодренажа по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных. У этой группы животных самый высокий уровень лимфостимуляции по отношению к контрольным значениям был фиксирован через 3 часа исследования. В указанный период исследования у животных, получавших смесь гепарина с никотиновой кислотой, время появления лимфотропного красителя в надсердечном коллекторе составляло 35,1%, а время очищения миокарда от красителя - 29,4% соответствующего контрольного показателя ($p_1 < 0,001$). Такой эффект сохранялся по отношению к контрольным показателям в течение всего периода исследования, только II этап выведения красителя к концу исследования был на уровне контрольного показателя. Наиболее выраженная лимфостимуляция, как уже отмечали, наблюдалась при использовании смесей гепарина и салицилата натрия с глицирамом и гепарина с глицирамом. При этом к концу исследования только II этап выведения лимфотропного красителя был на уровне контрольного показателя. Сравнение полученных данных по

степени выраженности усиления лимфодренажа сердца использованными смесями в опытных группах выявило последовательность следующего характера: смесь гепарина и салицилата натрия с глицирамом, смесь гепарина - глицирама, смесь гепарина с салицилатом натрия и смесь гепарина с никотиновой кислотой.

Таким образом, наши исследования показали, что включение в комплекс реанимационных мероприятий противолимфосвертывающих средств улучшает лимфатический дренаж сердца, благоприятствуя течению восстановительных процессов в сердце и, значит, во всем организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Х., Захаренко Н.В., Ибрагимова Г.Г. Показатели ПОЛ в крови и лимфе после остановки кровообращения - В кн.: Коррекция нарушенного лимфодренажа тканей в эксперименте и клинике. Темат. сборник научн. трудов ЦНИЛ АМИ им. Н.Нариманова. Баку, 1989, с.75-78; 2. Вудаев А.В., Евтушенко А.Я., Этенко А.И., Белова М.А. Некоторые показатели нейровегетативного статуса как возможные критерии прогноза восстановления постреанимационной гемодинамики и выживаемости. - Мат. второго Российского конгресса по патофизиологии. М., 2000, с.287; 3. Долгих В.Т., Шикунова Л.Г., Русаков В.В. и др. Роль нарушений метаболизма в миокарде крыс и эндотоксемии в патогенезе постреанимационной кардиодепрессии. - Патол. физиол. и эксп. Терапия, 1999, N.2, с.15-19; 4. Кедик А.А. Стимуляция лимфатического дренажа сердца. - Проблемы функциональной лимфологии. Новосибирск, 1982, с.99-101; 5. Лысенков С.П., Корпачев В.Г., Гель Л.Е. Воспроизведение клинической смерти и постреанимационной болезни пережатием сосудистого пучка сердца у разных видов лабораторных животных. - Патогенез и экспер. терапия терм. состояний. Новосибирск, 1984, с.3-6; 6. Мамедов Я.Д., Алиев М.Х., Бабаева С.М. Лимфодренаж и внутрисосудистое свертывание крови и лимфы в патогенезе постреанимационной патологии. - Мат. второго Российского конгр. по патофиз., Москва, 2001, с.280; 7. Неговский В.А., Золотокрылина Е.С., Гурвич А.М. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина, 1987, 480 с.; 8. Mammadov J.D., Aliyev M.Kh. Lymph stimulation as the method of therapy of postresuscitation heart insufficiency. - XV Annual Scient. Sessions Internat. Society for heart Research. American Section, 1993, p.200.

SUMMARY

Influence of the lymphotropic therapy on the cardiac lymph drain in dogs in the postresuscitation period M.Aliyev

We have established that in spite of restoration of the hemocirculation and gaseous metabolism at the postresuscitation period. The cardiac lymph drain is not restored for a long time, on the contrary, after 5 hours and more it is still more disturbed. Inclusion of the mixture of different according to action mechanism antilymph coagulating preparations into the complex of the reanimation measures prevented disturbances of the lymph drain. A mixture of the heparin and sodium salicylate with glyciram exerts the most market and prolonged influence on the cardiac lymph at the recovery after resuscitation.

Поступила 17.06.2005

Сравнительная оценка корреляционных зависимостей между группами больных полинодозным эутиреоидным зобом с гипотиреозом и эутиреозом в послеоперационном периоде

Ф. Х. Саидова

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко, г. Киев

Частота гипотиреоза после любых операций на щитовидной железе (ЩЖ) по данным различных авторов составляет 0,5-84% (3, 4, 5, 6, 13, 15). Чаще всего послеоперационный гипотиреоз (ПОГ) развивается у больных диффузно токсическим зобом (ДТЗ) и полинодозным эутиреоидным зобом (ПЭЗ) (7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18). Среди факторов, предрасполагающих к его развитию, рассматривают пол, возраст, давность заболевания, дооперационный уровень антимикросамальных антител, массу удаленной ткани и объем оставшейся ткани ЩЖ, степень ее лимфоцитарной инфильтрации (1, 10, 17, 19).

Настоящее исследование выполнено с целью получения уточненных иммунных этиопатогенетических факторов в развитии гипотиреоза в послеоперационном периоде у больных с полинодозным эутиреоидным зобом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование иммунного статуса с учетом клеточных и гуморальных факторов иммунитета проведено у 30 здоровых лиц и у 85 больных ПЭЗ в отдаленном послеоперационном периоде (9 мужчин, 76 женщин, в возрасте от 28 до 82 лет). Все больные были подвергнуты оперативному вмешательству за период 1991-2001 год в хирургическом отделе института

эндокринологии и обмена веществ им. Комиссаренко. Из них у 33 больных в послеоперационном периоде отмечался гипотиреоз, а у 52 больных - эутиреоидное состояние.

Непрямым вариантом иммунофлюоресцентного метода определяли Т-клетки (CD3), Т-хелперы (CD4), Т-супрессоры-цитотоксические килеры (CD8), натуральные килеры (CD56), В-клетки (CD19), а также уровни ЦИК и IgG, А, М. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициентов корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При проведении исследования при помощи МАТ было выявлено статистически достоверное снижение 4 показателей клеточных факторов иммунитета и изменение 3 показателей гуморального иммунитета в группе больных с гипотиреозом, а в группе больных с эутиреоидным состоянием 3 показателей клеточного иммунитета и 4 показателей гуморального иммунитета относительно данных в контрольной группе (Таблица).

Сравнительное изучение статистически достоверных изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета между группами больных с эутиреозом и гипотиреозом выявило

Таблица. Характеристика ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных с гипотиреозом и эутиреозом (M±m)

Показатели	Больные с эутиреозом (n=52)	Больные с гипотиреозом (n=33)	Контроль (n=30)
CD ₃	56,6±1,4*	55,3±1,7*	66,7±1,7
CD ₄	34,7±1,0*	36,1±1,6*	41,4±1,3
CD ₈	24,9±1,1* **	20,0±1,5*	29,9±0,9
CD ₁₉	10,5±0,6	12,2±0,8	11,2±0,8
CD ₅₆	12,1±0,6	11,1±0,8	12,5±0,84
ЦИК	75,3±3,9* **	84,0±4,9*	60,3±2,2
IgG	12,1±0,5*	10,9±0,6	9,7±0,4
IgA	2,2±0,1*	2,1±0,2*	1,65±0,08
IgM	1,1±0,04*	1,0±0,07*	1,31±0,06
CD ₄ /CD ₈	1,54±0,1 **	2,4±0,2*	1,4±0,08

Обозначения: * - достоверно отличается от показателя в группе контроля

** - достоверное отличие между группами больных

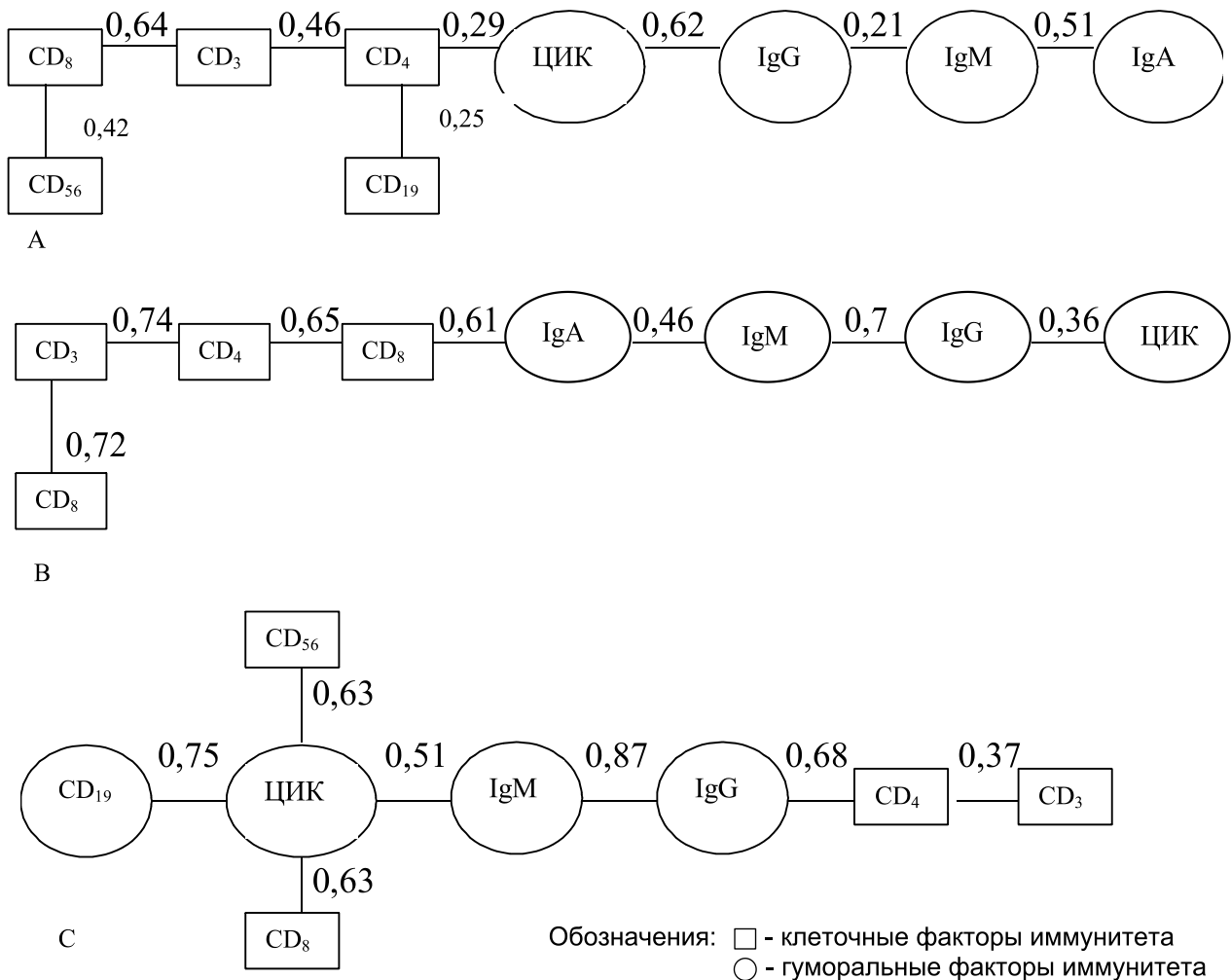


Рис. 1. Система максимальных корреляционных зависимостей между показателями иммунитета у здоровых лиц (А), у больных эутиреозом (В) и гипотиреозом (С)

достоверное снижение 3 из 10 показателей (Таблица) (CD8 - $24,9 \pm 1,1\%$ и $20,0 \pm 1,5\%$, $p < 0,005$; ЦИК - $75,3 \pm 3,3$ усл.ед. и $84,0 \pm 4,9$ усл.ед., $p < 0,05$, CD4/CD8 - $1,54 \pm 0,1$ и $2,4 \pm 0,2$, $p < 0,001$).

Наряду с этим у больных гипотиреозом наиболее часто встречаются изменения данных параметров, отражающих аутоиммунный тип реакций: снижение Т-супрессоров (CD8) в 78,8% случаев, повышение соотношения CD4/CD8 в 55,2% случаев и повышение ЦИК в 62,3% случаев. Других потенциальных причин развития аутоиммунных реакций (например, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний) в исследованных группах не встречалось.

Вместе с тем, статистическая достоверность по t-критерию Стьюдента не выявила в полной мере взаимосвязи клеточных и гуморальных факторов у больных с гипотиреозом и эутиреозом.

С целью выявления нарушений количественных взаимосвязей между показателями факторов клеточного и гуморального иммунитета полученные данные были обработаны с помощью кор-

реляционного анализа. Для обработки матриц парных коэффициентов корреляции (r) была применена система максимальных корреляционных зависимостей (СМКЗ), позволяющая обобщить не только групповые, но и индивидуальные различия параметров в выборке.

Для получения системы в ряду для каждого исследованного признака выбиралось максимальное значение r. Найденную пару на схеме соединяли сплошной линией с указанием значения данного коэффициента. Таким образом, все исследуемые признаки оказались связанными между собой цепочкой.

На рис. 1 представлена СМКЗ между показателями клеточного и гуморального иммунитета у здоровых лиц (А), у пациентов с эутиреоидным состоянием (В) и у больных с гипотиреозом (С), обследованных с помощью МАТ. При рассмотрении матриц парных коэффициентов корреляции между показателями гуморального и клеточного иммунитета у здоровых лиц, у пациентов с эутиреозом и у больных с гипотиреозом.

Между группами отмечаются изменения связи в лимфоидной системе. При эутиреозе В-клетки (CD19) и ЦИК слабо коррелировали с другими популяциями лимфоцитов.

Начальное звено в группах здоровых лиц и у пациентов с эутиреоидным состоянием в отдаленном периоде после операции занимали представители клеточного иммунитета, которые в большей мере находились во взаимосвязи между собой, а затем с клетками гуморального иммунитета и иммуноглобулинами классов G, A, M. Так при эутиреозе (рис. 1) CD3 - клетки коррелировали с CD4 ($r=0,74$) и с CD8-клетками ($r=0,72$). При этом высокие значения r наблюдались также и между CD4 и CD8-клетками ($r=0,65$). Обращали на себя внимание также более высокие коэффициенты корреляции между парами показателей клеточного иммунитета у пациентов с эутиреозом по сравнению с группой больных с гипотиреозом.

СМКЗ у больных гипотиреозом имела отличия от СМКЗ, полученных у пациентов с эутиреозом и здоровых лиц. Начальное звено в группе больных с послеоперационным гипотиреозом занимают взаимосвязи гуморальных факторов иммунитета (CD19-ЦИК- $r=0,75$; ЦИК-IgM- $r=0,51$) (рис.1 С).

При этом В-клетки (CD19) образуют пары не только с ЦИК, но и с иммуноглобулинами с достаточно высокими коэффициентами корреляции (CD19-IgG) = 0,71; CD19-IgA $r = 0,48$; CD19-IgM $r = 0,8$), что, по-видимому, может быть обусловлено патогенетическими механизмами развития гипотиреоза в отдаленном периоде после операции.

Таким образом, проведенный анализ корреляционных взаимосвязей между показателями гуморального иммунитета позволяет предположить, что развитие послеоперационного гипотиреоза прежде всего связано с нарушениями в этой системе иммунитета, а позитивные взаимосвязи, обусловленные взаимодействием клеточных факторов иммунитета, определяют развитие эутиреоидного состояния в послеоперационном периоде. Согласно положениям доказательной медицины (11), выявленные корреляционные взаимосвязи являются сильным доказательством того, что иммунные нарушения и выраженность аутоиммунных реакций являются одной из причин гипотиреоза у больных с ПЭЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Ветшев П.С., Петунина Н.А., Трухина Л.В. Хирургическое лечение ДТЗ и возможности прогнозирования его результатов. - Пробл.эндокринологии, 2000, N.4, с.34-38; 2. Бондаренко О.В. Комплексная экспресс-диагностика и тактика хирургического

лечения заболеваний ЩЖ. Автореф. дис. докт. мед. наук, М., 1994, 32 с.; 3. Брейдо И.С. Хирургическое лечение заболеваний ЩЖ. - СПб., 1998, 318 с.; 4. Зайцев В.М., Лимфлядский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. - СПб.: ФО-ЛИАНТ, 2003, 432 с.; 5. Заривчацкий М.В., Блинов С.А., Денисов С.А., Гребнев А.Г. Профилактика и лечение послеоперационного гипотиреоза. - В кн.: Акт. вопр. хир. энд. Тезисы конф., Пермь, 2002, с.81-82; 6. Кучер В.В., Карякин А.М. Послеоперационный гипотиреоз и возможности его немедикаментозного лечения. - Медиц. журнал Чувашии, 1994, N.2, с.29-30; 7. Латкина Н.В. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения ДТЗ. Автореф. дис. канд. мед. Наук, М., 2000, 21 с.; 8. Петрова Н.Д., Хомякова В.Н., Мельниченко Г.А. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных ДТЗ. - Пробл. эндокринологии, 2000, N.6, с.12-18; 9. Торопов Ю.Д., Избицкий В.И., Высоцкий В.Н. Диагностика и хирургическое лечение узловатого эутиреоидного и токсического зоба. - Хирургия, 1991, N.7, с.81-85; 10. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. М., 2002, 216 с.; 11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сферг, 1998, 167 с.; 12. Черенько М.П., Федерико Асие Нчама, Игнатовский Ю.В., Черенько С.М. Профилактика рецидивов заболеваний щитовидной железы. - Азербайджанский мед. журнал, 2002, N.1, с.81-84; 13. Шахсуваров О.М., Мирсалимов Ф.М., Гусейнов Р.Г. и др. Опыт хирургического лечения основных заболеваний щитовидной железы. - Азербайджанский мед. журнал, 2002, N.1, с.81-84; 14. Bonqarzoni G., Pierfelice A., Fossaceca R., Massari R. Intraoperative ultrasonic evaluation of the residual thyroid weight in thyroidectomy in diffuse toxic goiter. - Chirurgia Italiana, 1994, v.46, N.4, p.73-74; 15. Cattaneo F., Burgi U., Mueller B., Goiter and nodular thyroid disease: clinical guidelines for diagnosis and treatment (Waiting? Hormone therapy? Surgery? Radioiodine?). - Ther. Umsch., 1999, v.56, N.7, p.356-363; 16. Csaky G., Balazs G., Bako G. et al. Late results of thyroid surgery for hyperthyroidism performed in childhood. - Prog. Pediatr. Surg., 1991, v.26, p.31-40; 17. Francomano F., Cotellese R., Scipione P., Ricci A. et al. Surgical treatment of hyperthyroidism. - Annali Italiani di Chirurgia, 1994, v.65, N.6, p.677-681; 18. McHenry C.R., Slusarczyk S.J., Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factor and management. - Surgery, 2000, v.128, N.6, p.994-998; 19. Sugino K., Mimura T., Toshima K. et al. Follow-up evaluation of patients with Grave's disease treated by subtotal thyroidectomy and risk factor analysis for postoperative thyroid dysfunction. - J. Endocrinol.Invest., 1993, v.16, N.3, p.195-199.

SUMMARY

Comparative estimation of correlation between groups of patients with polynodose euthyreoid struma with hypothyreosis in postoperation period F.Saidova

The investigation have been done for obtaining presiced data concerning immune etiopathogenic factors in the development of hypothyreosis at patients with polynodose euthyreoid struma (PES) in postoperation period.

The investigation performed on 30 healthy persons and 85 patients with PES with the help of adequate immunologic tests. Analysis of correaltive linkage between parameters of humoral immunity permitted to conclude postoperative hypothyreosis first of all is due to diturbances in this system of immunity.

Поступила 20.06.2005

Кинетические исследования процесса оседания эритроцитов

А. Х. Мирзаджанзаде, А. Ю. Абдуллаев
 Международная Восточная Нефтяная Академия;
 Центральная больница нефтяников, г. Баку

Известно, что скорость оседания эритроцитов (СОЭ), являясь одним из основных показателей воспалительного процесса в организме человека, обладает специфичностью только до 70%. Результаты скорости СОЭ оцениваются через 1 час.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния внешних воздействий на показатели СОЭ и оценка показателей СОЭ через каждые 30 минут в течении 3 часов, а также обсудить приемы определения СОЭ, которые дали бы возможность интерпретировать его как более информативный предиктор воспаления.

Известно, что на СОЭ влияют как внутренние процессы, так и внешние воздействия, в частности, активность солнца (1, 2, 3).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Данные по СОЭ снимались через каждые 30 минут в течение 3 часов стандартным способом, а также под экраном и определялись ускорения СОЭ (W).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. СОЭ исследовалось у 255 больных. Данные по СОЭ снимались через каждые 30 минут в течении 3 часов.

Результаты расчетов показали: разница СОЭ без экрана и СОЭ с экраном в 70% случаев была положительная и в 30% случаев отрицательная.

Обозначим кумулятивный показатель СОЭ через x - координату.

Ускорение $w = \frac{d^2x}{dt^2}$

скорость $v = \frac{dx}{dt}$

Запишем уравнение колебательной системы:

$$\alpha_1 \frac{d^2x}{dt^2} + \alpha_2 \frac{dx}{dt} + \alpha_3 x + \alpha_4 x^2 + \alpha_5 = 0$$

Первый член уравнения учитывает силы инерции (память), второй член - силы сопротивления, третий член - показатель линейного роста, четвертый - внутривидовое сопротивление.

В случаях отсутствия экрана $\alpha_1=0, \alpha_4=0$, т.е.

$$\alpha_2 \frac{dx}{dt} + \alpha_3 x + \alpha_5 = 0$$

$$x = -\frac{\alpha_5}{\alpha_3} - \frac{C}{\alpha_3} e^{-\frac{\alpha_2}{\alpha_3}t}$$

$$V = \alpha + \beta e^{-\gamma t}$$

В случаях наличия экрана $\alpha_2=0, \alpha_5=0$

$$\frac{d^2x}{dt^2} = \alpha_3 x + \alpha_4 x^2$$

$$W = \alpha_3 V + \alpha_4 V^2$$

Зависимость СОЭ от времени без экрана во всех случаях имеет экспоненциальный характер:

$$V = \alpha - \beta e^{-\gamma t} = 21 - 28.4 e^{-0.5737t} \quad (\text{для одного случая})$$

(Практически во всех случаях α, β и γ - положительны)

а с экраном - логистический характер:

$$\frac{dW}{dt} = av - bv^2 = 1.26v - 0.048v^2 \quad (\text{для одного случая})$$

С целью определения влияния внешнего воздействия на СОЭ на примере растительного масла было исследовано СОЭ у 108 больных. В 104 случаях из 108 было обнаружено, что масло способствует повышению СОЭ.

Изучено также влияние температуры на СОЭ. Повышение температуры в большинстве случаев приводит к увеличению СОЭ, а пониже-

Таблица 1.

Б - С							
П Л Ю С				М И Н У С			
70%				30%			
++	+-	--	-+	++	+-	--	-+
4,5	7,4	78,4	9,7	1,3	6,3	85,0	7,4

Примечание: Б - эксперимент без экрана, С - эксперимент с экраном,
 ++, +-, --, -+ - ускорение W с экраном и без экрана

Таблица 2.

Вероятность гипотез Pi			Вероятность событий по каждой из гипотез Qij				
1.	Б-С>0	0,7		0,045	0,074	0,784	0,097
2.	Б-С<0	0,3		0,013	0,063	0,85	0,074
		Pi*Qij	(i=1-2, J=1-4)				
				0,0315	0,0518	0,549	0,068
				0,039	0,019	0,255	0,0222
			сумма	0,0705	0,0708	0,804	0,09
вероятность для каждого из событий							
				"++"	"+-"	"--"	"-+"
			1.	0,0032	0,0052	0,63	0,0087
			2.	0,00092	0,0045	0,683	0,0067

ние температуры к уменьшению СОЭ.

Процесс оседания эритроцитов рассматривается с точки зрения общей модели Лотки-Вольтерра, т.е. рассматривается на основе как межвидового, так и внутривидового взаимодействия, что может позволить установить влияние памяти. Определялось ускорение оседания эритроцитов по формуле:

$$W = \frac{V_1 - 2V_2 + V_3}{\Delta t^2}$$

Может наблюдаться 4 случая: (++) , (+-), (-+), (--), приведенные в таблицах 1 и 2.

Если сотни раз повторять опыт с определением ускорения у случайно испытуемых больных и отмечать, с какой частотой встречаются различные случаи СОЭ по W с экраном и без экра-

на (++) , (+-), (-+), (--), то эти частоты будут статистическим приближением к искомой величине - апостериорной вероятностью А.

В таблице 2 приведены вероятности событий для двух случаев по формуле Байеса, и видно, что наибольшее количество случаев и в том, и в другом случаях соответствует (--).

Распределение частот показателей СОЭ для разных уровней СОЭ в 2 случаях приведены на рисунках 1 и 2. На рисунках 3 и 4 приведены изменения вероятностей показателей СОЭ с экраном и без экрана. На рисунке 5 приведены апостериорные вероятности с экраном и без экрана по интервалам изменения СОЭ для двух случаев: Б - С > 0 и Б - С < 0.

В центральной больнице нефтяников нами были определены СОЭ у 100 больных, независи-

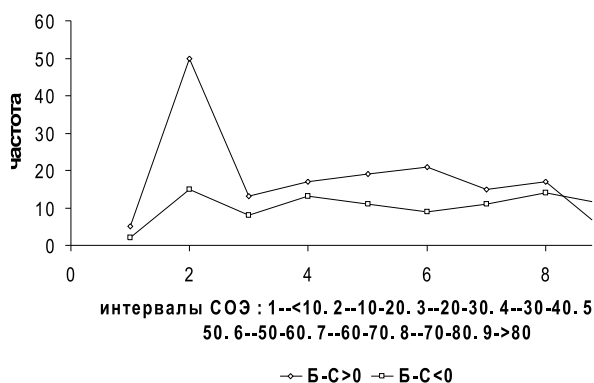


Рис. 1. Распределение частот показателя СОЭ для экспериментов с экраном

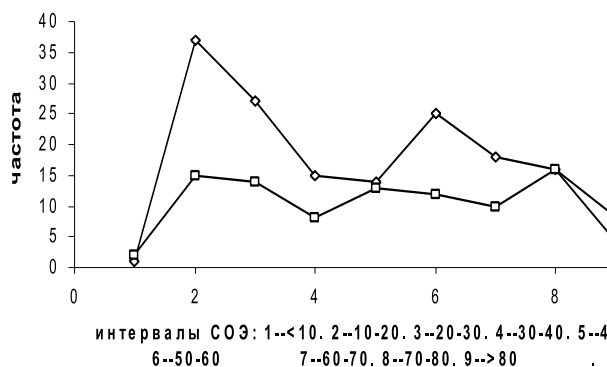


Рис. 2. Распределение частот показателя СОЭ для экспериментов без экрана

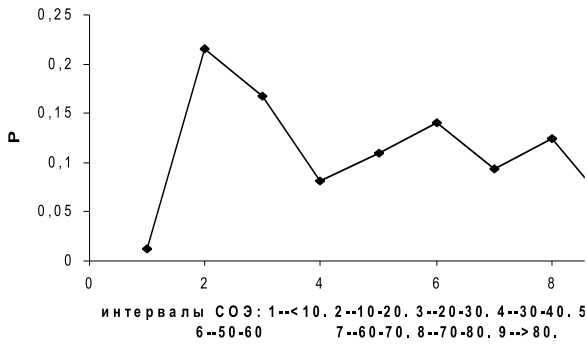


Рис. 3. Изменение вероятности Р показателя СОЭ по интервалам без экрана

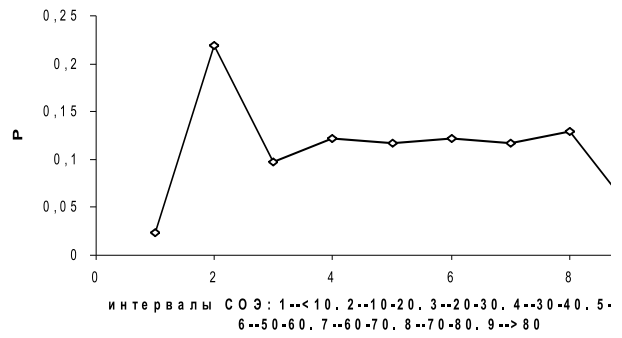


Рис. 4. Изменение вероятности Р показателя СОЭ по интервалам с экраном

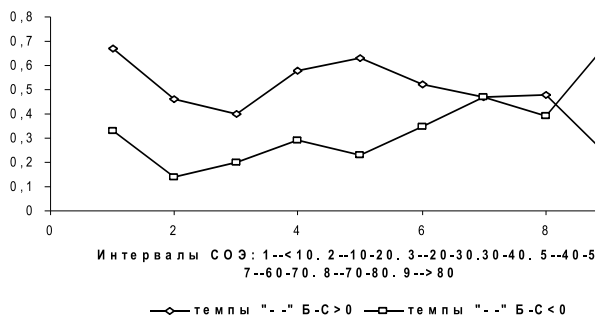


Рис. 5. Апостериорные вероятности темпов изменения СОЭ с экраном по интервалам

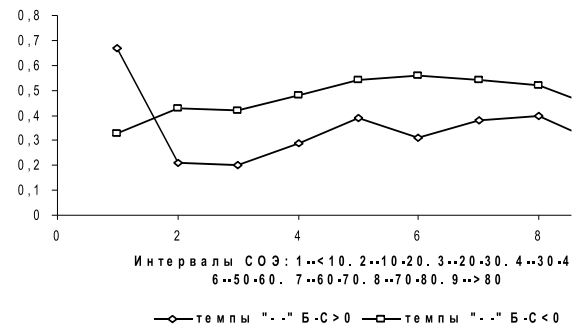
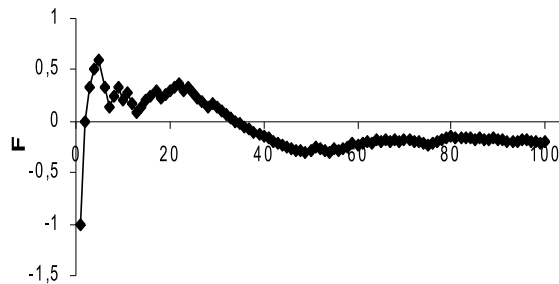
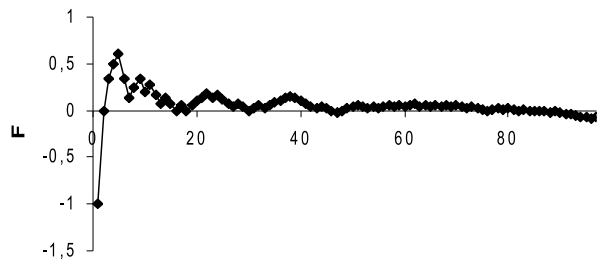


Рис. 6. Апостериорные вероятности темпов изменения СОЭ без экрана по интервалам

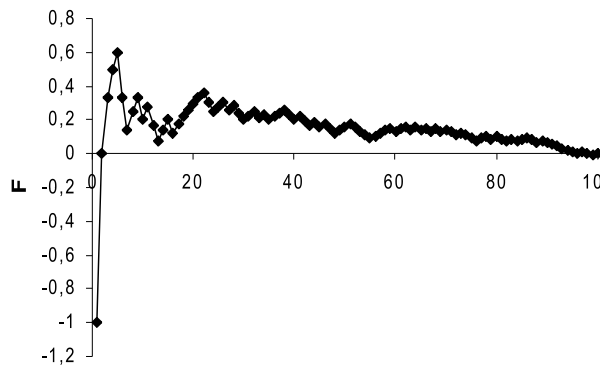


Количество больных

а)



б)



в)

Рис. 7. Изменение показателя F в зависимости от количества больных

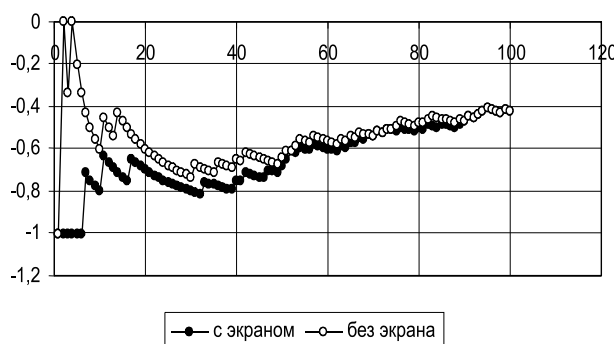


Рис. 8. Изменение показателя F для W в зависимости от количества больных

мо от их диагноза. СОЭ определялась через 1 час, 2 часа и 3 часа двумя способами: обычным и под экраном.

На рисунке 7 (а, б, в) приведены значения параметра Фехнера - F для 100 исследуемых через 1 час, 2 часа и 3 часа.

Из рисунка 7 видно, что с увеличением числа больных F изменяется и при $t=2$ ч по достижению определенного числа больных приближается к нулю.

На рисунке 8 приведены значения F для ускорения W. Из этого рисунка видно, что с увеличением количества больных разница между значениями для случаев наличия экрана и без экрана уменьшается.

В результате исследования было определено, что через 1 час, как под экраном, так и без экрана, СОЭ соответствовало заболеванию в 68% случаев. Через 2 и 3 часа определения СОЭ обоими методами не дало каких-либо закономерных изменений показателей.

Далее нами было решено определить наличие ускорения через 2 и 3 часа. В результате в тех 32 случаях, когда обычным способом СОЭ было индеферентным, мы получили следующие результаты. Так, в 25 случаях было выявлено отрицательное ускорение (15 случаев без экрана и 10 случаев под экраном); в 3 случаях были выявлены положительное ускорение (2 случая без экрана и 1 случай под экраном); в 1 случае было выявлено одинаковое отрицательное ускорение под экраном и без экрана; в 2 случаях было выявлено почти одинаковое отрицательное ускорение и только в 1 случае было выявлено нулевое ускорение.

Резюме: В 32 случаях, когда СОЭ не характерно заболеванию, в результате определения СОЭ через 2 и через 3 часа, в 31 случае было

выявлено наличие ускорения и только в 1 случае было нулевое ускорение. И если учесть, что во всех 68 случаях соответствия СОЭ заболеванию, через 2 и через 3 часа было выявлено наличие ускорения, метод определения СОЭ через 1 час, 2 часа и 3 часа без экрана и под экраном с определением ускорения, делает СОЭ специфичным предиктором воспаления 99%.

В заключение выражаем признательность кандидату медицинских наук Х.М.Гусейнову за предоставленные данные исследований, а также кандидату технических наук А.В.Мамедову за помощь в обработке данных.

Обозначения:

W - ускорение СОЭ

V_1, V_2, V_3 - СОЭ соответ. через 1ч, 2ч, 3ч и через 0,5 ч для 255 больных

Δt - интервал времени 1ч., 0,5ч.

F - параметр Фехнера

N_1 - соответствует плюсовым значениям ускорения W (++)

N_2 - соответствует минусовым значениям ускорения W (--)

A - апостериорная вероятность

n - частота

P - вероятность

x - координата, кумулятивный показатель СОЭ

ЛИТЕРАТУРА

1. Мирзаджанзаде А.Х., Байков В.А. Парадоксы нефтяной физики. - Москва, Ижевск, 2004; 2. Чижевский А.Л. Реакция оседания эритроцитов. - Новосибирск, 1975; 3. Чижевский А.Л. Солнечные бури и земное эхо. - Москва, 1983.

SUMMARY

Kinetic researches of the erythrocytes sedimentation process

A.Mirzadzhanzade, A.Abdullayev

The aim of researches was studying of external influences to the speed of erythrocytes sedimentation (SES) and estimation methods for SES quantitation permitted to interpret this rate as a more informative indicator of inflammation.

For this purpose SES rates were determined each 30 min for 3 hour at 255 patients. Results of calculation demonstrated that differ between SDS determined with and without ecranning reach 70%. Dependence SES from time without ecranning was exponential and with ecranning was logistic character. It was clear that SES was chanced under action of oil introduced in the system, temperature etc. Besids it was demonstrated that kinetic quantitation of SES ia allowed to increse diagnostic informativity of this index.

Поступила 05.09.2005

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Сравнительное изучение показателей липидного обмена при ишемической болезни сердца с *Helicobacter pylori*

А. Ю. Абдуллаев

Центральная больница нефтяников, г. Баку

В настоящее время основной причиной смертности и инвалидизации в развитых странах является ишемическая болезнь сердца (ИБС), возникающая в результате атеросклероза коронарных артерий.

По данным ВОЗ заболевание чаще встречается у мужчин, в возрасте 50-59 лет, летальность его колеблется в пределах 400-600 на 100 000 населения (2). ИБС возникает под влиянием различных факторов риска, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гиподинамия, курение, нервное напряжение. Основной причиной смерти является острая и хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков, кардиогенный шок и тромбоэмболические осложнения (1, 9, 10).

В последние годы особое внимание уделяется изучению роли бактерий и вирусов в воспалительной реакции при ИБС (5, 6, 8, 11, 14). В литературе уже отражались данные о роли инфекционных факторов в патогенезе склеротических изменений сосудов сердца (R.Virchow, 1858, W.Osler, 1908). В 70-х годах были опубликованы статьи о роли вирусов в развитии атеросклероза (С.Fabricant et al., 1978). Интерес к этой проблеме возрос, т.к. в 90-х годах появились данные о связи *Helicobacter pylori* (Hр), открытой в 1983г. J.Warren и В.Marshall, с ИБС. Одна-

ко, данные литературы противоречивы и дискуссионны (3, 4, 7, 12, 14).

Учитывая вышеизложенное, мы поставили себе задачей изучить основные показатели липидного обмена у серопозитивных больных с Ир в различных клинических группах ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось на 105 больных основной исследуемой группы в возрасте от 40 до 70 лет и 15 здоровых людей контрольной группы. Изучались следующие клинические формы: 1) стабильная стенокардия II-IV функциональных классов - 35 больных; 2) острый инфаркт миокарда - 35 больных; 3) постинфарктный кардиосклероз - 35 больных.

Диагноз выставлялся на основе анамнестических данных, жалоб больных, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Функциональные степени стенокардии определялись согласно классификации Ассоциации Кардиологов Канады.

У всех обследованных больных основной исследуемой группы в сыворотке крови определяли: уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой (α -ХС) и липопротеинов высокой плотности (β -ХС), триглицериды (ТГ), концентрацию пре- β и β -липопротеинов (пре- β - и β -ЛП). Показатели липидного обмена были изучены с использованием набора реактивов фирмы "Human" (Германия) на биохимическом анализаторе "Stat fax 1904 plus" (США). Титр Hр у основной и контрольной групп определялся с помощью тест систем фирмы

Таблица. Показатели липидного обмена у серопозитивных и серонегативных H.pylori больных ИБС (M m)

группы показатели	контроль n=15	стенокардия		Инфаркт миокарда		Постинфарктный кардиосклероз	
		серонегатив n=20	серопозитив n=15	серонегатив n=20	серопозитив n=15	серонегатив n=20	серопозитив n=15
ОХС, мг%	201,3±3,6	214,1±4,2*	241,2±4,4*	230,6±2,1*	252,5±5,4*	248,1±4,04*	263,4±2,6*
α -ХС, мг%	55,4±1,9	45,2±1,5*	38,9±2,6*	40,3±1,2*	34,2±2,8*	35,7±1,6*	29,6±1,3*
β -ХС, мг%	114,4±3,8	130,6±4,2*	160±5,5*	150,5±2,4*	170,1±5,5*	169±3,5*	179,6±3,1*
ТГ, мг%	157,6±4,5	191,4±3,6*	211,3±7,3*	199,1±4,2*	241,1±7,3*	216,9±6,7*	271,1±4,3*
пре- β - и β -ЛП, мг%	520±8,6	602±16,7*	669,7±24*	630,9±9,4*	721,7±24*	672±10,5*	801,4±11,3*
Индекс атерогенности	2,64±0,15	3,74±0,2*	5,2±0,25*	4,72±0,15*	6,39±0,25*	5,94±0,2*	7,9±0,3*

"Human" методом ИФА ("Stat fox 303 plus", США). Полученные данные были статистически обработаны методом Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В результате исследования выявлена высокая степень инфицирования Hр у больных ИБС. При изучении связи инфекционного маркера и гиперлипидемии у различных групп больных ИБС серопозитивных к Hр (Hр+) и серонегативных к Hр (Hр-) была выявлена статистически достоверная разница показателей липидного обмена во всех 3 клинических формах ИБС (Таблица). У серонегативных больных со стенокардией уровни ОХС и β -ХС повышались на 6,4% и 14,2%, а у серопозитивных больных эти показатели повысились на 19,8% и 39,9%, соответственно. Показатели ТГ, пре- β и β -ЛП при Hр-негативной стенокардии были повышены на 21,4% и 15,7%, соответственно, по сравнению с контрольной группой. При Hр-позитивных формах стенокардии эти показатели были на 34,1% и 28,8% повышены, соответственно, по сравнению с контрольной группой. Показатель антиатерогенного β -ХС уменьшился на 18,4% при Hр-негативных формах стенокардии и на 28,8% - при Hр-положительных формах стенокардий. Индекс атерогенности у Hр-негативных больных равен 3,74; а у Hр-позитивных больных - 5,2.

Аналогичные показатели изучались у больных с инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом как в группе серонегативных (Hр-), так и в группе серопозитивных (Hр+) больных. Следует отметить, что тенденция более высоких показателей ОХС, ТГ, пре- β и β -ЛП при серопозитивных формах заболеваний сохранялась такая же, как при стенокардии.

Необходимо отметить, что ряд авторов не подтверждают роль Hр в возникновении ИБС (7, 12, 14). Другие считают, что нельзя сопоставлять "инфекционную гипотезу" ИБС и классические факторы риска. По их мнению влияние инфекции может быть реализовано с помощью традиционных факторов риска (13, 15, 16).

Мы же считаем, что под влиянием инфекционного фактора развивающийся воспалительный процесс приводит к метаболическим нарушениям, особенно в липидном обмене. В результате происходит трансформация воспалительного синдрома в атеросклеротический.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о важной роли Hр в вопросах развития патофизиологических реакций и дестабилизации клинической картины. Инфекционный фактор и нарушение обмена липидов еще больше усложняют состояние больных с ИБС и еще более ухудшают прогноз развития болезни. Кроме того, больным ИБС с серопозитивными Hр и другими сопутствующими инфекционными забо-

леваниями рекомендуется назначение антибактериальной и противовирусной терапий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Докучаева Е.А., Чубукова А.А., Островская Т.П. и др. Факторы риска ишемической болезни сердца (артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия) и возраст популяции - Кардиология, 1981, N.7, с. 92-96; 2. Мармот М. Эпидемиологическая профилактика ишемической болезни сердца - Бюл. ВОЗ, 1979, т.57, с. 217-230; 3. Рудык Ю.С., Смолянская М.В., Перемот С.Д., Опарин А.Л. Связь H.pylori с ишемической болезнью сердца - Укр. хмотерапевт. журн., 2000, N.3, с.43-48; 4. Никитин Ю.П., Решетников О.В., Курликович А.С. и др. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекция (популяционное исследование) - Кардиология, 2000, N.8, с.4-7; 5. Aydin A., Vardar R., Evrengul H et al., Does H. Pylori infections have a role in coronary artery disease? - Turk. J. Gastroenterol., 2001, v.12, N.4, p.287-293; 6. Birnie D.H., Holme E.R., McKay I.C. et al. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk - Europ. Heart J., 1998, v.19, p.387-394; 7. Danesh J. Helicobacter pylori and coronary heart disease: a critical look. Helicobacter pylori. Basic mechanism to clinical cure. - Eds. R.H.Hunt, G.N.T.Tytgat. - Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1998, p.267-273; 8. DeLuis D.A., Lahera M., Canton R. et al. Association of Helicobacter pylori infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients - Diabet. Care, 1998, v.21, p.1129-1132; 9. Folsom A.R., Nieto F.J., Sorlie P. et al. Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators - Circulation, 1998, v.98, p.845-850; 10. Markus H.S., Mendall M.A. Helicobacter pylori: a risk factor for ischemic cerebrovascular disease and carotid atheroma - J.Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1998, v.64, p.104-107; 11. Mattila K.J. Valtoren V.V., Nieminen M.S. et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke - Clin. Infect. Dis. - 1998. - Vol. 26. - P. 719-734; 12. Mendall M.A., Goggin P., Levy J. et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease - Brit. Heart J., 1994, v.71, p.437-439; 13. Murray L.J., Bamford K.B., Kee F. et al. Infection with virulent strains of Helicobacter pylori is not associated with ischemic heart disease: evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction - Atherosclerosis, 2000, v.149, p.379-385; 14. Noll G. Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infections - Atherosclerosis, v.140, N.1, p.3-9; 15. Pasceri V., Cammarota G., Patti G. et al. Association of virulent Helicobacter pylori strains with ischemic heart disease - Circulation, 1998, v.97, p.1675-1679; 16. Torhano G., Cosentini R., Mandelli C. et al. Treatment of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infection decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease - Circulation, 1999, v.99, p.1555-1559.

SUMMARY

The comparative study of lipid metabolism index at ischemic heart disease with Helicobacter pylori A.Abdullaev

It was investigated the group of 105 patients with different types of ischaemic heart disease (IHD) - stenocardia myocardial infarction and postinfarctional cardiosclerosis and it was revealed 45 patients with H.pylori from group. The infection causes the breach of lipid metabolism and leads to the transformation of inflammation into atherosclerosis. This fact indicates the use of antibacterial and antiviral drug therapy of IHD with H.pylori and other infection.

Поступила 05.09.2005

Изучение предрасположенности к артериальной гипертензии, частоты повторных инфарктов миокарда и сердечной смертности у больных острым инфарктом миокарда

Э. З. Алекперов

Азербайджанский НИИ кардиологии им. Д.М.Абдуллаева, г. Баку

Ранние нагрузочные пробы (РНП) занимают центральное место в ранней диагностике нарушений коронарного кровотока, резервных возможностей коронарного кровообращения, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) (5). К сожалению, о прогностических способностях РНП упоминается гораздо реже (4). В связи с этим определенный интерес представляет изучение предрасположенности к артериальной гипертензии (АГ), частоты повторного инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной смертности в течение длительного времени у больных ОИМ с разными гемодинамическими ответами на РНП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находилась 131 больной мужского пола (средний возраст $54,7 \pm 2,6$ года), перенесших первичный ОИМ без сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). Всем больным на стационарном этапе лечения, под непрерывным электрокардиографическим (ЭКГ) и эхокардиографическим наблюдением проводились ранние изометрические (ИП) и велоэргометрические пробы (ВП) и физические тренировки (ФТ) (3). 49 больных на 3-4 сутки заболевания помимо ИП и ВП в течение 10 минут выполняли гипоксические пробы (ГП) газовой смесью с 10% содержанием кислорода (8). 42 больных ОИМ получали тромболитическую терапию (ТТ). ТТ осуществлялась внутривенным введением 3 млн. ФЕ стрептоказа или 1,5 млн. ФЕ стрептокиназы (стрептазы) в первые 6 часов от начала заболевания. Длительность наблюдения составила 3 года.

Результаты обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента, критериев T и U Вилькоксона. Степень соответствия определялась по четырехпольной таблице с помощью критерия χ^2 . Для расчета были использованы стандартные пакеты программ "EXCEL 5,0" и "STATISTICA 4,5". Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Так как прогноз снижения работоспособности в отдаленном периоде ИМ определяет также наличие и прогрессирование АГ мы решили провести раннюю диагностику её с помощью предложенного нами ранее способа (1).

С этой целью наблюдались больные ОИМ

без АГ в анамнезе, нормальными возрастными цифрами артериального давления (АД) и отсутствием стенокардии и ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) в условиях ИП. При изучении динамики АД в первые 4 минуты после окончания ИП было выделено 32 больных с замедленным восстановлением АД, определяемого в том случае, если частное от деления скорости снижения диастолического АД в первую минуту периода восстановления на среднюю скорость этого снижения за следующие три минуты (коэффициент K) было меньше 15. У 12 (37,5%) больных ОИМ с $K < 15$ в течение 3 лет наблюдения была диагностирована АГ, нуждающаяся в дополнительном медикаментозном лечении. Среди 99 больных с $K > 15$ АГ в течение этого времени была выявлена в 8 случаях (8,1%). Эти данные согласуются с мнением других авторов, подтверждающих, что гипертензивная реакция на нагрузку у больных АГ более выражена, чем у лиц без АГ (6, 7).

В работе также анализировались ближайшие и отдаленные результаты применения РНП и ФТ у 42 больных ОИМ, получивших ТТ. У 29 (69,0%) из них результаты ИП были положительными, т.е. сопровождалась ишемическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде подъема или депрессии сегмента ST, а пороговая мощность велоэргометрии не превышала 50 Вт. Несмотря на относительно сохранную функцию левого желудочка (ЛЖ) в покое, на фоне НП у них наблюдалось существенное снижение сократительной способности ЛЖ за счёт нарушений региональной сократимости миокарда.

Длительное наблюдение за 21 больным с аневризмой сердца показало, что у 6 (28,6%) из них прогрессировала сердечная недостаточность (СН) с летальным исходом, а у 2 (9,5%) больных развился повторный ИМ, приведший к стойкой потере трудоспособности. У оставшихся 13 (61,9%) пациентов течение заболевания было относительно стабильным, хотя и нуждалось в постоянной медикаментозной коррекции; из них у 9 (42,9%) увеличение левых отделов сердца в дальнейшем осложнилось относительной митральной недостаточностью.

Интересными в этом плане являются также результаты наблюдения за 68 больными с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка более 40% (ФВ>40%) и 58 больными с ФВ менее 40% (ФВ<40%). При ФВ<40% в покое и ишемическом подъёме сегмента ST в условиях ИП (32 больных) наблюдается более высокая смертность (31,3%), чем у 21 больного с ФВ>40% в покое и подъёме сегмента ST на фоне ИП (19,0%). У 7 больных с ФВ<40% в покое и подъёмом сегмента ST в условиях ИП в течение 3-х летнего периода наблюдения появились признаки прогрессирующей СН, приведшие у 2 больных к смертельному исходу. Частота повторных ИМ в этой группе больных составила 9,5%. В группе с снижением ФВ в ходе ИП на 20% и более от исходного, независимо от ее значения в покое (23 лиц) в течение 3-х лет умерло 7 (38,9%) больных. Основной причиной смерти в этой группе был повторный ИМ, диагностированный у 7 (30,4%) больных. У больных с снижением ФВ на 10% и более в ответ на ГП, независимо от исходных значений ФВ, частота повторных ИМ составила 28,7%.

Все эти данные строго зависели от величины нагрузочного индекса (НИ) (2). По мере нарастания величины НИ отмечалось увеличение частоты повторных ИМ, сердечной смертности и летальности. Прогностически наиболее неблагоприятными в этом смысле были больные с НИ 91 и более. У 3 больных (17,6%) этой группы повторный ИМ оказался летальным, а у 4 (23,5%) больных вызвал застойную СН с частыми приступами сердечной астмы. У больных ОИМ с НИ более 61 у.е. отмечался высокий риск повторных ИМ (24,7%), прогрессирующей СН (26,0%) и летальных исходов (34,2%).

Таким образом, РНП предсказывают развитие в будущем повторных ИМ, СН и летальных исходов. Объективная оценка результатов РНП с помощью НИ является важным фактором в определении прогноза ОИМ и своевременного устранения нежелательных последствий. С помощью ранней ИП у 24,4% больных ОИМ диагностируется предрасположенность к АГ, а у 37,5% из них в течение 3-х лет наблюдения развивается АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Э.З., Гельфгат Е.Б. Способ диагностики ранней стадии артериальной гипертензии. Патент СССР № 1816203; 2. Алекперов Э.З. Критерии назначения физических тренировок у больных острым инфарктом миокарда с разной реакцией на ранние нагрузочные пробы. - Кардиология, 1998, N.11, с.13-17; 3. Алекперов Э.З. Ранние физические тренировки в восстановительном лечении больных острым инфарктом миокарда. - Кардиология, 1999, N.10, с.30-31; 4. Аронов Д.М., Михеева Т.Г., Gyorgy M. и др. Прогнозирование исхода инфаркта миокарда с использованием ранних проб с динамической нагрузкой. - Кардиология, 1990, N.12, с.23-27; 5. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. - М., 2002, 295с.; 6. Dembroski T.M. Exercise hypertension behavior and the dynamic action of risk factors. - Herz, 1987, v.12, N.2, p.134-140. 7. Mundal R., Kjeldsen S.E., Sandvise L. et al. Exercise blood pressure predict cardiovascular mortality in middle-aged men. - Hypertension, 1994, v.24, N.1, p.56-62; 8. Rustamov Ch.I., Mamedov E.A., Alekperov E.Z. Hypoxic test as a test for coronary reserve value in acute myocardial rehabilitation. - V World Congress of Cardiac Rehabilitation, Bordeaux, 1992.

SUMMARY

Study of arterial hypertension susceptibility, frequency of repeated myocardial infarction and cardiac mortality of acute myocardial infarction patients

E.Alekberov

During the period of 3 years 131 male patients (average age 54,7±2,6), born primary acute myocardial infarction (AMI) without concomitant arterial hypertension (AH), were checked up. All patients in stationary period of treatment underwent early isometric and bicycle tests under unbroken electrocardiographical and echocardiographical supervision. 49 patients besides isometric tests and bicycle tests fulfilled hypoxic tests with mixed gas with 10% oxygen on 3rd-4th day of falling ill. The load indexes (LI) of all the patients were calculated.

This investigation shows that, primary load tests (PLT) forecast progress of repeated myocardial infarctions in future, heart failure and lethal outcome. Objective evaluation of results of PLT with the help of LI is an important factor in determination of AMI forecast and timely elimination of undesirable consequences.

Primary application of IT on 24,4% of AMI patients diagnoses AH susceptibility. 3 years investigation showed that 37,5% of these patients would have AH progressed in future.

Поступила 07.09.2005

Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди лиц, вовлеченных в практику парентеральной наркомании

М. И. Михайлов, О. Е. Попова, А. Э. Дадашева

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея РАМН, г. Москва

Известно, что одну из важных в медико-социальном отношении групп высокого риска инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) формируют лица, парентерально вводящие себе психотропные препараты.

Проблема парентеральной наркомании (ПН) остается достаточно острой до настоящего времени, и несмотря на усилия правительств многих стран мира и целого ряда международных правительственных и неправительственных организаций, ожидать ее разрешения в обозримом будущем не приходится. Поэтому наркоманы остаются одной из наиболее важных и значительных по численности групп населения многих стран, отличающихся высоким риском инфицирования не только ВГВ и ВГС, но и ВИЧ (4, 5).

С учетом изложенного выше, исследуя основные особенности распространения вызванных ВГВ и ВГС инфекций среди представителей различных групп высокого риска, наряду с больными туберкулезом легких (2) и онкологическими заболеваниями (1), а также больными, подвергающимися программному гемодиализу (3), мы провели сероэпидемиологическое обследование и группы лиц, активно вовлеченных в практику ПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Были исследованы сыворотки, полученные из образцов крови, взятой у 300 лиц, находящихся на учете в одном из наркологических учреждений. Эти сыворотки хранились при минусовой температуре и были исследованы в одном опыте с помощью твердофазного иммуноферментного метода на основе коммерческих наборов реагентов для выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg, anti-HBs и anti-HBc) и антител к ВГС (anti-HCV).

Все HBsAg-позитивные сыворотки повторно исследовались на наличие в них HBeAg, а сыворот-

ки, содержащие anti-HCV, повторно исследовались на наличие в них IgM-anti-HCV. Полученные результаты были сравнены с соответствующими результатами, полученными при серологическом исследовании крови группы здоровых жителей г.Москвы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Средняя частота выявления HBsAg и anti-HCV в общей группе лиц, вовлеченных в ПН, более, чем в 4 и 5 раз, соответственно, превышали таковые у здорового населения г.Москвы (1,9% и 2,3%, соответственно).

В зависимости от продолжительности "стажа" парентеральной наркомании, обследованные лица были разделены на 2 группы: 1-я группа (58 человек) имели "стаж" наркомании до 1 года, 2-я группа (167 человек) имели "стаж" ПН более 1 года и 3-я группа (75 человек), имевшие "стаж" ПН более 3 лет. Результаты серологического исследований сывороток крови лиц из этих групп сведены в таблицу.

Как видно из таблицы, величины, отражающие частоту выявления всех серологических маркеров инфицирования ВГВ и частоты выявления anti-HCV, заметно увеличивались по мере увеличения срока, на протяжении которого обследованные лица вводили себе наркотические средства. Если у лиц, имевших "стаж" ПН до 1 года, частота выявления HBsAg и anti-HCV были менее, чем в 2 раза и в 3 раза, соответственно, выше аналогичных показателей у здоровых лиц, то у лиц, имевших "стаж" ПН более 3 лет, эти показатели были выше таковых у здоровых более, чем в 8 раз.

В заключение было определено соотношение основных клинико-патогенетических форм течения этих инфекций у 28 человек, инфицированных только ВГВ, и у 32 человек, инфицированных

Таблица. Частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС среди лиц, вовлеченных в практику парентеральной наркомании (ПН)

Специфические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС	Частота выявления у лиц с ПН:			
	всего	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=167)	3-я группа (n=75)
HbsAg	9,3%	3,4%	8,4%	16,0%
anti-HBs	17,3%	12,1%	16,8%	22,7%
только anti-HBc	10,3%	6,9%	10,8%	12,0%
anti-HCV	12,3%	5,2%	11,4%	20,0%

только ВГС (у 7 из обследованных были выявлены как HBsAg, так и anti-HCV).

Такое сопоставление показало, что инфекция, вызванная ВГВ, протекала: в желтушной форме - у 1 (3,6%) пациентов, в безжелтушной форме с повышением активности АлАТ - у 14 (50,0%) пациентов и в форме "здорового" вирусносительства - у 13 (46,4%) больных. Инфекция, вызванная ВГС, протекала: в форме субклинического торпидно текущего гепатита, сопровождавшегося гиперферментемией - у 17 (53,1%) пациентов и в инаппарантной форме, не сопровождавшейся повышением активности АлАТ, у 15 (46,9%) больных.

Таким образом, представленные нами данные вновь подтверждают факт широкого распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди лиц, вовлеченных в практику ПН, и демонстрируют тот факт, что частота выявления серологических маркеров инфицирования этими вирусами зависит от "стажа" ПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфицирования вирусами парентеральных гепатитов у больных злокачественными опухолями. - В кн.: Акт. вопр. гематологии и трансфузиологии. Баку, 2004, с.156-158; 2. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Особенности распространения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди больных туберкулезом легких. - В кн.: Достижения мед. науки и практики в Азербайджане. Баку, 2005, N.1, с.8-12; 3. Михайлов М.И., Попова О.Е., Дадашева А.Э. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди больных, находящихся на программном гемодиализе. - Здоровье, 2005, N.4, с.47-49; 4. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. - М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 2000, 489 с.; 5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ВУНМЦ, 2003, 383 с.

SUMMARY

Serologic markers of hepatitis B and C infection among persons involved to parenteral narcomany M.Mikhailov, O.Popova, A.Dadasheva

The authors presented summarized data obtained during their own serologic examinations of the blood serums of 300 persons involved in practice of psychotropic drug abusing.

Поступила 09.09.2005

Серологические маркеры инфицирования вирусами парентеральных гепатитов у больных лейкозами

М. И. Михайлов, О. Е. Попова, А. Э. Дадашева

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея РАМН, г. Москва

Больные лейкозами составляют одну из наиболее важных групп высокого риска инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), а частота выявления специфических маркеров этих инфекций в среднем превышает таковую у больных солидными злокачественными опухолями (СЗО) (1, 3).

Целью настоящего исследования было определение частоты выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных острыми лейкозами (ОЛ) и хроническими лейкозами (ХЛ) и сравнение полученных данных с таковыми, ранее полученными нами при серологическом обследовании группы больных СЗО (2).

В процессе выполнения исследования было

осуществлено определение наличия HBsAg, anti-HBs, суммарных anti-HBc, а также антител к ВГС (anti-HCV) в образцах сывороток, полученных у 83 больных ОЛ и 150 больных ХЛ, находившихся в клинике Гематологического научного центра (г.Москва) на протяжении периода 2002-2005 гг. Собранные сыворотки хранились при -20°C и были исследованы в одном опыте с помощью иммуноферментного метода. Результаты этих исследований, вместе с ранее полученными нами данными о частоте выявления указанных выше серологических маркеров у больных СЗО и здоровых жителей в возрасте 18-55 лет, сведены в таблицу.

Средняя частота выявления HBsAg у больных

Таблица. Частота выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных ОЛ, ХЛ и СЗО

Диагноз	Число больных	Выявлены:			
		HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	анти-HCV
ОЛ	83	2,4%	12,0%	7,2%	2,4%
ХЛ	150	28,0%	8,7%	29,3%	30,7%
Всего	233	18,9%	9,9%	21,5%	20,6%

лейкозом оказалась почти в 10 раз выше таковой у здоровых лиц (1,9%) и более, чем в 1,7 раз выше, чем у больных СЗО (10,6%). При этом, средняя частота выявления anti-HBs у больных лейкозами оказалась в 1,3 раза ниже, чем у здоровых лиц (13,3%) и практически в 2 раза ниже, чем у больных СЗО (19,7%). Противоположная закономерность выявилась в отношении частоты выявления суммарных anti-HBc, которая у больных лейкозами оказалась почти в 3,5 раза выше, чем у здоровых лиц (6,4%) и более, чем в 2 раза выше, чем у больных СЗО (10,6%). Частота выявления anti-HCV у больных лейкозами также заметно превышала таковую у здоровых лиц (2,3%) и у больных СЗО (11,4%).

Обращали внимание на себя и некоторые различия в частоте выявления серологических маркеров инфицирования у больных ОЛ и ХЛ. Если у первых величины этих показателей не имели существенных отличий от таковых у здоровых лиц, то у больных ХЛ эти показатели имели значительное отличие от аналогичных показателей у здоровых лиц. Более выраженное распространение указанных инфекций у больных ХЛ, по сравнению с больными ОЛ, мы связали с более длительной продолжительностью периода нахождения первых в составе группы

высокого риска, нежели последних.

Таким образом, полученные нами данные вновь подтвердили факт более широкого распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС, среди больных лейкозами, находящихся в профильном стационаре, по сравнению с больными СЗО, также находящимися в профильной клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у онкологических больных. - Биомедицина, 2004, N.1, с.10-17; 2. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфицирования вирусами парентеральных гепатитов у больных злокачественными опухолями. - В кн.: Акт. вопр. гематологии. Баку, 2004, с.156-158; 3. Рейзис А.Р., Нурмухаметова Е.А. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями. - В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001, с.539-552.

SUMMARY

Serologic markers of parenteral hepatitis among leukemias patients

M.Mikhailov, O.Popova, A.Dadasheva

The authors presented data obtained during their serologic examinations of the blood serums of 233 patients with acute and chronic leukemia for detecting markers of hepatitis B and C infections.

Поступила 09.09.2005

Влияние ряда факторов на выживаемость при метастазах саркомы Юинга

Ф. А. Аббасов

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, г. Москва

Как известно, саркома Юинга, метастазируя гематогенным и лимфогенным путями, относится к разряду высокозлокачественных опухолей (2, 4). Причем, согласно сообщениям большинства авторов, уже к моменту поступления в клинику у 20 - 26% больных с саркомой Юинга определяются метастазы (1, 3).

В период с 1984 по 1995 г.г. включительно в ОНЦ РАМН по поводу метастазов саркомы Юинга проведено лечение 69 больных с морфологически подтвержденным диагнозом.

Среди этой группы пациентов преобладали лица мужского пола - 46 (66,7%) больных, женщин было - 23 (33,3%).

Сводные данные о распределении больных по полу и возрасту отражает таблица 1.

Из представленной таблицы видно, что основной контингент больных находился во второй и третьей декадах своей жизни (81,2%).

Не останавливаясь подробно на вопросах диагностики, нам представлялось целесообразным все же дать характеристику метастатичес-

Таблица 1. Распределение больных саркомой Юинга по полу и возрасту

Пол	Возраст			
	До 15 лет	16 – 20	21 - 30	31 - 40
Мужчины	8 (17,4%)	19 (41,3%)	17 (36,9%)	2 (4,4%)
Женщины	3 (13,0%)	17 (74,0%)	3 (13,0%)	-
Всего:	11 (15,9%)	36 (52,2%)	20 (29,0%)	2 (2,9%)

Таблица 2. Распространенность метастатического процесса в легких и костях у больных СЮ

Распространенность процесса	Локализация	
	Легкие	Кости
Единичные	11 (39,3%)	4 (23,5%)
Множественные	17 (60,7%)	13 (76,5%)
Всего:	28 (100,0%)	17 (100,0%)

кого поражения, поскольку данный фактор, как правило, оказывает определенное влияние на выбор лечебной тактики и соответственно на оценку результатов лечения.

Так, к моменту выявления метастазов у 28 (40,6%) больных имелось изолированное поражение легких, у 17 (24,6%) - поражение скелета, у 11 (15,9%) - сочетанное поражение легких и костной системы и у 13 (18,9%) больных отмечен генерализованный процесс.

В таблице 2 представлены сведения о распространенности метастатического процесса в легких и костях.

В дальнейшем нами было проведено исследование такого прогностического фактора как пол и его влияние на выживаемость данного контингента больных.

В таблице 3 представлены результаты общей 5-летней выживаемости у больных саркомой Юинга в зависимости от пола.

Как видно из представленной таблицы, пол не оказывал реального влияния на выживаемость. Статистически достоверная разница в сравниваемых группах не выявлялась ($p > 0,05$), хотя медиана выживаемости была несколько выше у мужчин, а уровень летальности - у женщин.

Показатели выживаемости в зависимости от возраста представлены в таблице 4.

Анализ обработки фактического материала показал, что наилучшие результаты лечения были получены в группе больных в возрасте старше 20 лет по сравнению с другими возрастными группами. Ни один пациент моложе 15 лет не пережил 5-летний "барьер".

Таблица 4. Общая выживаемость у больных СЮ в зависимости от возраста

Возраст	1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет
<= 15	45,5%	18,2%	9,1%	9,1%	0
16 – 20	66,7%	41,7%	11,1%	7,4%	7,4%
>= 21	54,5%	36,4%	31,8%	27,3%	12,1%

Таблица 5. Общая выживаемость у больных СЮ в зависимости от первичного статуса

Первичный статус	1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет
Первичная опухоль	71,8%	43,6%	17,9%	8,9%	4,5%
Первичная опухоль + метастазы	43,3%	23,3%	20,0%	16,7%	13,3%

Таблица 6. Общая выживаемость у больных СЮ в зависимости от локализации метастатического процесса

Локализация метастазов	1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет
Легкие	60,7%	32,1%	17,9%	14,3%	7,1%
Кости	64,7%	41,2%	17,6%	17,6%	0
Легкие + кости	63,6%	45,4%	18,2%	18,2%	0
Генерализованный процесс	38,5%	15,4%	0		

Таблица 3. Общая выживаемость у больных СЮ в зависимости от пола

Пол	1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет
Мужчины	65,2%	36,9%	19,6%	13,0%	5,4%
Женщины	52,2%	34,8%	17,4%	11,5%	11,5%

Уровень летальности также оказался выше в группе больных до 15 лет. Однако, статистически достоверной разницы в показателях выживаемости в сравниваемых группах выявить не удалось ($p > 0,05$).

В таблице 5 представлены показатели выживаемости в зависимости от первичного статуса больных.

Полученные данные продемонстрировали, что первичный статус больных не оказывал статистически достоверного влияния на выживаемость данного контингента больных, ($p > 0,05$). Показатель 5-летней выживаемости оказался выше в группе больных, поступивших в стационар с клинически подтвержденными метастазами, по сравнению со второй группой, и достиг 13,3% в сравнении с 4,5%.

В нижеследующей таблице 6 представлены данные выживаемости больных в зависимости от локализации метастазов.

Сравнение полученных результатов не выявило статистически достоверных различий в зависимости выживаемости от локализации метастазов в общей группе, ($p > 0,05$). Однако, сравнительный анализ, проведенный между отдельными группами, показал, что больные с изолированным поражением скелета жили статистически достоверно дольше по сравнению с больными с наличием генерализованного процесса ($p = 0,05$).

Сходный уровень статистической достоверности был отмечен и при сравнении показателей выживаемости группы больных с сочетанными метастазами в кости скелета и легкие с больными, имеющими генерализованный процесс, ($p = 0,03$).

Вместе с тем, несмотря на вышеизложенное, ни один больной из указанных выше групп

не пережил 5 летний рубеж, за исключением группы больных с наличием изолированного поражения легких. Уровень летальности также оказался хуже: он был выше у больных с генерализованным процессом в сравнении с тремя остальными группами.

Таким образом, пациенты с метастазами саркомы Юинга составили вторую по численности группу больных, вошедших в наше исследование.

Метастатический процесс при данной патологии носил, вне зависимости от локализации метастазов как в легких, так и костях скелета, в основном множественный характер.

При данной патологии ни пол, ни возраст больных, ни первичный статус не оказывал существенного влияния на выживаемость.

Не оказались и прогностически значимыми такие факторы, как локализация метастатического процесса, методы лечения, режимы химиотерапии и выраженность непосредственного эффекта лечения.

Однако, при этом, мы считаем необходимым отметить, что при наличии генерализованного процесса, ни один больной данной группы не

пережил 3-летний барьер по сравнению с группами больных с изолированными метастазами в легкие, кости скелета и сочетанными метастазами в легкие с метастазами в кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н. Опухоли костей. М.: Медицина, 1998;
2. Трапезников Н.Н., Поддубная И.В. Справочник по клинической онкологии. М.: Медицина, 1996;
3. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М.: РЛС, 2004, с.143-147;
4. Principles and practice of oncology. Eds. V.De Vata et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, v.1, p.430-453.

SUMMARY

Influence of several factors to survival at Ewing's sarcoma's metastasis
F.Abbasov

Analysis of clinical data for estimation of several factor influencing to survival rates of 69 patients with Ewing's sarcoma metastasis were done.

Results obtained demonstrated that survival rates were not depended of: sex, age and primary status of patients, localisation of metastasis, methods of treatment (chemotherapy regimes) and its immediate results.

Поступила 12.09.2005

Эффективность применения альфа-интерферона в комбинации с тимозином-альфа1 при лечении хронического гепатита С у больных талассемией

М. К. Мамедов, Р. К. Тагизаде

Научно-клинический центр гепатологии, НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.Эйвазова, г.Баку

Лечение хронического гепатита С (ХГС) представляет собой весьма сложную терапевтическую задачу, а основным средством этиотропной терапии этого заболевания остаются препараты альфа-интерферона (α -ИФН), которые в соответствии с консенсусными решениями EASL и AASL в настоящее время применяются в комбинации с рибавирином (3). Однако, рибавирин, обладая рядом побочных эффектов, направленных, в первую очередь, против красного роста кроветворения, противопоказан для применения у больных с дефектами кроветворения (1). Очевидно, что к таковым относятся и лица, у которых выявлена клинически манифестированная талассемия, протекающая с выраженной анемией.

Это обстоятельство значительно затрудняет применение полноценного противовирусного лечения у данного контингента лиц, который, с другой стороны, является одной из наиболее

важных в медицинском отношении групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита С (ВГС). Будучи перманентными реципиентами донорской крови на протяжении многих лет, больные талассемией, в своем абсолютном большинстве, инфицированы вирусом гепатита В, а в последнее время, вероятно, благодаря эффективной вакцинации против гепатита В, главным образом, ВГС.

Сложившаяся ситуация послужила мотивом для попыток применения для лечения ХГС других лекарственных препаратов, способных в комбинации с препаратами α -ИФН, обеспечить эффективность лечения больных ХГС с талассемией, сопоставимую с таковой при использовании стандартной комбинированной терапии, включающей препараты α -ИФН и рибавирин. Одним из таких препаратов стал тимозин-альфа1 (Т α 1), ныне производимый под названием "задаксин" (4).

Накопленный к настоящему времени клини-

ческий материал позволяет рассматривать $\alpha 1$ как эффективное противовирусное средство, вполне пригодное для лечения больных ХГС. Практически полное отсутствие каких-либо побочных действий и превосходная переносимость выгодно отличает его от аналогов способностью не влиять на качество жизни пациентов и отсутствием каких-либо существенных противопоказаний (2, 5, 6).

Приводимое ниже сообщение отражает результаты проспективного наблюдения за 19-ти летним пациентом с клинически манифестной талассемией, страдающим ХГС и получившим комбинированное лечение препаратом α -ИФН и $\alpha 1$.

Больной К., в связи с наличием у него анемии, обусловленной талассемией, регулярно получал переливания цельной крови и эритроцитарной массы. 2001 г. у него был выявлен ХГС, в связи с чем он наблюдался у гастроэнтеролога. В 2002-2003 гг. получил лечение интроном А в режиме монотерапии (имел противопоказания к назначению рибавирина в связи с наличием анемии). Лечение оказалось малоэффективным.

Под нашим наблюдением находился с 2003 г. При лабораторном исследовании было выявлено: наличие в крови антител к ВГС, наличие в крови РНК ВГС (генотип 2а, вирусная нагрузка - 16 тыс копий), активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ) повышена в 3 раза, активность аспартат-аминотрансферазы (АсАТ) - в 1,5 раза; активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) - в 2 раза, уровень билирубина повышен незначительно (38 мкм/л). При ультразвуковом исследовании отмечено невыраженное увеличение размеров печени, усиление сосудистого рисунка и незначительное расширение желчных путей. Признаков портальной гипертензии выявить не удалось.

Было принято решение о проведении в амбулаторных условиях противовирусной терапии путем использования комбинации препарата α -ИФН (роферона-А) и $\alpha 1$. Программа лечения включала: 1) роферон-А (по 6 млн ЕД трижды в неделю в течение 12 недель, а затем по 3 млн ЕД трижды в неделю в течение 36 недель); 2) $\alpha 1$ (по 1,6 мг дважды в неделю в течение 48 недель). Весь период лечения пациент регулярно принимал перорально препарат урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) в дозе 250 мг трижды в день.

На протяжении 3 месяцев терапии биохимические исследования и общий анализ крови проводились каждые 2 недели, а в последующие сроки - ежемесячно. Определение уровня "вирусной нагрузки" осуществляли после завершения каждых 2 месяцев терапии и через месяц после завершения лечения.

Уже спустя месяц после начала лечения была отмечена нормализация активности АЛТ и заметное снижение активности АсАТ и ГГТ. Через 2 месяца после начала лечения активность двух последних ферментов и ЩФ также нормализовалась и в дальнейшем подъяема активности всех этих ферментов не отмечалось на протяжении всего лечения и спустя месяц после его завершения.

Уровень "вирусной нагрузки" после 2 месяцев

лечения снизился почти в 8 раз, а после завершения лечения и спустя еще месяц вирусная РНК в крови не выявилась. Последнее позволило заключить, что у больного наступила длительная, вирусологически подтвержденная ремиссия. В настоящее время пациент остается под наблюдением, а окончательное суждение об устойчивости полученного результата можно будет вынести по истечении года наблюдения, после завершения терапии.

Таким образом, в описанном выше наблюдении комбинированное лечение больного ХГС препаратами α -ИФН и $\alpha 1$, без включения в программу терапии рибавирина, позволило достичь вирусологически подтвержденного терапевтического эффекта. Это дает основание продолжить клиническое изучение возможностей использования комбинаций этих препаратов для лечения больных ХГС, имеющих противопоказания к применению рибавирина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К. Гепатит и последствия гепатита. М: Геотар-Медицина, 2004;
2. Мамедов М.К. Непосредственный результат лечения больной хроническим гепатитом С тимозином-альфа1, использованном в режиме монотерапии. - Биомедицина, 2005, N.2, с.30-31;
3. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005;
4. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. - Биомедицина, 2004, N.2. с.3-10;
5. Raci G., DiVirgilio D., Mutchinick M. et al. Combination therapy with thymosin-alpha1 and lymphoblastoid interferon treatment in chronic hepatitis C. - Gut, 1996, v.39, p.670-683;
6. Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Akmedbeili Kh. Interferon-alpha and thymosin-alpha-1 combination in the treatment of chronic viral hepatitis C. - In: Abstr. Liver diseases: advanced in treatment and prevention. Freiburg, 2003, p.65.

SUMMARY

Effectivity of therapeutical combine program included interferon-alpha and thymosin-alpha1 in treatment of Hepatitis C patient with talassemia
M.Mamedov, R.Tagizadeh

The case report reflected possibility of application combine therapy chronic hepatitis C (CHC) 19 years old patient with genetically confirmed and clinically manifested talassemia.

The patients with confirmed diagnosis of CHC (HCV RNA positive, HCV genotype 2a, ALAT and GGT activities increased) was previously resultless treated with interferon-alpha (monotherapy) for 6 months. It was used combine therapy included: interferon-alpha2a - 6 MIU 3 times weekly 12 weeks, then - 3 MIU - 3 times weekly 36 weeks, thymosin-alpha1 - 1,6 mg twice weekly, 48 weeks and ursodeoxycholic acid 250 mg 3 time daily per os 48 weeks. During monitoring done 52 months it were detected: decreasing activity of ALAT, GGT and viral load (till disappearance of viral RNA in the blood after 4 months of treatment) and increasing life quality.

Thus, clinical and laboratory observation confirmed the high enough effectivity of therapeutical program included interferon-alpha and thymosin-alpha1 in treatment of chronic hepatitis C patient with talassemia.

Роль каталазы и супероксиддисмутазы микроорганизмов при их фагоцитозе макрофагальными клетками

А. И. Курбанов, З. О. Караев

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Известно, что основной механизм обезвреживания поглощенных микроорганизмов фагоцитами осуществляется кислородозависимыми механизмами. При этом фагоциты подвергают поглощенные микроорганизмы киллингу свободными кислородными радикалами, такими, как супероксидный ион - O₂⁻, гидроксильный радикал - OH[·], синглетный кислород - ¹O₂, оксид азота - NO и др., которые, в свою очередь, могут нейтрализоваться антиоксидантной системой микроорганизмов (АСМ), в частности, каталазой и супероксиддисмутазой (СОД). Таким образом микроорганизмы приобретают резистентность и адаптацию к свойственному для фагоцитарных клеток окислительному стрессу, вследствие чего могут выживать внутри фагоцитов, а нередко и в очаге воспаления (3, 6, 9). Вероятно поэтому мутантные по антиоксидантным ферментам штаммы *Shigella flexneri* (5), *Salmonella typhimurium* (4), *Streptococcus agalactiae* (11), *Cryptococcus neoformans* (10), *Candida albicans* (7) более чувствительны к киллингу фагоцитами, чем дикие штаммы этих микроорганизмов. Однако, данные о значении антиоксидантных ферментов у естественных популяций микроорганизмов в фагоцитозе отсутствуют. Целью настоящего исследования являлось изучение роли каталазы и СОД естественных популяций микроорганизмов - *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* в фагоцитозе перитонеальными макрофагами белых мышей *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Использовали одностабильные культуры лабораторных штаммов Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa и Candida albicans, выращенных на соответствующих питательных средах. Внутриклеточные антиоксидантные ферменты микроорганизмов определяли спектрофотометрическим методом после соответствующей дезинтеграции их клеток на ультразвуковом дезинтеграторе. Единицей каталазы считали количество фермента, которое разлагает 1 мкмоль H₂O₂ в мин. (8), а единицей СОД - количество фермента, которое ингибирует восстановление нитросинего тетразолия на 50% в мин. (2). Фагоцитоз микроорганизмов перитонеальными макрофагами белых мышей изучали in vitro 1 в нашей модификации. В экспериментах использовано 40 неинбредных мышей массой 20-25 г в возрасте 2-3 мес. Животных заби-*

вали декапитацией под эфирным наркозом, шкуру смачивали этанолом, проводили надрез кожи в кранио-каудальном направлении, без повреждения перитона. В перитонеальную полость вводили 2-3 мл раствора Хенкса, после чего массировали живот пальцами в течение минуты. Перитонеальную жидкость брали шприцем, центрифугировали, полученные таким образом макрофаги ресуспендировали в растворе Хенкса и подсчитывали в камере Горяева. В эту же суспензию макрофагов добавляли трижды отмытые и заранее опсонизированные микробные клетки в фосфатно-солевом буфере. Рабочая камера для фагоцитоза содержала перитонеальные макрофаги и клетки соответствующих микроорганизмов в соотношении 1:10. Спустя 60 и 120 мин. после взаимодействия макрофагов с микроорганизмами определяли фагоцитарную активность и фагоцитарный показатель. Киллинг микроорганизмов определяли спустя 120 мин. путем количественного высева на соответствующую плотные питательные среды. Микробицидная активность макрофагов при этом оценивалась по степени снижения колониеобразующих клеток (КОЕ) по сравнению с контролем в процентах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой методике с определением Р критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Изученные штаммы микроорганизмов отличались по содержанию внутриклеточных антиоксидантных ферментов. У различных штаммов каждого микроорганизма количество и каталазы, и СОД варьировало в широком диапазоне. После определения содержания каталазы и СОД нами выбраны

Таблица. Штаммы микроорганизмов с максимальным и минимальным содержанием каталазы и супероксиддисмутазы

Штамм №	Содержание ферментов (ед/мг)	
	Каталаза	СОД
<i>S. aureus</i> 3 (мин.)	63,8	10,6
<i>S. aureus</i> 5 (макс.)	166,7	27,8
<i>E. coli</i> 5 (мин.)	5,2	5,9
<i>E. coli</i> 2 (макс.)	14,3	11,4
<i>P. aeruginosa</i> 9 (мин.)	67,3	9,6
<i>P. aeruginosa</i> 2 (макс.)	241,5	28,8
<i>C. albicans</i> 1 (мин.)	18,5	198,4
<i>C. albicans</i> 4 (макс.)	43,5	384,2

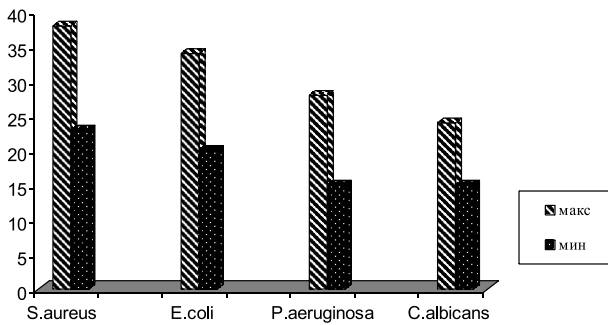


Рис. Киллинг различных штаммов микроорганизмов, отличающихся по содержанию антиоксидантных ферментов макрофагами

По оси ординат - процент снижения количества микробных клеток после взаимодействия с макрофагами

штаммы с максимальным и минимальным содержанием этих ферментов для дальнейшего исследования (Таблица).

Далее нами исследован фагоцитоз этих штаммов микроорганизмов перитонеальными макрофагами мышей. Изучение фагоцитарной активности и фагоцитарного показателя макрофагов по отношению к различным штаммам микроорганизмов, отличающимся содержанием антиоксидантных ферментов, не выявило существенных различий этих показателей. Микробоцидная же активность макрофагов по отношению к штаммам микроорганизмов с максимальным и минимальным содержанием ферментов была разной (Рис.). Так, установлено, что киллинг штамма *S. aureus* с более низким содержанием антиоксидантных ферментов (шт. 3) после взаимодействия с макрофагами составил $38 \pm 4,4\%$, однако киллинг штамма этой же бактерии с более высоким содержанием антиоксидантных ферментов (шт. 5) составил $23,2 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). Киллинг штамма *E.coli* с более низким содержанием антиоксидантных ферментов (шт.5) после взаимодействия с макрофагами составил $34 \pm 2,3\%$, а киллинг штамма этой же бактерии с более высоким содержанием антиоксидантных ферментов (шт. 2) составил $20 \pm 3\%$ ($p < 0,05$). Процент уничтожения штамма *P.aeruginosa* с более низким содержанием антиоксидантных ферментов (шт. 9) после взаимодействия с макрофагами составил $28,6 \pm 3,6\%$, в то время, как штамм этой же бактерии с более высоким содержанием антиоксидантных ферментов (шт. 2) уничтожен на $14,8 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$). Киллинг штамма *C.albicans* с более низким содержанием антиоксидантных ферментов (шт. 1) после взаимодействия с макрофагами составил $24,2 \pm 2,7\%$, в то время как у штамма с более высоким содержанием антиоксидантных ферментов (шт. 4) киллинг клеток гриба составил $14,9 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, штаммы, обладающие максимальным количеством внутриклеточных антиок-

сидантных ферментов, проявляют относительно высокую выживаемость внутри макрофагов, по сравнению со штаммами с минимальным содержанием этих ферментов. Механизм данного явления однозначно можно объяснить антифагоцитарной активностью каталазы и СОД, так как защищая микробные клетки от действия кислородных радикалов внутри фагосом, эти ферменты способствуют более длительному выживанию последних внутри фагоцитов. Таким образом, установлена определенная роль внутриклеточных каталаз и СОД микроорганизмов при фагоцитозе. По вышеуказанному механизму эти ферменты могут играть роль фактора патогенности микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунологические методы - под. ред. Г.Фримеля, пер. с нем., - М., Медицина, 1987; 2. Чевари Ф., Чаба И., Сегей И. Способ определения супероксиддисмутазы. - Лаб. дело, 1985, N.11, с.678-681; 3. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. - Am J Med., 2000, v.109(1), p.33-44; 4. De Groote M.A., Ochsner U.A., Shiloh M.U. et al. Periplasmic superoxide dismutase protects Salmonella from products of phagocyte NADPH-oxidase and nitric oxide synthase. - Proc Natl Acad Sci USA, 1997, v.94(25), p.13997-4001; 5. Franzon V.L, Arondel J., Sansonetti P.J. Contribution of superoxide dismutase and catalase activities to Shigella flexneri pathogenesis. - Infect Immun., 1990, v.58(2), p.529-535; 6. Fridovich I. Superoxide anion radical (O_2^-), superoxide dismutases, and related matters. - JBC Online, 1997, v.272(30), p.18515-18517; 7. Hwang C.-S., Rhie G., Oh J.-H., et al. Copper- and zinc-containing superoxide dismutase (Cu/ZnSOD) is required for the protection of *Candida albicans* against oxidative stresses and the expression of its full virulence. - Microbiology, 2002, v.148(11), p.3705 - 3713; 8. Katalase. Biochemical information. - Germany, 1975, v.2, p.45-47; 9. Knight J.A. Review: Free radicals, antioxidants, and the immune system. - Ann Clin Lab Sci., 2000, v.30(2), p.145-58; 10. Narasipura S.D., Ault J.G., Behr M.J. et al. Characterization of Cu, Zn superoxide dismutases (SOD1) gene knock-out mutant of *Cryptococcus neoformans* var. gattii: role in biology and virulence. - Mol. Microbiol., 2003, v.47(6), p.1681-1694; 11. Poyart C., Pellegrini E., Gaillot O. et al. Contribution of Mn-cofactored superoxide dismutase (SodA) to the virulence of *Streptococcus agalactiae*. - Infect Immun., 2001, v.69(8), p.5098-5106.

SUMMARY

Role of catalase and superoxide dismutase of microorganisms in phagocytosis by macrophages
A.Kurbanov, Z.Karaev

Oxygen mediated mechanisms in phagocytosis destroys microorganisms by free oxygen radicals. Antioxidant system of microorganisms including such ferments as catalase, peroxidases, superoxide dismutase (SOD) can protect microorganisms by neutralizing free radicals, generated by phagocytes.

Presented study is devoted to studying role of catalase and superoxide dismutase some microorganisms - Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa and Candida albicans in phagocytosis by mouse macrophages in vitro. In this study are represented that species containing greater amounts of antioxidant ferments render comparatively high viability inwardly phagocytes. Mechanisms of this phenomenon are discussed.

Поступила 17.09.2005

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

О состоянии зубов древних жителей Азербайджана (по материалам археологических раскопок)

Т. Г. Гусейнова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Многочисленные памятники материальной культуры, обнаруженные на территории Азербайджана свидетельствуют о том, что эта область была заселена человеком с древнейших времен, чему способствовали благоприятные климатические и ландшафтно-географические условия на стыке азиатского и европейского континентов.

Ознакомление с историко-археологической характеристикой районов и погребений древних жителей показывает, что благоприятные условия способствовали появлению человека на территории Азербайджана в глубокой древности, в период палеолита. В этом аспекте, представляет научно-практический интерес "палеопатология", изучающая болезни, существовавшие начиная от самых отдаленных эпох истории человека до сравнительно недавнего времени и занимающая достойное место среди прочих областей естествознания.

Благодаря, данным палеопатологии создается возможность выявления распространенности отдельных болезней человека в прошлом, в различные периоды его существования, в зависимости от роли природных и социально-экономических факторов, составляющих предмет исторической нозогеографии.

Следует отметить, что изучению болезней древних людей уделяется значительное внимание во многих странах мира, поскольку они обогащают медицину, дают возможность провести анализ динамики ряда заболеваний, в том числе зубов и челюстей, являющихся актуальной проблемой современной медицины и естественных наук.

Известно, что из всего костного скелета человека, зубы и челюсти обладают наибольшей устойчивостью и могут сохраняться долго, иногда в течение тысячелетия, десятков и даже сотен тысяч лет.

Зубы, в силу их структуры, наличия 97% неорганических веществ и лишь 3% органических веществ в меньшей степени подвергаются влиянию неблагоприятных факторов внешней среды.

По костным останкам исчезнувших племен и народов имеются возможности установления не только состояния зубов, а также их основного заболевания - кариеса и его осложнений, оставивших след на твердых тканях.

Совершенно очевидно, чтобы предупредить болезни, необходимо знать закономерности их развития, а эти закономерности уходят не только в глубину индивидуальной жизни, но и вглубь веков, в историю развития человечества. В этом аспекте, исследуемый палеопатологический материал представляет несомненный интерес.

Прежде всего, считаем необходимым, осветить читателя об истории той сенсационной находки, которая свидетельствует о проживании древнего человека на территории Азербайджана, отдаленной от нашей эпохи 350 тысяч лет назад.

В первую очередь речь идет о фрагменте нижней челюсти древнейшего человека, в 1968 г. обнаруженного экспедицией Института истории Академии наук в Азыхской пещере ("азыхская" на древнетюркском языке означает "медвежья"), находящейся на территории одноименного селения Нагорно-Карабахской области Азербайджана. Обнаружение этого фрагмента явилось эпохальным открытием.

На территории Азербайджана в ущелье Гурчай ("сухая река"), близ населенного пункта Физули Нагорно-Карабахской области в горной местности, покрытой густыми лесами, в одном из красивейших уголков Азербайджана было выявлено несколько пещер, среди которых самая большая в Закавказье - Азыхская пещера, длиной в 400 м, величиной - 1200 м² и высотой - 20-25 м. Находки Азыхской пещеры, осуществленные в процессе раскопок, относятся к ашельской эпохе каменного и других веков и имеют всемирно важное историческое значение.

На территории Азербайджана обнаружено значительное количество орудий труда первобытного человека, наиболее ранние из которых относятся к эпохе нижнего палеолита - ашельскому времени. Фауна этого периода представ-

лена костями древних диких животных. Значительная часть костей древних животных обычно обнаруживалась раздробленной, что свидетельствовало о том, что первобытный человек, занимавшийся в основном охотой, дробил кости. Определенное место в жизни древнего человека той поры занимало собирание плодов и рыболовство. Люди древнекаменного века обитали в естественных убежищах-пещерах и научились пользоваться огнем. В пещере, среди древнейшей фауны и множественных различной формы орудий труда, преимущественно из камня были выявлены также обломки из стекла, костей, медвежьи и олени черепа. Благоприятные климатические условия этой местности, предметы материальной культуры и костные останки, относящиеся к древнему периоду палеолита, убедительно свидетельствовали о заселении Азыхской пещеры древними жителями, занимающимися охотой, добычей пищи для существования.

Одной из интересных и весьма ценных находок, осуществленных в Азыхской пещере, является фрагмент нижней челюсти неандертальца-азыхантропа (человека из Азыха), жившего в ашельской эпохе каменного века.

По доказанным убеждениям палеонтологов, биологов, археологов и др., фрагмент нижней челюсти, отличавшихся массивностью и утолщенностью тела челюсти был присущ 18-22-летней женщине (азыхантропке) - человеку неандертальского типа.

Исследование фрагмента нижней челюсти в медицинском аспекте позволило также отметить ее массивность, отличавшуюся от челюсти современного человека. Далее, на челюсти прослежены хорошо развитые места и бугры прикрепления жевательных мышц. Наиболее информативной была сохранность на фрагменте нижней челюсти 1 зуба - 3-его моляра с выраженной стираемостью жевательной поверхности, с почти прижизненным перламутрово-блестящим оттенком эмали (рис. 1). Рентгенологическое исследование данного зуба обратило наше внимание на объем пульповой камеры соответствующий по своей широте пульповой камере моляров современного шестилетнего ребенка. Жевательная поверхность сохранившегося на фрагменте челюсти одного из больших коренных зубов (моляра), очевидно третьего была стерта. Несмотря, на то, что это был фрагмент нижней челюсти, но даже на этом отрезке кости ясно прослеживалось еще свободное пространство после оставшегося зуба.

Предметом, проведенных исследований служил также палеопатологический материал - черепа древних жителей Азербайджана, относящихся к периодам: наиболее раннему - X-VIII в.в. до н.э., наиболее позднему - XIV - XVII в.в. н.э. Черепа, являясь ценнейшим источником ис-



Рис. 1. Фрагмент нижней челюсти неандертальца из Азыхской пещеры (женщина 18-22 лет)

тории Азербайджана, были обнаружены в Мингечаурской долине. Они найдены в различных погребениях во время строительства Мингечаурской гидроэлектростанции в зоне затопления одноименного моря (1953 г.). Давность черепов установлена сотрудниками археологических экспедиций Института истории Академии Наук Азербайджана по бытовым и погребальным памятникам, а также культурным горизонтам.

Небезынтересно отметить, что Мингечаурский район Азербайджана представляет собой территорию, богатую природными ресурсами и удобную для заселения. Зона эта была, очевидно, заселена еще в неолитическую эпоху.

Мингечаурские поселения, начиная с первых веков нашей эры, представляли собой относительно крупные населенные пункты, где развивались ремесла, местная и международные торговли.

Очень большое значение в пищевом рационе населения, наряду с продуктами земледелия, скотоводства и охоты имели продукты рыболовства. Основу же скотоводства составляли домашние животные, в составе которых был крупный рогатый скот, но преобладал мелкий рогатый скот, что было связано в то время отгонной формой скотоводства. В числе животных бывших объектов охоты можно назвать дикого кабана, оленя, волка и др.

Исследуемые из Мингечаура черепа в количестве - 228 индивидуумов относятся к различным погребениям, носящим название в зависимости от типа захоронения скелетов и положения костяков:

- грунтовые погребения с сильно скорченными костяками - X-VIII в.в. до н.э.;
- грунтовые погребения с вытянутыми костяками VII-V в.в. до н.э.;
- грунтовые погребения со слабо скорченными костяками - IV-II в.в. до н.э.;
- кувшинные погребения - II в. до н.э. - II в. н.э.;

- срубные погребения II-III в.в. н.э.;
- катакомбные погребения - I-VII в.в. н.э.
- погребения мусульманского типа XIV-XVIII в.в. н.э.

В вышеуказанных погребениях из 228 черепов, мужских было - 134, женских - 94, принадлежавших взрослым особям в возрасте 25-40-55 лет. Возраст индивидуумов определялся в основном по состоянию швов и зубов, а половая принадлежность по морфологическим признакам.

Одним из важных вопросов, представляющих научно-практический интерес является изучение кариеса зубов у древних жителей, что было осуществлено на исследуемых челюстях. Однако, до представления полученных данных, считаем необходимым, привести некоторые разноречивые сведения о частоте кариеса зубов в определенные исторические эпохи. Так, в период неолита в Англии у древних обнаружено 2,9% кариозных зубов, а у черепов эпохи переселенцев и римского времени свыше - 80%. Также у древних австралийцев отмечены очень плохие, пораженные кариесом зубы.

В то же время в Баварии у людей раннего бронзового века были лишь единичные кариозные зубы. О низкой частоте кариеса зубов в неолитический период известно из истории Британии и Франции. Установлено, что человечество только в неолитический период, т.е. в период оседлости познакомилось с кариесом.

В эпоху неолита кариес зубов в Болгарии был частым явлением, однако он все же отличался от современного кариеса. У египетских мумий, относящихся к римскому периоду нашего века, обнаружены кариозные и поломанные зубы.

Есть убедительные данные о том, что в палеопатологическом периоде (в древнем каменном веке) порчи зубов не происходило, и это явление было настолько редким, что до сего времени не обнаружено ни одного черепа с испорченными зубами. Вместе с тем, считают что "зубной кариес также стар, как и само человечество" и обнаруживался на самых ранних черепах, но не часто. Этот факт обосновывается и тем, что даже человек эпохи палеолита не имел иммунитета против кариеса зубов.

Следует отметить, что наиболее древними останками человека, имеющего следы кариеса зубов, является известный череп родезийца из местности Broken Hill в Северной Родезии, у которого из 15 найденных зубов - 10, вне всякого сомнения, были поражены кариесом, т.е. и на этом примере древность кариеса - очевидна.

Представляет интерес древняя динамика кариеса зубов. Если в Швеции, в древние века отмечалось - 8% кариеса зубов, в средние - 19%, ранние новые века - 20%, то в XX в. пораженность достигла - 89%, т.е. за 1500-2000 лет

прослежен резкий рост ухудшения и развитие кариозного поражения зубов. Этот факт рассматривается, как результат изменения быта и условий жизни человечества. Такая же динамика кариеса зубов наблюдалась на черепах древних славов Альпийской местности Блад, относящейся к VII-XI в.в. н.э., взаимосвязанная с бытовыми условиями жизни и питания альпийцев.

В росте кариеса за предыдущий 2000-летний период - исторически небольшой период прогресса цивилизации, важная роль отводится питанию, употреблению рафинированного сахара, белой муки. Установлено также, что резкое нарастание распространенности кариеса на всех континентах взаимосвязано влиянием процесса урбанизации. Свидетельством, этому может быть ситуация с состоянием зубов у жителей острова Тристан-да Кунья, расположенного в Атлантическом океане, являющихся потомками моряков, потерпевших кораблекрушения (англичан, шотландцев, норвежцев, итальянцев и др.), которые в течение многих лет были оторваны от внешнего мира. Однако, после сравнительно частого посещения острова кораблями, доставляющими жителям различные продукты, отмечено значительное увеличение кариозности зубов, что явно было обусловлено изменением режима питания, увеличением углеводистой пищи, сладостей и др.

В настоящее время доказано, что кариес зубов по мере приближения к нашей эпохе охватил большую массу людей, и его развитие достигло более сложные формы, в связи с чем считают что: "кариес - трагедия цивилизации".

В связи со значительным распространением кариеса у современных людей (90-95%), естественно возникает вопрос: был ли кариес у наших предков в Азербайджане, и имелись ли его осложнения? В свете этого, представляет интерес ознакомление с палеоантропологическим материалом, характеризующим динамику кариеса на территории Азербайджана на широком хронологическом уровне. Изучение этих данных позволяет дополнить представления о взаимосвязи кариеса с питанием, которое у древних жителей отличалось от современного. При этом, мы солидарны с мнением исследователей о том, что изучение зубов и челюстей у древних не есть академическая, оторванная от современности работа, как это может показаться на первый взгляд, ибо эти данные могут быть полезными и ценными для изучения актуальной животрепещущей проблемы кариозного поражения зубов.

В связи с тем, что изученные нами черепа древних жителей Азербайджана и интенсивность поражения зубов в разные периоды была различной, то данные представлены для каждого периода отдельно.

Грунтовые погребения с сильно скорченными костяками, датируются X-VIII в.в. до н.э. Скелеты в основном лежали на боку, головой на северо-запад. Погребения раннего периода содержат бронзовые предметы (мечи с двухсторонним лезвием, кинжалы мостовидной формой, узколезвинные ножи и т.д.), сосуды серого и черного цветов. На черепах самого раннего вышеуказанного периода обнаружено поражение кариесом зубов - 4,6%. Надо полагать, что около 3 тысяч лет назад у древних людей, обитавших на территории нынешнего Мингечаура кариес зубов имел место.

Грунтовые погребения с вытянутыми костяками, датированные VII-V в.в. до н.э. Скелеты лежали в вытянутом положении, на спине, головой на северо-запад. Характерным для этих погребений является большое количество изделий из железа, главным образом оружия: мечи, кинжалы и др. предметы.

Из числа имеющихся на челюстях зубов 2% были кариозными.

Грунтовые погребения со слабоскорченными костяками датируются IV-II в.в. до н.э. Скелеты лежали на боку в слабо скорченном положении, преимущественно с железным оружием, стрелами и украшениями из бронзы, лощеной керамикой. В этом периоде у древних были обнаружено 0,96% зубов пораженных кариесом.

Кувшинные погребения были обнаружены на берегах р.Куры, датируются I в.до н.э. - I в. н.э. и II в. до н.э. - II в. н.э. Костяки находились в сильно скорченном положении на боку. Погребальные кувшины были ориентированы с северо-запада (горловиной) на юго-восток (дном). Внутри кувшина и вокруг находились разнообразные сосуды красного цвета, а также орудия, преимущественно из железа и изделия из бронзы.

Из 106 черепов кувшинных погребений ни на одном из них кариес зубов не был обнаружен. Безусловно, отсутствие кариеса в этом периоде не позволяет сделать вывод ввиду малочисленности черепов. Однако, можно предположить, что если кариес в этом периоде и имел место, то весьма редко.

Срубные погребения, датированные II-III в.в. были найдены на левом берегу Куры. Могилы обложены толстыми бревнами арчи, которые соединены друг с другом наподобие сруба. Скелеты лежали в скорченном положении на боку, головой на юго-восток. Наряду с различными предметами в срубах имелись изделия из стекла, серебряные аршакидские и римские монеты. В срубных погребениях на 95 черепах обнаружено около 4,2% кариозных зубов.

Исключительный интерес представляет также культура катакомбных погребений Мингечаура, охватывающая примерно семь веков. Ката-

комбные погребения, датированные I-VII в.в. н.э. представляют собой куполообразные, сводчатые сооружения эллипсоидной или круглой формы, где в различных положениях находилось от 1 до 15 человеческих костяков. Погребальный инвентарь состоял из различных глиняных сосудов, стеклянных изделий, украшений и железного оружия, а также серебряных чаш, аршакидских, римских монет и подвесок печати сасанидского типа.

В VI-VII в.в. феодальные отношения в стране стали укрепляться, развивались производительные силы. В Азербайджане в этот период времени было много городов. Заметное появления кариеса зубов - 6,7% на черепах отмечено в эпоху средневековья (I-VII в.в. н.э.), очевидно связанное с тем, что в период средневековья в Азербайджане возникли элементы городской жизни. В первых веках н.э. мингечаурские поселения представляли собой крупные населенные пункты, которые считались городами, ибо в них кроме развитого земледелия и скотоводства отмечалось развитие ремесел, местной и международной торговли.

Погребения христианского типа были обнаружены в остатках большого разрушенного здания-могильника в пяти помещениях. Захоронения, датируемые VII-IX в.в. н.э. были произведены в деревянных гробах, где скелеты лежали в вытянутом положении головой на запад. Положение костей рук варьирует.

Кариес зубов на черепах данного периода отмечен в пределах 6,7%.

В Мингечауре, в насыпи кургана были обнаружены также мусульманские погребения. Скелеты лежали по мусульманскому обряду, т.е. в вытянутом положении на правом боку, головой на запад, датируемые XIV-XVII в.в. н.э. Относительно на небольшом количестве черепов отмечено - 3% пораженных кариесом зубов.

В целом зубы древних, как у современных людей в количестве 32. Однако, они отличались значительной крепкостью, хорошо сохранились, почти с прижизненным блеском эмали. Для изучения динамики кариеса зубов исследуемые черепа из Мингечаура были подразделены на периоды: до н.э. и после н.э., с тем, чтобы проследить частоту кариеса на протяжении веков.

Исследования показали, что частота кариеса зубов в период X-II в.в. до н.э. составляет 1,9%, а в период II-XVII в.в. н.э. - 6,0%, т.е. отмечен заметный рост кариеса в период н.э.

На основании проведенных исследований выяснилось, что кариес зубов в Азербайджане встречался с древности и в различные эпохи, однако имел незначительное распространение. Однако, надо полагать, что крепкость зубов древних людей и их незначительная поражаемость кариесом в определенной степени объяс-



Рис. 2. Рентгенограмма нижней челюсти. Значительная стертость зубов, следы кистогрануломы у верхушки корня моляра

нима достаточной витаминностью пищи, состоящей из сырых фруктов и овощей, пищи богатой минеральными солями, растительностью, длительным пребыванием на свежем воздухе и состоянием организма в целом. Важны, также такие факторы как, географические условия местности, развитие средств производства, совершенствование техники кулинарной обработки пищи, отражающиеся на развитии кариеса древнего и, особенно, современного человека.

Многочисленные исследования клинического, экспериментального характера убеждают, что в возникновении кариеса зубов по мере приближения к нашей эпохе, среди других факторов одним из основных и ведущих является питание, а именно физические свойства пищевого рациона, влажность, консистенция, твердость пищи, что вызывает рефлекторное усиленное жевание, активное слюноотделение, следовательно, интенсивное кровообращение и обмен веществ во всех звеньях жевательного аппарата, в том числе эмали и дентине, что в свою очередь ведет к устойчивости зубов к кариесу.

Выраженные бугристости и утолщения на челюстях в местах прикрепления жевательных мышц, следует рассматривать как защитные реакции против большой нагрузки на жевательный аппарат древнего человека, что резко отличается от челюсти современного человека, где места прикрепления мышц - в основном гладкие.

Установленное нами, и идентичное мнение многих исследователей подтверждает роль алиментарного фактора в развитии и росте кариеса зубов, что нацеливает обращать особое внимание на указанный фактор при разработке лечебно-профилактических мероприятий для современного населения.

Интересен и тот факт, что зубы древних людей отличались повышенной стертостью, обусловленной, очевидно употреблением жесткой и грубой пищи, требующей усилий со стороны же-

вательного аппарата. Можно считать, что причиной ранней стертости зубов у древних людей является грубая пища, сырое и полусырое мясо, корни различных деревьев и др., при откусывании и прожевывании которой требовалось много усилий и времени.

Конспетенция пищи и ее примитивная кулинарная обработка, использование зубов в качестве орудия производства и средства защиты - все это, несомненно, играло роль в значительной стертости зубов у древних жителей Азербайджана, взаимосвязанной с условиями внешней среды, быта и главным питанием. Стертость зубов была настолько выражена, что достигала пульповой камеры, заполненной твердым дентиноподобным веществом темного цвета. Отложение заместительного дентина в зубах челюстей исследованных черепов можно объяснить как приспособительную реакцию твердых зубных тканей. Если учесть, физиологическую стертость зубов, которая происходит в течение всей жизни у современного человека, то известно, что только к 60-70 годам жизни стертость может достигать полного сечения коронки зубов, однако у древнего человека стертость зубов опережала физиологические сроки.

Особенностью, стертости зубов у древних жителей, обитавших на территории Азербайджана является стертость, имеющая место чаще в области моляров и премоляров, что, очевидно, было взаимосвязано с состоянием прикуса и движениями челюстей. Кроме того, интенсивная стертость зубов, как хроническое механическое раздражение, отражающееся на пульпе, очевидно, приводило к ее гибели, свидетельством чего является периапикальные изменения, рентгенологически представленные в виде следов (полостей) кистогранулом и кист одонтоянного происхождения (рис. 2).

При исследовании зубов в челюстях обнаружены лунки зубов, полностью или частично заполненные костной тканью, что также свидетельствует об удаленных зубах у древних индивидуумов, вследствие какого-либо воспалительного процесса или выбитого в результате травм. Можно предположить, что причиной потери зубов являлся и кариес, однако столь же достоверным может быть утверждение о том, что в указанные древние времена потеря зубов могла быть в результате травмы, а также осложнений у корней зубов из-за их значительной стертости. Следует отметить, что травмы могли возникнуть в трудовых процессах.

Предположение о том, что зубы могли быть потеряны, т.е. выпасть в результате старости мало вероятно, так как древние люди редко доживали до преклонного возраста.

В лунках исследуемых челюстей были обнаружены корни разрушенных зубов, о причинах

которых можно предполагать: стертость, кариес зубов и травмы.

Обращало внимание наличие на челюстях достаточного места после зубов "мудрости", что практически отсутствует у современного человека.

Анализ стертости отдельных групп зубов древних жителей показал уменьшение процесса стертости по мере приближения к нашей эры (в 2,5 раза), что можно аргументировать изменением консистенции и совершенствованием кулинарной обработки пищи, а также уменьшением жевательной нагрузки.

Небезынтересно отметить, что лечение зубов в Азербайджане датируется периодом XVI в., хотя задолго до этого в конце X и начало XI веков представители народной медицины имели некоторые понятия о воспалении зубной мякоти, которую отличали от воспаления корня и лунки. Они применяли такие лечебные средства как сулему, камфору, азотнокислое серебро, царскую водку. Уже в тот период - средневековья, представители рациональной медицины высказывали прогрессивные мысли и рекомендовали прибегать к удалению зубов в крайних случаях.

Таким образом, разновременные материалы, охватывающие хронологически длительные периоды, дают возможность изучать этапы развития и культуры на территории Азербайджана.

Состояние зубов у современных народностей вызывает не только серьезное раздумье над тем, какой личный и экономический вред заключается в этом, но вынуждает одновременно принимать профилактические меры, используя все возможности для эффективного противодействия. Поразительно, быстрое возрастание кариеса в последнее тысячелетие и сравнение

его частоты с древним периодом существования человечества позволяет отметить, что среди других немаловажных факторов, одно из ведущих мест занимает алиментарный фактор.

На современном этапе жизни человечества, болезни зубов с их осложнениями и последствиями являются, наиболее распространенными, поражающими абсолютное большинство населения всего мира. Ни одна часть организма, ни один орган не подвергается такой степени разрушения, как это происходит с зубами, и поэтому ни одна болезнь человеческого организма не может конкурировать с этим процессом, ни по частоте обращаемости, ни по общему количеству страдающих лиц.

Не случайно древнеримский писатель и философ Апулей 1800 лет тому назад говорил: "Человек, если он хоть сколь-нибудь думает о своем здоровье, должен в первую очередь больше чем об остальных частях тела, позаботиться о рте!"

Обобщая, представленный обзор можно отметить, что древним жителям Азербайджана были присущи те же болезни зубов и челюстей, что и современному человеку, однако частота их была весьма незначительной. И главное, сохранившиеся зубы были хорошо развиты, крепкие, цвета слоновой кости с почти прижизненным жемчужным блеском эмали. В этой связи, уместно привести слова великого азербайджанского поэта И.Насими (XIV-XV в.в. н.э.), воспевавшего красоту зубов:

*"Что там в далеке блестит
Жемчужина зубов или
Жемчужин ряд
Из моря извлеченных?"*