

СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 2, 2005 год

Обзоры

- М.К.Мамедов, А.А.Кадырова*
3 К проблеме корректной терминологической трактовки механизмов иммунологически обусловленной резистентности
Т.А.Семененко
11 Гепатит С - иммунологические аспекты

Оригинальные статьи

- М.Г.Алиев*
17 Влияние pH среды и селективных антибиотиков на биоморфологические показатели роста колоний *Helicobacter pylori*
Р.М.Багирова
20 Участие базолатерального ядра амигдалы в регуляции питьевого поведения у кроликов
Э.М.Кулиева, Ф.Ш.Тагиева, Х.Г.Джафарова, М.З.Нифтуллаев
24 Экология и эпидемиология сальмонеллезов
Ф.Н.Гаджиева
27 Роль м-холинолитиков в комплексном лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря

Краткие сообщения

- М.К.Мамедов*
30 Непосредственный результат лечения больной хроническим гепатитом С тимозином-альфа1, использованном в режиме монотерапии
М.З.Дадашов, Т.М.Гусейнов
31 Альфа-1-антитрипсин как экогенетический маркер
Ф.А.Аббасов
33 Влияние ряда факторов на выживаемость при метастазах злокачественной фиброзной гистиоцитомы
А.М.Бабаев
35 Применение физиотенза у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом

История биомедицины

- 37 Болезнь Бехчета

CONTENTS
"BIOMEDICINE" journal
No 2, 2005

Reviews

- M.Mamedov, A.Kadiyova*
3 Concerning to problem of correct terminological interpretation of the immunologically-mediated resistance' mechanisms
T.Semenenko
11 Hepatitis C - immunologic aspects

Original articles

- M.Aliyev*
17 The influence of pH medium and selecting antibiotics on biomorphological indices of growth of *Helicobacter pylori* colonies
R.Bagirova
20 Participation of bazolateral nucleus of amygdala in regulation of drinking behavior at rabbits
E.Quliyeva, Kh.Jafarova, F.Taqiyeva, M.Niphtullayev
24 Ecology and epidemiology of salmonellosis
F.Gadjiyeva
27 The role of m-cholinolitics in complex treatment of neurogenic bladder dysfunction

Brief communications

- M.K.Mamedov*
30 Immediate result of the chronic hepatitis C therapy in patient treated with thymosin-alpha1 used in monotherapy regime
M.Dadashov, T.Guseynov
31 Alpha-1-proteinase inhibitor as ecogenetic marker
F.Abbasov
33 Influence of several factors to survival rate at metastases of malignant fibrotic histiocytoma
A.Babayev
35 Application of physiotens at patients with arterial hypertension combined with metabolic syndrome

History of biomedicine

- 37 Behcet's Disease

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

К проблеме корректной терминологической трактовки механизмов иммунологически обусловленной резистентности

М. К. Мамедов, А. А. Кадырова

Международная Экоэнергетическая Академия,
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Стремительное развитие иммунологии за минувшие 30 лет не только существенно углубило наши представления об иммунной системе (ИС) и особенностях ее функционирования, но и ощутимо расширило иммунологическую терминологию. Однако за это время в силу непродуманной и произвольной интерпретации иммунологических терминов отдельными авторами происходило и постепенное изменение и даже частичное искажение первоначального смыслового содержания нескольких основополагающих дефиниций, используемых для обозначения различных форм иммунологической реактивности. Это привело к появлению полисемантических терминов и основы для их смысловых разночтений, что послужило поводом для терминологических дискуссий и споров и создало ряд трудностей, в том числе, дидактического характера, в процессе преподавания не только микробиологии и иммунологии, но и патологической физиологии.

Эти обстоятельства и побудили нас в данной работе поставить и обсудить ряд терминологических вопросов, ответы на которые могли бы способствовать более корректному использованию соответствующих терминов и приблизить нас к унификации упомянутой выше терминологии.

При этом, чтобы понять причины сложившейся полисемантической используемых ныне иммунологических терминов, мы, в первую очередь, кратко остановимся на процессе формирования терминологического базиса иммунологии и оценим степень адекватности применения ряда важнейших терминов для обозначения различных форм иммунологической реактивности (ИР).

Человек, как и обитающие на Земле тысячи видов млекопитающих, на протяжении всей жизни подвергается неблагоприятному воздействию сотен факторов окружающей среды. Однако, несмотря на это, ему удается противостоять этим воздействиям и существовать как биологический вид сотни тысяч лет.

Лежащие в основе этой способности меха-

низмы должны быть отнесены к категории реактивности, в широком смысле означающей способность организма реагировать на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды и отвечать на внешние воздействия адекватными изменениями жизнедеятельности, и в первую очередь, перестройкой метаболизма, направленными на ослабление негативных последствий таких воздействий и в итоге на выживание организма в новых условиях. Очевидно, что исходя из этого, можно определить реактивность и как способ поддержания гомеостаза (28).

Важнейшими проявлениями реактивности можно считать адаптивность и резистентность.

Адаптивность, будучи одним из проявлений реактивности, обеспечивает организму способность приспосабливаться к изменившимся условиям окружающей среды при условии, когда интенсивность действия на организм внешних факторов не выходит за пределы определенного (физиологического) диапазона их колебаний. Адаптивные изменения жизнедеятельности внешне проявляются в виде происходящих в пределах этого диапазона колебаний соответствующих метаболических показателей в ту или иную сторону от некоей средней величины, соответствующей оптимальному уровню жизнедеятельности в конкретных условиях окружающей среды. Эти изменения считаются физиологическими или естественными, а адаптивность рассматривается как "функция реактивности при нахождении организма в относительно благоприятных для него условиях внешней среды" (29).

О резистентности говорят в ситуациях, когда организм подвергается действию заведомо вредных для него или запредельных по интенсивности (выходящих за пределы физиологического диапазона) факторов внешней среды: для выживания организму приходится не только мобилизовать все существующие резервы адаптивности, но и использовать различные компенсаторные механизмы (6). Иначе говоря, резистент-

ность - это способность организма в определенных пределах и на протяжении определенного промежутка времени противостоять вредным воздействиям внешних факторов и вопреки их действию устойчиво сохранять основные показатели жизнедеятельности. В отличие от адаптивности, реализуемой в основном за счет механизмов регуляции более динамичного метаболического гомеостаза, резистентность обеспечивается не только адаптационно-физиологическими, но и компенсаторными механизмами поддержания более консервативного структурного гомеостаза (СГ). Значит, резистентность можно рассматривать как функцию реактивности в условиях действия на организм патогенных факторов внешней среды (18).

Строго говоря, резистентность не является универсальной категорией и приобретает реальный смысл только при соотношении ее с конкретными потенциально патогенными факторами, воздействующими на организм (резистентность к высокой или низкой температурам, к ионизирующему излучению, к тем или иным токсическим веществам и т.д.). С другой стороны, когда речь идет об известном патогенном влиянии на организм, категория резистентности обретает отчетливый количественный характер - именно с ее помощью удастся оценить степень устойчивости организма к этому патогенному фактору (8, 37).

Термин "резистентность" в теоретической и, особенно, в клинической медицине чаще всего используется для обозначения способности организма противостоять патогенному действию инфекционных агентов и канцерогенных факторов, которое приводит к развитию инфекционных заболеваний (ИЗ) и злокачественных опухолей (ЗО), лежащих в основе онкологических заболеваний (3, 41).

Исторически сложилось так, что долгое время резистентность к ИЗ отождествлялась с иммунитетом, который однозначно трактовался как невосприимчивость к ранее перенесенным ИЗ. Появление первых вакцин в конце XIX в. показало, что иммунитет может быть создан искусственно путем иммунизации (вакцинации), и такой иммунитет называли искусственным. Появление же антитоксических сывороток привело к разделению понятия "иммунизация" на "активную" (вакцинацию) и "пассивную" (введение сывороток, содержащих "готовые" антитела), а категории "искусственный иммунитет" - на "активный" и "пассивный". При этом иммунитет, формирующийся после перенесения ИЗ в естественных условиях, стали называть "естественным".

Одновременно, в период формирования концепции "антигенов и антител" складывалось и представление о том, что в обеспечение резистентности к ИЗ определенный вклад вносят некие

защитные механизмы, не связанные с предшествующим контактом организма с данным возбудителем. Тогда эти механизмы связывали с фагоцитозом и рассматривали их как особую форму иммунитета. Эти представления, особенно после присуждения Нобелевской премии П.Эрлиху и И.И.Мечникову, сложились в концепцию о существовании двух форм иммунитета: гуморального, связанного с выработкой специфических антител и потому считающегося специфическим, и клеточного, реализация которого носит неспецифический характер. Данная концепция, оставшаяся господствующей несколько десятилетий, отразилась и на терминологии - наряду с термином "специфический иммунитет" в литературе появился и термин "неспецифический иммунитет", под которым понимали совокупность иммунологически обусловленных, но не связанных с какой-либо иммунизацией механизмов, формирующих первую линию "обороны" от широкого спектра возбудителей ИЗ, преодолимую лишь теми из них, которые отличаются высокой инвазивностью и вирулентностью (19).

Несмотря на то, что выделение категории "неспецифический иммунитет" формально противопоставляло его "специфическому иммунитету", на протяжении многих лет не прекращались попытки связать их между собой воедино (классическим примером этому может послужить изучение феномена опсонизации фагоцитов иммунными сыворотками). Однако изучение фагоцитоза и фагоцитов показало, что их защитное действие не имеет прямой связи с антителами, а значит - и с антигенами, и направлено на широкий спектр возбудителей ИЗ.

И наконец, расширение смыслового содержания категории "иммунитет" произошло за счет появления в литературе терминов "врожденный иммунитет" и "видовой иммунитет". Под первым из них понимали естественную врожденную невосприимчивость определенных биологических видов к тем или иным ИЗ (к примеру, невосприимчивость мышей к вирусу гепатита В), а второй трактовали как невосприимчивость новорожденных детей к определенным ИЗ, обусловленную "передачей" плоду от матери "готовых" протективных антител (32).

Справедливости ради надо отметить, что еще в первой четверти прошлого столетия неоднократно высказывалось мнение о целесообразности использования термина "неспецифическая резистентность" вместо термина "неспецифический иммунитет", что нашло выражение на страницах ряда изданных в то время учебников и руководств (8, 9).

Уже к середине XX в сложилось четкое представление о том, что способность организма противостоять ИЗ обеспечивается за счет 2 типов устойчивости. Первый из них обеспечивает

устойчивость в отношении только конкретных ИЗ и приобретает организм лишь благодаря появлению специфических антител после первичного контакта с антигенами их возбудителей, происходящим как в естественных условиях, так и в результате вакцинации или введения сывороток. Второй тип отличается врожденным (естественным) характером и, не будучи связан с наличием специфических антител и соответственно с предшествующим контактом организма с возбудителями ИЗ, реализуется по отношению ко всем инфекционным агентам.

В тот период отдельные авторы предлагали, ассоциируя оба типа резистентности с иммунитетом, выделить две формы иммунологической резистентности: специфическую, связанную с антителами, и неспецифическую, не имеющую связи с антителами. Однако эти термины в литературе не прижились, и в изданной позднее, в середине XX века научно-учебной литературе за ними закрепились другие опознавательные термины. Так, многие авторы для обозначения устойчивости к ИЗ, не связанной с иммунизацией, наряду с не совсем ясным по смысловому содержанию термином "неспецифическая резистентность", все чаще стали использовать термин "естественная резистентность" (ЕР), поскольку она по своей природе является врожденной, т.е. "конституциональной". Иногда даже использовалась форма, включающая два препозитива - "неспецифическая ЕР" (10, 11, 12).

Вместе с тем, во многих русскоязычных руководствах того времени указывалось на принципиальные отличия естественной резистентности как от "видового иммунитета" (сегодня известно, что на самом деле он может быть обусловлен механизмами, не имеющими прямого отношения к иммунной системе (ИС), например, отсутствием на клетках этих животных адекватных вирусных рецепторов) и "врожденного иммунитета", так и от "естественного иммунитета", который в отличие от "искусственного иммунитета" формировался после перенесения ИЗ в естественных условиях. При этом высказывались рекомендации отказаться от использования некорректного в данном контексте термина "видовой иммунитет" и термина "иммунитет" в сочетании с препозитивом "специфический", хотя это словосочетание можно встретить и в литературе, изданной даже в 70-е гг. прошлого века (4, 17).

Раскрытию истинных механизмов ЕР во многом способствовало доказательство того, что центральной клеткой системы иммунитета является лимфоцит, отвечающий за распознавание антигенов и индукцию синтеза антител. К этому моменту уже был открыт интерферон, противовирусное действие которого не имело видимой связи с выработкой антител. Было выяснено, что продукция антител и фагоцитоз разобщены меж-

ду собой, хотя некоторые из фагоцитирующих клеток (макрофаги) принимают участие в презентации антигенов лимфоцитам. Эти и ряд других открытий укрепили складывающееся мнение о существовании ЕР к ИЗ, не связанной с лимфоцитом, и привели к постепенному вытеснению из литературы термина "неспецифический иммунитет" и появлению близкой к современной трактовки гуморального и клеточного иммунитета (5, 25, 31, 33, 34).

И, наконец, надо отметить, что интенсивное развитие неинфекционной иммунологии и, в первую очередь, иммунологии ЗО привело к идентификации в середине 70-х гг. XX в. особой популяции лимфоцитов - естественных киллерных клеток (ЕКК), способных распознавать и разрушать опухолевые клетки вне зависимости от, так называемых, опухоль-специфических антигенов (вскоре ЕКК были признаны основными эффекторными клетками "естественной противоопухолевой резистентности"). Открытие ЕКК стало одним из существенных подтверждений обоснованности гипотезы Ф.Бернета об основной роли ИС - осуществление "иммунологического надзора" (27).

Это вывело ЕР за границы прежних представлений о резистентности к ИЗ. Выяснение тесной функциональной связи ЕКК и интерферонов подвело исследователей к концепции о двухкомпонентном характере устойчивости организма и к опухолевому росту. Стало ясно, что она обеспечивается как "противоопухолевым иммунитетом", который формируется лишь после появления в организме ЗО и направлен только против данной ЗО, так и "противоопухолевой резистентностью" в форме врожденной способности организма противостоять опухолевому росту вообще (3, 13).

Эти данные привели к формированию представления о том, что ЕР имеет самостоятельное и не менее важное, чем приобретенный иммунитет (особенно при ЗО) защитное значение для организма. Паралельно завершилось постулирование концепции о природе механизмов ЕР - было установлено, что в ее основе лежит комплекс антиген-независимых механизмов распознавания и элиминации проникших в организм возбудителей ИЗ и возникших в нем ОК.

С другой стороны, развитие медико-биологических наук привело к осознанию того, что смысловое содержание ЕР существенно шире и не ограничивается защитной ролью ИС, поскольку было установлено, что в защите организма от ИЗ (прежде всего, вирусной этиологии) и, особенно, от ЗО непосредственно участвуют и филогенетически более "старые" молекулярно-генетические механизмы, отвечающие за стабильность клеточного генома, в том числе за регуляцию клеточного деления, пролиферации и

дифференцировки клеток, а также их генетически запрограммированную гибель (апоптоз). Эти механизмы, конечной целью функционирования которых является обеспечение СГ, хотя не имеют прямой связи с ИС, однако играют решающую роль в обеспечении ЕР организма к опухолевому росту и, частично, к патогенным вирусам. При этом возбудители ИЗ и клетки ЗО выступают как "нарушители" СГ, изменяющие гено- и фенотипическую гомогенность клеточных популяций организма (1).

Из этого вытекал формально-логический вывод о том, что ЕР к ИЗ и ЗО непосредственно связана как с ИС, так и с другими механизмами поддержания СГ. Поэтому отождествление ЕР и комплекса защитных механизмов иммунологической природы было признано недостаточно обоснованным. Более того, было высказано мнение о целесообразности условного выделения двух типов ЕР: 1) ЕР, не связанную с деятельностью ИС и реализуемую молекулярными механизмами контроля за стабильностью клеточного генома, и 2) ЕР, связанную с функционированием клеточных и гуморальных факторов ИС.

Разумеется, что при таком подходе значение этих типов ЕР окажется не равноценным: если первый ее тип играет важнейшую роль в обеспечении устойчивости организма к ЗО, предотвращая их возникновение и определенную роль в устойчивости к вирусным инфекциям, то второй тип всецело определяет резистентность организма к ИЗ вообще, независимо от их этиологии, и резистентность организма к уже возникшим в нем ЗО. При этом ясно, что ИС все же играет важную роль в защите организма как от инфекций, так и от ЗО.

Именно поэтому ЕР, так или иначе связанную с деятельностью факторов ИС, можно с достаточными на то основаниями считать иммунологически опосредованной и называть ее "иммунологически обусловленной ЕР" (ИО-ЕР). Данная, весьма близкая к нашей собственной, позиция предопределяет необходимость привести ниже некоторые положения, отражающие современные взгляды на природу ИО-ЕР (22, 23).

ИС является одной из важнейших систем организма человека и теплокровных животных, обеспечивающая поддержание СГ и генетической индивидуальности (35, 36). Значение этой функции ИС, нередко именуемой "иммунобиологическим надзором", демонстрирует известное высказывание академика Р.В.Петрова: "наследственность охраняет биологическую индивидуальность в нисходящем ряду поколений, а иммунитет охраняет ее на протяжении всей жизни" (30).

ИС обладает уникальной способностью распознавать появившиеся в организме не свойственные для него биологические объекты (non-self) и формировать реакции, "адресно"

направленные на дезинтеграцию этих объектов до молекулярных структур, не обладающих такой чужеродностью, и/или на их элиминацию из организма. Способность ИС реагировать на изменения СГ и упорядоченно формировать направленные на его восстановление защитные реакции в широком смысле именуется "иммунологической реактивностью" (ИР).

Осуществляемая ИС функция иммунологического надзора реализуется благодаря ее способности последовательно (или одновременно) выполнять две важнейшие функции: рецептивно-рекогнитивную и эффекторно-защитную.

В основе рецептивно-рекогнитивной функции лежит распознавание "нарушителей" СГ, в частности - не свойственных для данного организма чужеродных клеток и собственных клеток с изменившимся фенотипом. ИС располагает двумя механизмами распознавания таких "нарушителей", которые отличаются друг от друга лишь по уровню специфичности распознавания. Первый, эволюционно более древний механизм, обеспечивает распознавание супрамолекулярных мембранных структур клеток, чуждых для всех организмов, принадлежащих к конкретному биологическому виду (видовая чужеродность), а в основе второго, филогенетически более молодого, механизма лежит распознавание конкретных белковых молекул (или даже их отдельных фрагментов), не свойственных лишь для данного организма (индивидуальная чужеродность) (26). А поскольку само понятие "специфичности" все еще остается весьма условным по содержанию, надо признать, что упомянутые механизмы распознавания "чужеродных" объектов отличаются лишь количественно.

Учитывая, что белковые молекулы, будучи продуктами экспрессии определенных генов, несут на себе признаки генетической чужеродности и выступают в качестве антигенов, второй механизм называется "антиген-зависимым (АГ-З) распознаванием", тогда как первый механизм, в противоположность ему, именуют "антиген-независимым" (АГ-НЗ) (39).

Эффекторная функция, лежащая в основе защитного действия ИС, состоит в ее способности формировать защитные по характеру реакции, направленные на деструкцию "чужеродных" биологических объектов (клеток) и дезинтеграцию чуждых для организма макромолекул и/или их элиминацию из организма, и в итоге - на восстановление нарушенного СГ. При этом эффекторная функция ИС, так же как и ее рекогнитивная функция, осуществляется посредством двух связанных между собой механизмов (20).

Первый из них реализуется благодаря тому, что ИС изначально обладает способностью формировать ряд стандартных реакций, в ос-

новном клеточного типа, направленных на защиту СГ от объектов, чужеродность которых проявляется на уровне видовой специфичности. Данный механизм, отличающийся быстрым реагированием, "включается" механизмом АГ-НЗ распознавания, а защитные реакции формируются, как правило, теми же клетками, которые выполняют рекогнитивную функцию. Именно данный механизм, отличающийся менее высоким уровнем специфичности распознавания, но более широким спектром потенциальных "мишеней", формирует "неспецифическую резистентность" или указанную выше ИО-ЕР, которая лежит в основе первой линии "обороны" от ИЗ и ЗО.

Второй механизм реализуется в два разоб- щенных в пространстве и во времени этапа. На первом этапе специализированные клетки ИС, обеспечивающие АГ-З распознавание "нарушителей" СГ, "включают" в других клетках ИС направленный (инструктивный) синтез особых белковых молекул - антител. Последние селек- тивно "маркируют" проникшие в организм или образовавшиеся в нем антигены и индуцируют развитие защитных реакций, отличающихся уз- конаправленным характером по отношению только к этим, "промаркированным" антителами антигенам, и соответственно - к их носителям. Ясно, что данный механизм, отличающийся отсроченным характером реагирования, тесно связан с механизмом АГ-З распознавания, хотя при его реализации рекогнитивная и эффек- торная функции выполняются различными клетка- ми ИС. Этот, являющийся "адаптивным" или "инду- цибельным" и отличающийся более высоким уровнем специфичности распознавания (не ви- довой, а индивидуальной) механизм, по сущест- ву, соответствует категории "приобретенный им- мунитет" или даже - "иммунитет, как таковой".

Изложенное демонстрирует, что обеспече- ние защитных функций, выполняемых ИС, дости- гается за счет функционирования двух линий "обороны", отличающихся как по организацион- ному уровню специфичности распознавания чу- жеродных объектов, так и по характеру и на- правленности формируемых эффекторных ре- акций. Поскольку функционирование каждого из этих механизмов реализуется, в первую очередь, на основе соответствующего уровня специфичности распознавания, их сегрегируют друг от друга, обозначая их как АГ-НЗ и АГ-З механизмы функционирования ИС.

Таким образом, "суммарная" иммунологи- чески опосредованная устойчивость организма к возбудителям ИЗ и действию канцерогенных факторов (а в последующем - к опухолевым клет- кам, если таковые все же появились в организ- ме) обеспечивается совместным функцио- нированием как АГ-НЗ, так и АГ-З механизмов иммунологической защиты, действие которых в

итоге проявляется в форме упомянутой выше резистентности. Иначе говоря, эффективность противостояния организма к ИЗ и ЗО является интегральной категорией, складывающейся из указанных двух компонентов.

Известно, что функционирование ИО-ЕР и течение лежащих в ее основе АГ-НЗ реакций характеризуется рядом особенностей, отлича- ющих их от АГ-З (по сути, иммунологических) реакций.

Защитные реакции ИО-ЕР отличаются низкой специфичностью и не являются селективными - они направлены против всех биологических агентов, потенциально способных нарушить СГ организма, а их интенсивность не зависит от их природы и особенностей структурной органи- зации этих биоагентов. Таковыми могут быть простейшие организмы (одноклеточные парази- ты, бактерии, опухолевые клетки) или крупные самовоспроизводящиеся макромолекулы (вирусы и их нуклеиновые кислоты).

Способность формировать защитные реак- ции ИО-ЕР приобретена в ходе эволюционного процесса и является врожденным биологичес- ким свойством организма позвоночных животных и человека, передающимся по наследству. В це- лом способность формировать иммунологичес- кие реакции также развилась в ходе эволюции, однако способность формировать такие реак- ции, специфически направленные против конк- ретных биопатогенов, по наследству не передается, а обретается в процессе онтогенеза и только после первичного непосредственного контакта органи- зма с конкретным биопатогеном.

Развитие всех защитных рецептивно-эффе- торных реакций ИО-ЕР происходит вне зависи- мости от наличия или отсутствия на поверхности (или в составе) упомянутых биоагентов каких-ли- бо антигенов, в то время, как развитие иммуно- логических реакций всегда ассоциируется с функционированием иммуноцитов, сенсibili- зированных к конкретным антигенам. Соответ- ственно, в реакциях ИО-ЕР антитела не участвуют, тогда как все иммунологические реакции протека- ют только с обязательным участием антител.

В процессе развития защитных реакций ИО- ЕР участвующие в них клетки одновременно вы- полняют как сенсорно-рекогнитивную, так и эф- фекторную функции, в то время, как иммуноциты, ответственные за антиген-зависимое распозна- вание, и эффекторные иммуноциты, непосред- ственно формирующие антитело-опосредован- ные иммунные реакции, разобщены между со- бой как в пространстве, так и во времени.

Включение защитных реакций ИО-ЕР проис- ходит вне зависимости от количества проникших в организм потенциальных "нарушителей" СГ, тог- да как для включения достаточно интенсивных по защитному эффекту иммунологических реакций

необходимо присутствие в организме какого-то минимального (порогового) количества конкретного антигена.

Включение защитных реакций ИО-ЕР происходит немедленно, сразу после первого контакта организма с биопатогеном - благодаря этому ЕР отличается постоянной готовностью к немедленному развитию защитных реакций. Формирование же эффективных защитных иммунологических реакций требует определенного временного интервала ("латентного периода"), необходимого для сенсibilизации организма к определенному антигену и выработки соответствующих антител и в последующем для инициации активности протективных факторов ИС - поэтому защитные иммунологические реакции начинают развиваться лишь спустя несколько суток.

Для функционирования ИО-ЕР не характерен феномен "памяти", и интенсивность развития ее защитных реакций при повторных контактах с биопатогеном не отличается от таковой при первом контакте с ним. Напротив, основой иммунологических реакций является феномен "иммунологической памяти": вторичный (и все последующие) иммунологические реакции, формируемые в ответ на один и тот же антиген (вторичный иммунный ответ), как правило, более интенсивны и более быстры по сравнению с теми же реакциями, формируемыми при первичном контакте с этим же антигеном (первичный иммунный ответ).

Реакции ИО-ЕР носят только защитный характер и всегда полезны для организма, в то время, как иммунологические реакции в определенных случаях могут приобретать вредный для организма характер (при аллергии и других иммунопатологических процессах).

Если основными участниками реакций ИО-ЕР являются полиморфонуклеарные клетки (в основном, нейтрофилы), макрофаги, ЕКК и интерфероны, то участниками иммунологических реакций являются лимфоциты и антитела. Только макрофаги играют важную роль в формировании как тех, так и других реакций (15, 40).

Наличие упомянутых выше особенностей послужило формальным основанием для противопоставления его АГ-3 механизму и даже для появления мнения о целесообразности полного выведения категории ЕР за пределы иммунологии вообще. Это нашло выражение в том, что для обозначения базирующейся на его основе ЕР в монографической и даже учебной литературе стали все чаще появляться термины "конституциональный иммунитет" и заимствованные из англоязычных источников и изменившие свою первоначальную смысловую нагрузку терминологические формы "врожденный (innate) иммунитет", "наследственный иммунитет", "естественный иммунитет" и даже такой термин, как "неспецифи-

ческий иммунитет", а в качестве антонимов к ним - словосочетание "приобретенный" или "адаптивный иммунитет" (5, 16, 48, 50).

В подобной ситуации закономерно возникает, по меньшей мере, два важных вопроса: относится ли ИО-ЕР к иммунитету? и можно ли рассматривать ИО-ЕР как некую разновидность иммунитета? (44, 47, 49)

Формулируя ответ на первый вопрос, уместно заметить, что отрицание иммунологической природы этого механизма фактически выводит за пределы ИС не только макрофаги и ЕКК, но и интерфероны (16). Между тем, если даже исходить только из сформулированного в одном из последних учебников иммунологии (42) тезиса о том, что иммунитетом можно называть "только и исключительно те защитные процессы, которые реализуются с участием лимфоцитов", то выведение из числа клеток ИС ЕКК, являющихся одной из субпопуляций именно лимфоцитов, или макрофагов (МФ) - важнейших антиген-презентирующих клеток, играющих центральную роль в цитокиновой регуляции, едва ли можно признать достаточно обоснованным (38, 40, 21).

И МФ, и ЕКК, и даже нейтрофилы, будучи непосредственными участниками формирования защитных реакций как АГ-3, так и АГ-НЗ типа, подчиняются, как и лимфоциты, регулируемому действию цитокинов (2, 14). Очевидно, что даже этих фактов достаточно, чтобы признать право этих клеток считаться иммунными и не рассматриваться изолированно от ИС. Сказанное в равной степени относится и к интерферонам, которые, с одной стороны - обладают способностью тормозить репродукцию вирусов и пролиферацию опухолевых клеток, а с другой стороны - в качестве особых цитокинов выполняют в отношении иммунных клеток важные регуляторно-коммуникативные функции (22).

Очевидно, что представленные выше рассуждения позволили бы дать утвердительный ответ на первый вопрос, однако ранее упоминавшиеся различия между ИО-ЕР и иммунитетом не позволяют считать такой ответ однозначным. И в первую очередь потому, что, если системно-функциональная обособленность и самостоятельность ИС в целом может считаться доказанной, то морфо-функциональная организация системы, обеспечивающей ИО-ЕР, все еще нуждается в изучении (7).

Вместе с тем, очевидно, что только функциональное единство иммунологически обусловленной, но неспецифической по направленности ИО-ЕР и собственно (приобретенного) иммунитета способно исчерпать все содержание такой обширной по содержанию категории, как ИР. Вероятно, поэтому наиболее обоснованной была бы позиция, рассматривающая ЕР и приобретенный иммунитет как две самостоя-

тельные функции ИС, выполняемые на единой основе тесно связанными между собой клеточными и гуморальными факторами ИС. Иначе говоря, согласно этой точке зрения, оба упомянутых защитных механизма, независимо от особенностей выполняемых функций, по природе являются иммунологическими, а указанные различия между ними не отражают существования какого-либо функционального антагонизма между ИО-ЕР и иммунитетом, которые, к тому же, преследуют одну и ту же цель - обеспечение СГ (43).

Поэтому, если антиген-зависимые механизмы сегодня однозначно расцениваются как иммунологические, то АГ-НЗ механизмы, в основе которых также лежит адекватное функционирование гистогенетически связанных с иммунными клетками, должны быть, по крайней мере, признаны иммуноопосредованными (24, 45).

Более того, надо подчеркнуть, что между этими механизмами существует тесная и преемственная связь. Такая связь, прежде всего, предопределяется морфофункциональным единством ИС и принадлежностью к ней не только всех клеток, вовлеченных в АГ-З реакции, но и клеток, обеспечивающих реализацию АГ-НЗ защитного механизма. Благодаря способности факторов ЕР распознавать присутствие в организме даже единичных чужеродных объектов и немедленно включать защитные механизмы, организм не остается без защиты на протяжении того "латентного" периода, который необходим ИС для формирования достаточно интенсивных защитных реакций.

Функционирование ИО-ЕР и иммунитета имеет преемственный характер и потому "включение" в систему защиты организма "чисто" иммунологических механизмов вовсе не означает утрату на этом этапе защитной роли ИО-ЕР, которая продолжает вносить свою, порой весьма важную, лепту в "оборону" организма от возбудителей ИЗ и ЗО.

Из сказанного вытекает, что противопоставление ЕР и иммунитета можно признать обоснованным лишь формально и лишь в дидактических целях. К этому можно добавить и то, что и ЕР, и иммунитет до сих пор систематически рассматриваются в курсе иммунологии и детально описываются, прежде всего, в монографической литературе по иммунологии.

Однако, сказанное выше не позволяет четко очертить границы ЕР и определить ее место в таком семантическом "поле" как ИР, тем более, что попытки отдельных авторов выделить два ее типа (специфическую и неспецифическую ИР) были признаны неудачными. Так, еще в 1982 г. Р.В.Петров высказал мысль о том, что механизмы защиты организма с участием неспецифических факторов не должны называться неспецифической ИР, так как никакого специального реагирования

при этом не происходит, а большинство этих факторов лишь выполняет свою защитную функцию без какого-либо специфического реагирования.

Трудности однозначного определения места ЕР привели к тому, что сегодня комплекс АГ-НЗ защитных механизмов во многих учебных изданиях по иммунологии и патологической физиологии рассматривается вместе с воспалением под весьма неопределенными по содержанию рубриками "факторы неспецифической защиты" или "факторы предиммунного (или доиммунного) ответа".

Наряду с этим, ИО-ЕР все чаще именуют уже упоминавшимися двухкомпонентными терминами, включающими постпозитив "иммунитет" (естественный, врожденный и т.д.), что вносит в смысловое содержание этих терминов изначально ошибочную трактовку, поскольку, как мы уже подчеркивали, ИО-ЕР по своей природе, строго говоря, иммунитетом не является, так как для нее не характерен ряд типичных для иммунитета особенностей. Поэтому применение части таких терминов вызывает вполне понятные возражения, поскольку они искажают изначальное смысловое содержание категории "иммунитет", как такового. При этом, если такие возражения весьма категоричны в отношении словосочетаний "врожденный иммунитет" и "естественный иммунитет" (что, как мы уже отмечали, соответствует уже "занятой" семантической ячейке), то использование с этой целью терминов "конституциональный иммунитет" и "наследственный иммунитет" считается относительно более приемлемым, но лишь при наличии определенных оговорок.

Комментируя правомочность использования таких терминологических форм, нельзя не отметить, что лежащий в основе ИО-ЕР АГ-НЗ механизм, будучи конститутивным по природе, по смыслу существенно ближе к категории "резистентность". В этом можно убедиться, если вернуться к приведенной выше дефиниции резистентности - она предопределяет способность организма эффективно противостоять патогенному воздействию, имеющуюся уже в момент этого воздействия, т.е. без какой-либо предварительной адаптации к нему. Поскольку в данном случае речь идет о резистентности, обусловленной действием факторов, имеющих отношение к ИС, по своей природе она является иммунологической или, по меньшей мере, иммунологически обусловленной. При этом, будучи антиген-независимой, она может называться "неспецифической".

Категория же "иммунитет", в основе формирования которого лежит "иммунизация" - своеобразный процесс "ознакомления" ИС с определенными антигенами, по своей сущности ближе к категории "адаптивность", так как АГ-З механизм защиты, направленно (и не сразу)

формируя защитный иммунный ответ, обеспечивает организму возможность постепенно приспособиться к патогенному действию биологических агентов.

И наконец, резюмируя представленные выше факты и соображения, мы полагаем, что сущность иммунологически неспецифической (на индивидуальном уровне) защиты организма от ИЗ и ЗО, обеспечиваемой функционированием клеточных и гуморальных факторов, большинство из которых имеет прямое и непосредственное отношение к ИС, наиболее точно отражается смысловым содержанием терминологического словосочетания "неспецифическая иммунологически обусловленная резистентность" или его более краткого варианта - "неспецифическая иммунологическая резистентность" (НИР).

Приняв этот термин за основу, можно ситуационно использовать и такие производные от него терминологические формы, как "противоинфекционная НИР" (или "противоинфекционная резистентность") и "противоопухолевая НИР" ("противоопухолевая резистентность").

В этом случае более специфичная по направленности защита организма от ИЗ и ЗО может быть названа "приобретенным иммунитетом" или проще "иммунитетом" - термином, сохраняющим свое первоначальное значение, но в то же время обретающим отпечаток современной его интерпретации. Соответственно, становится возможным и ситуационное использование терминов "противоинфекционный иммунитет" и "противоопухолевый иммунитет".

В заключение необходимо еще раз отметить, что, приняв во внимание изложенные выше рассуждения и стараясь оставаться на позициях классической иммунологии, мы полагаем, что во избежание разночтений и семантической путаницы для обозначения указанных двух компонентов ИР приемлемым является использование наиболее четких по смысловому содержанию терминов: "неспецифическая иммунологически обусловленная (или иммунологическая) резистентность" и "приобретенный иммунитет" (или иммунитет, как таковой).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А.А., Абилов З.К. Молекулярные механизмы защиты генома. Баку: Элм, 1999, с. 258; 2. Бережная Н.М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. Киев, 1988; 3. Билынский Б.Т., Володько Н.А., Шпарык Я.В. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. Киев: Наукова думка, 1991; 4. Бойд У. Основы иммунологии. М., 1969; 5. Бургасов П.Н. Антимикробный конституциональный иммунитет. М.: Медицина, 1985, 190 с.; 6. Внутренняя среда организма и механизмы защиты клеточного гомеостаза. - В кн.: Основы физиологии человека. Под ред. Б.И.Ткаченко. М.: Литера, 1998, т.1. с.78-85; 7. Воронин Е.С., Петров А.М., Серых М.М., Девришов Д.А. Иммунология. М.: Колос-пресс, 2002, 407 с.; 8. Выгодчиков Г.В. О некоторых дискуссионных вопросах в учении об иммунитете. - Журн. микробиол., 1925, N.1, с.5-14; 9. Гамалея Н.Ф. Основы иммунологии. М.-Л., 1928; 10. Здордовский П.Ф. Проблема реактивности в учении об

- инфекции и иммунитете. М., 1950; 11. Зильбер Л.А. Основы иммунитета. М.: Медгиз, 1948; 12. Зильбер Л.А. Основы иммунологии. М.: Медгиз, 1958; 13. Дейчман Г.И. Роль естественной резистентности в реакции организма на возникновение, рост и метастазирование опухоли. - В кн.: Итоги науки техники. Серия: Онкология, т.13.М.: ВИНТИ, 1984, с.46-97; 14. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН, 2001; 15. Долгушин И.И., Карпова М.И., Долгушина А.И. Участие нейтрофилов в регуляции локальных реакций воспаления и иммунитета. - Аллергология и иммунология, 2004, N.1, с.12; 16. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996; 17. Жуков-Вережников Н.Н., Трибулев Г.П. Определенные иммунологии, формы и виды иммунитета. - В кн.: Основы иммунологии. М.: Медицина, 1964, с.15-35; 18. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. С.-Пб.: Элби-СПб, 1999; 19. Игнатъева Г.А. Краткий очерк истории иммунологии. - Патол. физиология и эксперим. терапия, 2002, N.3, с.32-38; 20. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. Возможности управления. М.: Время, 2002; 21. Исаков Д.С. Презентация антигенов. С.-Пб.-В.Новгород: ГУНИЭМ РАМН, 2001, 90 с.; 22. Кадырова А.А. Иммунная система: два механизма и одна цель. - Биомедицина, 2003, N.3, с.12-16; 23. Кадырова А.А. Иммунологически обусловленная естественная резистентность и подходы к ее оценке. - Биомедицина, 2003, N.4, с.3-10; 24. Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. и др. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2002, 650 с.; 25. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гомеостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989, 320 с.; 26. Ляшенко В.А. Распознавание "своего" как необходимая функция иммунной системы - Мед. иммунология, 2004, N.3-4, с.171-176; 27. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма - Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.9-15; 28. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе.- Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.129-138; 29. Патологическая физиология. Под ред. Н.Н.Зайко, Ю.В.Быца. Киев: Вишья школа, 1996; 30. Петров Р.В. Иммунология. М.: Медицина, 1987; 31. Пронин А.В. От естественной резистентности к протеиновому иммунитету: роль древних антигенных структур - Мед. иммунология, 2004, N.3-5, с.190-193; 32. Ройт А., Брострофф Д., Миел Д. Иммунология. М.: Мир, 1999; 33. Румянцев С.Н. Наследственный иммунитет. М.: Знание, 1979, 186 с.; 34. Санин А.В., Манько В.М. Неспецифический иммунитет. - Гематология и трансфузиология, 1993, N.4, с.11-14; 35. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. М.: Медицина - Здоровье, 2003, 240 с.; 36. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза. - Аллергология и иммунология, 2003, N.2, с.5-14; 37. Сиротинин Н.Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. М.: Медицина, 1981; 38. Тотолян А.А., Фредлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000, 231 с.; 39. Фонталин Л. Н. Происхождение антиген-распознающей иммунной системы позвоночных. Молекулярно-биологические и иммунологические аспекты Иммунология, 1998, N.5, с.33-34; 40. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети. Иммунология. 1995, N.3, с.44-48; 41. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций. - Иммунология, 2000, N.1, с.61-64; 42. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000; 43. Яриллин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999; 44. Abbas A., Lichtman A. Pober J. Cellular and molecular immunology. N.Y.: Harcourt Bress & Co., 2002; 45. Kadyrova A.A. Non-specific immunologically-mediated resistance: significance, laboratory identification and drug stimulation. - In: 8-th Int. (UNESCO) Congress: Energy. Ecology. Baku, 2005, p.403-406; 46. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. - New Engl.J.Med., 2000, v.343, p.388-394; 47. Paul W. Fundamental Immunology. NY: Lippincott-Raven, 1999, p.196; 48. Peakman M., Vergant D. Basic and clinical immunology. N.Y.: Acad.Press, 1997, 433 p.; 49. Restifo N., Wunderlich J. Essential immunology. - In: Cancer: Principles and practice of oncology. Eds. V.De Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p.43-76; 50. Volker D. Comparative role of immune (adoptive) and nonimmune (innate) responses in resistance to infections and tumour growth in mammalia. - In: Int.Symp. on General pathology and immunity. Birmingham, 2002, p.277-288.

SUMMARY

Concerning to problem of correct terminological interpretation of the immunologically-mediated resistance' mechanisms

M.Mamedov, A.Kadlyrova

The authors noted that last time several terms for notification of different types of immunologically-mediated resistance have been appeared in

scientific literature. Therefore authors analysed meaning of main categories used in modern immunology and demonstrated that polysemantic load of such terms can lead to misinterpretation printed matter. They suggested it is important to separate terms "acquired immunity" and "non-specific immunologically-mediated resistance".

Поступила 03.03.2005

Гепатит С - иммунологические аспекты

Т. А. Семененко

ГУ Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, г.Москва

В последние годы отмечено снижение заболеваемости острыми вирусными гепатитами В и С. Вместе с тем, продолжает формироваться когорта больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), что способствует распространению возбудителей. Наибольшую тревогу вызывает инфекция, вызванная вирусом гепатита С (НСV), которая является основной причиной развития хронических заболеваний печени во всем мире. По мнению специалистов, в настоящее время более 500 млн человек на Земном шаре инфицировано НСV. В структуре заболеваемости на долю НСV-инфекции приходится 20% случаев острых гепатитов, 70% - хронических гепатитов, 40% - циррозов печени в терминальной стадии и 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы (для индустриально развитых стран) (1). Как правило, хронический гепатит С (ХГС) протекает без клинической симптоматики в течение многих лет, а сопутствующее ему поражение печени варьирует от минимальной до средне-тяжелой формы гепатита или цирроза печени. Изучение гепатотропного действия вируса на морфологические изменения в клетках печени у больных ХГС позволяет высказать предположение о его прямом цитопатическом эффекте.

В настоящее время считается установленным, что высокая частота (50-85% по данным различных авторов) формирования хронических форм НСV-инфекции обусловлена "ускользанием" вируса от иммунного надзора. Механизмы этого феномена до сих пор четко не установлены. Известно, что взаимодействие в системе "вирус - хозяин" при гепатите С играет основную роль в определении клинического исхода, и характер иммунного реагирования макроорганизма определяет сценарий развития событий при НСV-инфекции.

Проведенные исследования свидетельству-

ют о присутствии в клетках печени вирусспецифических Т-лимфоцитов, повышении уровня вирусемии и развитии фульминантных форм гепатита на фоне иммуносупрессивной терапии, подтвердили иммуноопосредованный патогенез гепатита С (2). По мнению большинства исследователей, основное значение в течении и исходе НСV-инфекции имеет Т-клеточный иммунный ответ, являющийся предметом интенсивного изучения в последние годы.

Геном НСV представлен однонитевой линейной молекулой РНК положительной полярности, состоящей ориентировочно из 9600 нуклеотидов. Гены, кодирующие структурные белки, расположены у 5' области, неструктурные - у 3' области генома, а на обоих концах РНК вируса имеются некодирующие участки. Геном имеет одну открытую рамку считывания, несущую информацию о вирусспецифическом полипептиде размером около 3000 аминокислотных остатков, который расщепляется протеолитическими ферментами на 3 структурных и 6 неструктурных белков (рис. 1). Область генома НСV, кодирующая структурные белки, состоит из зон, несущих

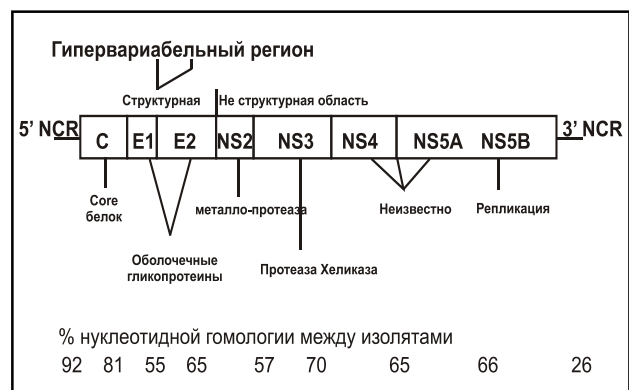


Рис. 1. Схема организации генома вируса гепатита С

информацию о core белке (нуклеокапсидный белок) и двух оболочечных белках, кодированных зоной E1 и E2 (гликопротеины внешней оболочки вируса). Исследование неструктурного региона РНК HCV позволило определить наличие 6 белков, информация о которых находится в зонах NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a и NS5b. Считают, что эти белки выполняют функции протеазы, хеликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы.

Высокая гетерогенность генома, преимущественно в участках РНК, кодирующих оболочечные белки вируса, является характерной особенностью HCV. Выделяют два гипервариабельных региона (HVR) генома: HVR1 и HVR2, расположенные в N-концевой части E2, с высокой частотой замены аминокислотных остатков. Анализ нуклеотидных последовательностей РНК в многочисленных изолятах HCV позволил, в зависимости от степени сходства генома, выделить 6 или 11 основных генотипов (согласно разным классификациям) и более 100 субтипов. Установлено, что наибольшее значение имеют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a, которые выявляются у больных HCV-инфекцией в зависимости от региона проживания, пути передачи возбудителя и других факторов. Кроме того, возможно существование множественных одновременно присутствующих вариантов вируса с измененным, но близкородственным геномом - квазиразновидностей ("quasispecies"). Подобная мультивариантность HCV приводит к постоянному процессу образования новых антигенных вариантов и продукции нейтрализующих антител, что во многом объясняет трудности создания вакцинных препаратов.

Иммунный ответ организма хозяина на HCV включает функционирование гуморального и клеточного звена иммунитета, как и при любой вирусной инфекции. Однако, несмотря на то, что в ходе инфекции антитела определяются ко всем структурным и неструктурным белкам HCV, их протективная активность ограничена. Более того, снижение уровня антител в ходе успешной терапии интерфероном-альфа свидетельствует об отсутствии их решающей роли в элиминации вируса (3). В этой связи, характеристика HCV-специфичного Т-клеточного ответа, т.е. CD4+ Т-хелперных лимфоцитов (Th) и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) у больных с HCV инфекцией является ключевой задачей большинства исследований с учетом их основной роли в патогенезе поражения печени и элиминации вируса.

CD4+ Т-клеточный ответ на вирусные белки является важным механизмом защиты макроорганизма, поскольку CD4+ клетки стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и праймируют CD8+ Т-клетки, специфичные для вирусинфицированных клеток. Для активации Т-клеток, несущих маркеры CD4+, необходимо образование комплекса Т-клеточного рецептора с вирус-

ным антигенным пептидом, представленным молекулами HLA класса II на поверхностной мембране антигенпрезентирующих клеток (АРС), в основном, макрофагах, дендритных и В-клетках. Механизм, с помощью которого CD4+ Т-клетки способствуют разрешению HCV инфекции, остается не до конца выясненным.

В многочисленных исследованиях изучался CD4+ пролиферативный ответ на структурные и неструктурные белки HCV в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) и лимфоцитах печени. Как и при выработке нейтрализующих антител на различные белки HCV, не установлено иммунодоминирующего CD4+ ответа, несмотря на то, что он отмечается у большинства больных хроническим гепатитом С (ХГС). При оценке CD4+ Т-клеточного ответа в МКПК на рекомбинантные белки из различных регионов HCV установлена высокая иммуногенность NS3 (4), NS4 (5) и core антигена (6). Проведенное группой итальянских исследователей изучение продукции CD4+ лимфоцитов в ответ на структурные (core, E1, E2) и неструктурные (NS3, NS4, NS5) белки у лиц с различными исходами HCV инфекции результировалось следующими выводами: 1) NS3 и NS4 являются наиболее иммуногенными белками HCV для CD4+ Т-клеток периферической крови, независимо от течения инфекции; 2) различия в реагировании МКПК у больных ХГС с активным процессом и в стадии ремиссии носят в большей степени количественный, а не качественный характер; 3) только у "здоровых" серопозитивных лиц отмечается ответ МКПК на все белки HCV (7). Несмотря на значимость полученных результатов, они имеют один недостаток: пролиферативный ответ МКПК может не отражать истинных Т-клеточных событий, происходящих в ткани печени. Это послужило основанием для более детального изучения функционирования клеточных популяций в органе-мишени. В биоптатах печени больных ХГС отмечается высокое содержание Т-клеток, несущих маркеры экспрессии CD69 (активированные лимфоциты). Установлена зависимость активности морфологических изменений в печени (по шкале Knodell) от уровня внутрипеченочных CD4+ клеток и отсутствие корреляции с выраженностью виремии и содержанием трансаминаз (8).

Высказано предположение, что NS4 следует рассматривать в качестве иммунодоминантного белка HCV для CD4+ Т-клеток печени (9). Представляет интерес тот факт, что NS4 специфичные клоны, выделенные из периферической крови и печени, имеют различные Т-клеточные рецепторы, что позволяет предположить внутрипеченочную компартиментализацию ответа Т-лимфоцитов. Идентифицированы Т-клеточные клоны, выделенные из ткани печени, демонстрирующие пролиферативный ответ на консервативные регионы

core и E1 белка. Отмечено, что CD4+ ответ на core белки HCV был значительно выше у больных ХГС с высокой активностью процесса, чем у бессимптомных вирусносителей или больных с устойчивым ответом на интерферонотерапию (10).

Идентифицирован также иммунодоминантный эпитоп NS3, локализованный в участке с аминокислотными остатками 1248-1261 и обладающий высоким аффинитетом к 10 аллелям HLA DR. 2 других эпитопа, находящиеся в участках 1388-1407 и 1450-1469, имеют ограниченный паттерн связывания с аллелями HLA DR и, предположительно, не столь существенны в индукции CD4+ ответа (11).

Большинство исследователей склоняется к мнению, что рестриктированный по HLA класса II сильный CD4+ Т-клеточный пролиферативный ответ на антигены HCV характерен для больных ОГС с самоограничением инфекционного процесса, а не для хронической (персистирующей) HCV-инфекции (12, 13).

Известно, что цитотоксические лимфоциты (CTL) играют существенную роль в патогенезе вирусных болезней, распознавая антигены на клеточной поверхности в комплексе с молекулами HLA класса I. У большинства больных гепатитом С ответ CTL является мультиспецифичным, направленным как на структурные, так и неструктурные белки вируса. Он варьирует у различных лиц и определяется HLA-A2-рестриктированными CTL эпитопами вируса. К настоящему времени определены HCV-специфичные CTL эпитопы к core (14, 15), E1 (15), E2 (16), NS2 (16), NS3 (15), NS4B (14), NS5A (17) и NS5B (15) белкам, однако, ни один из них не является иммунодоминантным (18). Отсутствие корреляции между уровнем виремии и концентрацией предшественников CTL, специфичных для вирусных эпитопов, позволяет предположить, что ответ CTL является недостаточным для элиминации возбудителя (15).

Данные иммунохимического анализа показывают, что частота инфицирования гепатоцитов при HCV-инфекции сравнительно низка (1-10%) и, следовательно, риск развития фульминантного гепатита вследствие цитолиза невелик (19). Однако, даже с учетом незначительной инфицированности клеток печени, CTL не способны элиминировать вирус путем лизиса. Возможно, одним из механизмов является резистентность HCV к антивирусным сигналам. В то же время установлено, что активированные HCV-специфичные клоны CTL, выделенные из печени, способны секретировать IFN γ , TNF α , GM-CSF и другие цитокины, индуцирующие клеточную гибель без непосредственного контакта с CTL (16). Предполагают, что эти цитокины способствуют развитию поражения печени, усиливая процессы прогрессирования фиброза и портального воспаления у больных ХГС, но не оказывают влияния на

экспрессию генов или репликацию вируса (20).

В настоящее время установлено, что цитокины контролируют процессы пролиферации, дифференцировки и функциональную активность всех иммунокомпетентных клеток. Характер иммунного ответа зависит от доминирующего участия клонов CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов (Th) 1-го (Th1) или 2-го (Th2) типа, которые различаются по продуцируемым ими цитокинам и роли в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Активация Th1, продуцирующих интерферон γ (IFN γ), интерлейкин 2 (IL-2), TNF α и β , ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в защите от внутриклеточных возбудителей, включая вирусы. Th2 секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета (рис. 2). Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2, основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов. Дефекты цитокиновой сети связаны, как правило, с негативным влиянием Th1 и Th2 на активацию противоположных клонов (реципрокные отношения).

Исследованиями последних лет показано, что нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками играет важную роль в иммунопатогенезе HCV-инфекции. Большинство исследователей сходятся во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th2 клетками, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса при HCV-инфекции, а Th1 - со спонтанным выздоровлением при ОГС и элиминацией возбудителя. Так, D.Eckels с соавторами (21) изучено влияние синтезированного неструктурного белка HCV (NS3) на пролиферативный ответ Th клеток периферической крови инфицированных лиц. Усиление продукции IL-4 и IL-10 при отсутствии IL-2 свидетельствует о преимущественной дифференцировке Th в нап-

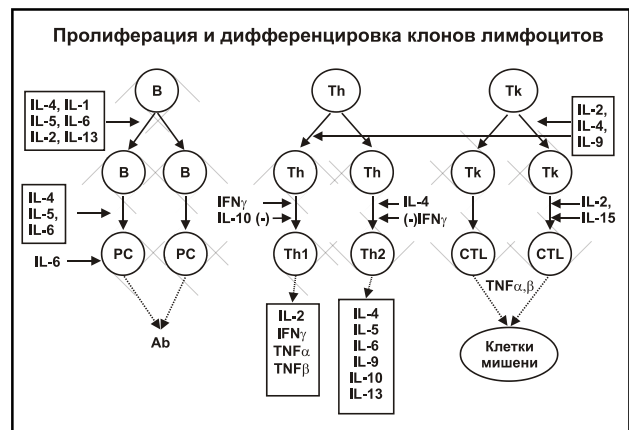


Рис. 2. Регуляторные цитокины и пролиферация и дифференцировка клонов лимфоцитов

равлении Th2 фенотипа на фоне вирусной персистенции. В исследовании, проведенном Woitas R.P. с соавт., показано, что при стимуляции МКПК иммунодоминантным core белком HCV отмечается усиление продукции $IFN\gamma$ и IL-2 у HCV серопозитивных доноров без виремии и индикацией CD30 (суррогатный маркер Th2 клеток) ответа у больных ХГС, т.е. хроническая HCV-инфекция характеризуется недостаточной продукцией Th1 цитокинов (22).

Превалирование цитокинов, секретируемых клетками Th2, при вирусной персистенции и хронизации процесса при HCV-инфекции подтверждено в последние годы многочисленными клинико-иммунологическими исследованиями (23, 24, 25). Вероятно, это связано со способностью IL-4 и IL-10 ингибировать функции Th1 и угнетать продукцию $IFN\gamma$ и IL-2, что является одним из механизмов нарушения адекватного иммунологического реагирования при HCV-инфекции.

Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что определенный вклад в иммунопатогенез HCV-инфекции вносят и такие цитокины, как $TNF\alpha$, IL-12 и IL-15. $TNF\alpha$ является медиатором воспалительных и клеточных иммунных реакций. Растворимые TNF рецепторы (sTNF-R), в частности sTNF-R55 и sTNF-R75, конкурирующие с клеточными рецепторами за связывание TNF, определяются в высоких концентрациях при инфекционных заболеваниях, включая HIV- и HBV-инфекцию. У больных ХГС отмечают повышенный уровень $TNF\alpha$ и TNF-R, коррелирующий с маркерами гепатоцеллюлярного повреждения и содержанием АЛТ (26). В исследовании по оценке роли TNF и TNF-R при HCV-инфекции H. Zylberg с соавторами (27) обследовали 60 инфицированных HCV и 60 здоровых лиц. Отмечено статистически значимое повышение концентраций sTNF-R55 и sTNF-R75 у больных ГС, по сравнению с контрольной группой, высокая степень связи между уровнями TNF-R, содержанием аминотрансфераз и тяжестью заболевания и отсутствие корреляции с вирусологическими параметрами (уровень виремии, генотип). Предполагается, что опосредованное HCV поражение печени связано с нарушением иммунологических механизмов, включая повышенную продукцию TNF и TNF-R.

Плейотропный цитокин IL-12, продуцируемый антигенпрезентирующими клетками (АПК) в ответ на антигенный стимул, является одной из ключевых молекул в регуляции иммунного ответа макроорганизма. Регулируя баланс Th1/Th2, IL-12 модулирует функцию макрофагов через контроль синтеза $IFN\gamma$ Th1 клетками, супрессирует продукцию IgE и усиливает продукцию IgG. При ХГС, как и при ХГВ, IL-12 активирует секрецию цитокинов клетками Th1, угнетая Th2 и принимая непосредственное участие в иммунопатогенезе

инфекции. Об этом свидетельствует снижение уровня IL-12 у больных ХГС (28). При стимуляции больных ХГС оптимальными концентрациями антигенов NS3, NS4, NS5 и core в сочетании с IL-12 отмечено усиление продукции $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, но не IL-4, IL-10 и IL-13 (28). В настоящее время ведется интенсивное изучение влияния экспрессии IL-12 и его иммунорегуляторных эффектов на показатели гистологической активности, а также биохимические и вирусологические параметры при HCV-инфекции.

Продуцируемый макрофагами и другими клетками цитокин IL-15 сходен по своей биологической активности с IL-2. В ответ на антигенный стимул IL-15 усиливает рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, NK-клеток, макрофагов и моноцитов, стимулирует внутриклеточные сигнальные молекулы, включая тирозинкиназы, трансдукторы и активаторы транскрипции. IL-15 играет важную роль как в протективном иммунном ответе, так и в патогенезе хронических иммуновоспалительных нарушений при ХГС (29). Убедительных данных об участии других цитокинов (колониестимулирующих факторов, хемокинов, макрофагальных воспалительных протеинов, факторов роста и др.) в иммунном ответе при HCV-инфекции в настоящее время не представлено.

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в области изучения HCV, до настоящего времени отсутствуют четкие данные, касающиеся механизма персистенции вируса. Современные знания и концепции, касающиеся иммунопатогенеза HCV-инфекции, характеризуются как "неразгаданная тайна", однако, по мнению большинства исследователей, именно Т-клеточному иммунному ответу принадлежит основная роль в развитии и исходе заболевания.

У хронически инфицированных больных HCV ответ является поликлональным и мультиспецифичным, но выражен значительно слабее, чем у больных острой формой инфекции. Более того, элиминация возбудителя у больных ОГС сопровождается мощным CD4+ Т-клеточным ответом и продукцией Th1 цитокинов ($IFN\gamma$, IL-2). Вероятно, хронизация процесса может быть обусловлена сниженной чувствительностью HCV к действию цитокинов или недостаточной продукцией последних, как это было продемонстрировано при HBV-инфекции (30). Дополнительными факторами, способствующими персистенции HCV, являются вирусная ингибция процессинга и презентации антигена, иммунологическая толерантность к HCV, инактивация эпитопов CTL или их конверсия в CTL-антагонисты.

Эти нарушения, в большей или меньшей степени, могут быть преодолены с помощью лечения больных препаратами $IFN\alpha$, антивирусный эффект которого заключается в том, что синтезированные под его влиянием ферменты и ингибито-

ры блокируют процессы транскрипции и трансляции вирусного генома и индуцируют каскад реакций, приводящих в конечном счете к дегенерации вирусной РНК. Индуцируемые $IFN\alpha$ в острой фазе вирусных инфекций белки Mx нарушают транспорт вирусного генома и блокируют репликацию вируса за счет ингибции продукции вирусной РНК в инфицированных гепатоцитах (31). Установлена прямая коррелятивная связь между эффективностью лечения $IFN\alpha$ и выраженностью экспрессии белков Mx у больных ХГС (32).

$IFN\alpha$ обладает широким спектром иммунологической активности: стимулирует фагоцитоз, активность NK клеток, выработку цитокинов, эффекторных клеток иммунной системы, усиливает экспрессию продуктов генов MHC I класса и т.д. Последнее способствует осуществлению процессов распознавания, поскольку молекулы MHC презентуют пептидные фрагменты вирусассоциированных антигенов, которые распознаются в качестве чужеродных мишеней. Исходя из этих плейотропных эффектов, рекомбинантный $IFN\alpha$ используется в клинической практике для лечения различных заболеваний, в т.ч. вирусных гепатитов.

Необходимым условием эффективной интерферонотерапии является экспансия HCV специфичных Th клеток-предшественников и Th клеточное распознавание множественных core эпитопов (33). Частота core специфичных Th клеток-предшественников значительно выше у больных ХГС с устойчивым биохимическим и вирусологическим ответом на $IFN\alpha$ -терапию. Интересен тот факт, что при этом отмечается статистически достоверное снижение титров anti-core (34). Лечение $IFN\alpha$ приводит к усилению NS3-, хеликаза- и NS4-антигенспецифичного Th ответа у пациентов, способных элиминировать возбудитель, в то время как вирусная персистенция ассоциируется с увеличением T-клеточной активности на антиген NS5 (35). У подавляющего большинства больных отмечается усиление выработки $IFN\gamma$ и стойкое снижение продукции IL-10, коррелирующие с исчезновением виремии и положительным ответом на терапию (36).

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в области изучения механизмов формирования ХГС, многие вопросы остаются нерешенными. В настоящее время во многих лабораториях мира ведутся интенсивные исследования, сфокусированные на T-клеточном иммунитете при HCV-инфекции и возможных подходах к усилению его эффективности, а также на процессах развития гепатоцеллюлярных повреждений при ХГС. Более глубокое понимание патогенеза заболевания и механизмов регуляции иммунного ответа будет способствовать развитию новых подходов к оптимизации диагностики и лечения HCV-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. *J.Hepatol.* 1999, v.30, p.956-961;
2. Naoumov NV. Hepatitis C virus-specific CD4+ T cells: do they help or damage? *Gastroenterology* 1999, v.117, p.1012-1014;
3. Yoshioka K, Kakumu S, Hayashi H et al. Anti-hepatitis C antibodies in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: relation to disease progression and effect of interferon alpha. *Am.J.Gastroenterol.* 1991, v.86, p.1495-1499;
4. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM et al. The role of hepatitis C virus specific CD4+ T lymphocytes in acute and chronic hepatitis C. *J.Mol.Med.* 1996, v.74, p.583-588;
5. Botarelli P, Brunetto MR, Minutello MA et al. T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection. *Gastroenterology.* 1993, v.104, p.580-587;
6. Ferrari C, Valli A, Galati L et al. T-cell response to structural and nonstructural hepatitis C virus antigens in persistent and self-limited hepatitis C infections. *Hepatology.* 1994, v.19, p.286-295;
7. Abrignani S, Pileri R, Unutmaz D et al. T-lymphocyte response to hepatitis C virus. - In: *Immunology and Liver.* Falk Symposium 70, 1993, p.90-95;
8. Tran A, Yang G, Doglio A et al. Phenotyping of intrahepatic and peripheral blood lymphocytes in patients with chronic hepatitis C. *Dig.Dis.Sci.* 1997, v.42, p.2495-2500;
9. Abrignani S. Immune response throughout hepatitis C virus (HCV) infection: HCV from the immune system point of view. *Springer Semin.Immunopathol.* 1997, v.19, p.47-55;
10. Lohr HF, Schlaak JF, Kollmannsperger S et al. Liver-infiltrating and circulating CD4+ T cells in chronic hepatitis C: immunodominant epitopes, HLA-restriction and functional significance. *Liver,* 1996, v.16, p.174-182;
11. Diepolder HM, Gerlach JT, Zachoval R et al. Immunodominant CD4+ T cells epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J.Virol.* 1997, v.71, p.6011-6019;
12. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MK et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology,* 1999, v.117, p.933-941;
13. Cramp ME, Carucci P, Rossol S et al. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viraemia. *Gut,* 1999, v.44, p.424-429;
14. Betteguy M, Fikes J, Di Bisceglie A. et al. Patients with chronic hepatitis C have circulating cytotoxic T cells which recognize hepatitis C virus-encoded peptides binding to HLA-A2.1 molecules. *J.Virol.* 1995, v.69, p.2462-2470;
15. Rehmann B, Chang KM, McHutchison JG et al. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J.Clin.Invest.* 1996, v.98, p.1432-1440;
16. Koziel MJ, Dudley D, Afdhal N et al. HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus. Identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J.Clin.Invest.* 1995, v.96, p.2311-2321;
17. Cerny A, McHutchison JG, Pasquinelli C et al. Cytotoxic T lymphocyte response to hepatitis C virus-derived peptides containing the HLA A2.1 binding motif. *J.Clin.Invest.* 1995, v.95, p.521-530;
18. Koziel MG, Walker BD. Characteristics of the intrahepatic cytotoxic T lymphocyte response in chronic hepatitis C virus infection. *Springer Semin.Immunopathol.* 1997, v.19, p.69-83;
19. Alter HJ To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995, v.85, p.1681-1687;
20. Napoli J, Bishop GA, McGuinness PH et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1 associated cytokines. *Hepatology* 1996, v.24, p.759-767;
21. Eckels DD, Tabatabail N, Bian TH et al. In vitro human Th-cell responses to a recombinant hepatitis C virus antigen: failure in IL-2 production despite proliferation. *Hum.Immunol.* 1999, v.60, p.187-199;
22. Woitas RP, lechmann M, Jung G et al. CD30 induction and cytokine profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T lymphocytes. *I.Immunol.* 1997, v.159, p.1012-1018;
23. Ferrari C, Penna A, Bertolotti A et al. Antiviral cell-mediated immune responses during hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Recent Results Cancer Res.* 1998, v.154, p.330-336;
24. Fan XG, Liu WE, Li CZ et al. Circulating Th1 and Th2 cytokines in patients with hepatitis C virus infection. *Mediators Inflamm.* 1998, v.7, p.295-297;
25. Rehmann B et al. Cell mediated immune response to the hepatitis C virus. *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 2000, v.242, p.299-325;
26. Nelson DR, Lau JY Host immune response in hepatitis C virus infection. *Viral Hepat.* 1996, v.2, p.37-48;
27. Zylberberg H, Rimaniol A., Pol S et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J.Hepatol.* 1999, v.30, p.185-191;
28. Schlaak JF, Pitz T, Lohr HF et al. Interleukin 12 enhances deficient HCV-antigen-induced Th1-type immune response of peripheral blood mononuclear cells. *J.Med.Virol.* 1998, v.56, p.112-117;
29. Kirman I, Vainer B, Nielsen OH. Interleukin-

15 and its role in chronic inflammatory diseases. *Inflamm.Res.* 1998, v.47, p.285-289; 30. Cerny A, Chisari F. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999, v.30, p.595-601; 31. Haller O, Frese M, Kochs G. Mx proteins: mediators of innate resistance to RNA viruses. *Rev.Sci.Tech.* 1998, v.17, p.220-230; 32. Chieux V, Hober D, Harvey J et al. The MxA protein level in whole blood lysates of patients with various viral infections. *J.Virol.Meth.* 1998, v.70, p.183-191; 33. Lasarte J, Garcia-Granero M, Lopez A et al. Cellular immunity to hepatitis C virus core protein and the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, v.28, p.815-822; 34. Park Y, Byun B, Choi J et al. Monitoring antibody titers to recombinant Core-NS3 fusion polypeptide is useful for evaluating hepatitis C virus infection and responses to interferon-alpha therapy. *J.Korean Med.Sci.* 1999, v.14, p.165-170; 35. Lohr H, Gerken G, Roth M et al. The cellular immune responses induced in the follow-up of interferon-alpha treated patients with chronic hepatitis C may determine the therapy outcome. *J.Hepatol.* 1998, v.29, p.524-532; 36. Cramp ME, Rossol S, Chokshi S et al. Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000, v.118, p.346-355.

SUMMARY***Hepatitis C - immunologic aspects***
T.Semenenko

The review is devoted to main problems of viral hepatitis C from point of view of immunologist.

The author summarised information reflected feature of immune response forming in patients with acute and chronic hepatitis C which permits deeper understanding the pathogenesis of diseases and mechanisms of regulation of the immune response will promote development of new approaches to optimisation of diagnostics and treatment of the infection.

Поступила 16.03.2005

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Влияние pH среды и селективных антибиотиков на биоморфологические показатели роста колоний *Helicobacter pylori*

М. Г. Алиев

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Обитая в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, при температуре 37°C, pH 7,0-8,0, микроаэрофильных условиях и, практически, полном отсутствии микроорганизмов, *Helicobacter pylori* очень трудно поддается культивированию. Несмотря на прилагаемые усилия, до сих пор не созданы питательные среды, идеально имитирующие естественные биоценотические условия жизнедеятельности *H.pylori*, что ограничивает возможности всестороннего их изучения, и, в первую очередь, бактериологического диагностирования вызываемого ими заболевания - хеликобактериоза, являющегося в настоящее время наиболее массовой инфекцией населения мира (6, 3, 1, 9, 11).

Создание доступного рынка коммерческих транспортных и селективных питательных сред, а также газогенераторных пакетов, создающих в средах микроаэрофильные условия, во многом облегчило процедуру культивирования *H.pylori*. Но два важных параметра культивирования - pH среды и их селективность продолжают создавать сложности. Дело в том, что культивирование *H.pylori* продолжается 5-7 и более дней и поддерживать pH среды столь продолжительное время сложно. Поэтому важно определить максимально допустимые границы pH среды, в которых возможно нормальное культивирование *H.pylori* (1, 5, 4, 10, 7). Второй параметр, обязательный для культивирования *H.pylori*, это максимальное подавление в средах сопутствующей микрофлоры. На протяжении многих лет для этих целей используют антибиотики ванкомицин, амфотерицин Б и триметоприм, к которым *H.pylori* природно резистентен. Однако, столь длительное использование этих антибиотиков привело и к селекции резистентных к ним штаммов представителей сопутствующей микрофлоры. Поэтому при культивировании *H.pylori* нередко наблюдается рост в питательных средах и сопутствующей микрофлоры (1, 3, 2, 11, 8, 9).

Цель настоящей работы - определение максимально допустимых pH среды, необходимое для нормального культивирования *H.pylori* и эф-

фективности селективных антибиотиков по подавлению в питательных средах роста сопутствующей микрофлоры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В первой серии опытов на питательные среды (основа - колумбийский агар) вносили биоптаты слизистой желудка и 12-перстной кишки, взятые среди больных гастродуоденальной и кишечной онкологической патологией во время эндоскопии или операций на этих органах. Чашки Петри с посевами биоптатов вносили в коммерческие газогенераторные пакеты и культивировали при 37°C. В средах создавали pH в пределах от 4,5 до 8,5 и более. Появление на 3-й день культивирования на поверхности питательной среды мелких, прозрачных, гладких, влажных образований в виде "капель росы" свидетельствовало о росте культур *H.pylori*. В общей сложности произведен посев 149 биоптатов.

Во второй серии опытов в питательные среды вносили ванкомицин, амфотерицин Б, триметоприм или их комбинации. Концентрация и объемы антибиотиков оставались такими же, как и в приложениях к наборам коммерческих питательных сред. Рост колоний *H.pylori* проводился аналогичным образом на 3-й день культивирования. В общей сложности произведен посев 144 биоптатов. Параллельно поставлено 35 контрольных опытов, в которые антибиотики не вносили. При обработке полученных результатов использовали среднюю арифметическую взвешенную, критерий Стьюдента и критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Несмотря на равные условия опытов, рост колоний *H.pylori* оказался в прямой зависимости от pH среды (табл. 1).

Наилучшие показатели роста колоний *H.pylori* на 3-й день культивирования наблюдаются при pH питательной среды в пределах 6,5-7,4 и 7,5-8,4: экстенсивный показатель, соответственно, $57,1 \pm 9,5$ и $56,0 \pm 10,1\%$ ($\chi^2=0,12$; $P>0,05$), интенсивный показатель - $38,7 \pm 3,5$ и $48,1 \pm 3,8$ бактериальных клеток ($t=1,84$; $P>0,05$). При pH среды, равной 8,5 и более, экстенсивные и интенсивные показатели роста колоний *H.pylori* существенно ухудшаются и равняются $16,2 \pm 6,7\%$ ($\chi^2=9,81$; $P<0,01$) и $12,4 \pm 2,6$ бактериальных клеток ($t=7,76$; $P<0,001$). Примерно такие же пока-

Таблица 1. Показатели роста колоний *H.pylori* в зависимости от pH питательной среды

Значения pH среды	Показатели роста колоний <i>H.pylori</i>	
	Число сред с колониями, %	Среднее число бактериальных клеток в одном поле зрения микроскопа, $M \pm m$
4,5-5,4	12,1±5,8	7,4±2,8
5,5-6,4	28,1±8,1	17,5±3,0
6,5-7,4	57,1±9,5	38,7±3,5
7,5-8,4	56,0±10,1	48,1±3,8
≥8,5	16,2±6,7	12,4±2,6

затели наблюдаются при pH, равной 5,5-6,4 - соответственно, 28,1±8,1% ($\chi^2=5,47$; $P<0,02$) и 17,5±3,0 бактериальных клеток. Особенно неблагоприятная pH среда в пределах 4,5-5,4 - рост колоний *H.pylori* наблюдался только в 12,1±5,8% средах ($\chi^2=2,60$; $P>0,05$) при интенсивности роста колоний 7,4±2,8 бактериальных клеток ($t=2,46$; $P<0,05$). Как видно, pH среды в пределах 6,5-8,4 является оптимальной для жизнедеятельности *H.pylori*.

Являясь практически единственным патогенным обитателем слизистой желудка и 12-перстной кишки, *H.pylori* не выработали какие-либо синергические или антагонистические взаимоотношения с другими микроорганизмами, которые быстро эвакуируются из этих органов в тонкий кишечник. Поэтому культивирование *H.pylori* возможно только в питательных средах, не содержащих сопутствующей микрофлоры. Для ее подавления в среды добавляют ванкомицин, амфотерцин Б и триметоприм, к которым *H.pylori* природно резистентны. В связи с этим, нашей второй задачей было определение эффективности указанных селективных антибактериальных средств в подавлении сопутствующей микрофлоры, так как мы нередко наблюдали слабое или полное отсутствие роста колоний *H.pylori* в средах, где полностью соблюдалась все параметры культивирования. Результаты проведенных опытов по оценке эффективности селективных антибактериальных средств, вносимых в среды культивирования *H.pylori*, обобщены в табл. 2.

Вначале рассмотрим экстенсивные показатели полученных результатов. В контроле, не содержащем антибактериальные средства, на 3-й день культивирования наблюдался довольно выраженный рост колоний *H.pylori*, составляющий 54,3±8,5%. Но уже на 5-й день культивирования в связи с интенсивным ростом сопутствующей микрофлоры данный показатель снижается до 31,4±8,0% ($\chi^2=3,96$; $P<0,05$), а на 7-й день - до 8,6±4,8% ($\chi^2=5,71$; $P<0,02$). На 9-й день культивирования ни в одной среде колонии *H.pylori* не наблюдались, вместо них в поле зрения микроскопа были видны многочисленные кокки, палочки, извитые формы, грибы. Это лишний раз показывает, что выращивание *H.pylori* в питательных средах возможно только при отсутствии сопутствующей микрофлоры.

Не лучшим образом обстоит дело с культивированием *H.pylori* в средах, содержащих амфотерцин Б и триметоприм. Хотя на 3-й день культивирования экстенсивный показатель роста колоний достиг довольно выраженного характера, но в дальнейшем их рост не наблюдался и показатели остались на том же уровне - от 56,8±8,3 до 67,7±7,8% ($\chi^2=0,43$; $P>0,05$). Тогда как на 9-й день произошло резкое снижение показателей: в среде с амфотерцином Б до 24,3±7,1% ($\chi^2=6,04$; $P<0,02$), в среде с триметопримом - до 21,2±7,2% ($\chi^2=8,07$; $P<0,01$).

Наилучшие же результаты были достигнуты при внесении в среды ванкомицина или комбинации - амфотерцина Б и триметоприма. На 3-й день культивирования был достигнут идентичный

Таблица 2. Оценка эффективности традиционных селективных антибактериальных средств в подавлении сопутствующей микрофлоры в средах культивирования *H.pylori*

Антибактериальные средства	Показатели роста колоний <i>H.pylori</i> в разные дни культивирования							
	3-й день		5-й день		7-й день		9-й день	
	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный	экстенсивный	интенсивный
Ванкомицин	55,3±8,2	41,4±5,7	92,1±4,4	85,6±7,3	84,2±6,0	70,2±6,9	89,5±5,0	21,7±8,8
Амфотерцин Б	62,2±8,1	28,6±4,7	67,7±7,8	40,5±5,6	56,8±8,3	32,6±5,0	24,3±7,1	10,5±2,7
Триметоприм	57,6±8,7	38,4±5,2	57,6±8,7	33,4±4,6	63,6±8,5	29,7±4,8	21,2±7,2	8,3±2,5
Амфотерцин Б + триметоприм	58,3±8,3	40,6±5,4	80,6±6,7	76,5±7,2	88,9±5,3	88,3±7,8	83,3±6,3	81,3±7,1
Контроль	54,3±8,5	37,4±5,1	31,4±8,0	18,5±2,9	8,6±4,8	6,3±2,2	-	-

рост колоний *H.pylori* в обоих вариантах - соответственно, $55,3 \pm 8,2$ и $58,3 \pm 8,3\%$ ($\chi^2=0,36$; $P>0,05$). Но уже на 5-й день культивирования экспансивные показатели роста колоний в обоих вариантах достигли максимального уровня ($\chi^2=13,30$; $P<0,01$), который сохранялся на 7-й день и 9-й дни культивирования - от $80,6 \pm 6,7$ до $92,1 \pm 4,4\%$ ($\chi^2=0,54$; $P>0,05$).

Аналогичная динамика наблюдается и в интенсивных показателях роста колоний *H.pylori*. Поэтому мы не будем их подробно рассматривать, а лишь подчеркнем следующее. Длительное использование в качестве селективных антибактериальных средств амфотерцина Б и триметоприма привело, по всей вероятности, к селекции резистентных к ним штаммов представителей сопутствующей микрофлоры. В результате этого происходит их рост в средах, что негативно отражается на культивировании *H.pylori*. Тогда как комбинированное внесение в среды амфотерцина Б и триметоприма, как и ванкомицина в отдельности, обеспечивает надежную селективность питательных сред.

При проведении отмеченных серий опытов в питательных средах наблюдались биоморфологические изменения *H.pylori*, на которых считаем целесообразным остановиться, так как они имеют важную идентификационную ценность. Так, при оптимальных условиях культивирования в подавляющем числе случаев при микроскопии ($\times 630$) окрашенных мазков по Граму *H.pylori* выглядят в виде бледно-розовых изогнутых спиралевидных палочек. В темном поле микроскопа во влажных мазках они активно подвижные. Пересевы культур бактерий с этими биоморфологическими признаками всегда давали интенсивный рост колоний. В средах же с не оптимальными режимами культивирования *H.pylori* (высокие или низкие значения pH среды, наличие сопутствующей микрофлоры) бактерии выглядели в виде мелких, слегка изогнутых палочек, с очень бледной розовой окраской и с отсутствием подвижности. При пересевах рост колоний *H.pylori* не наблюдался. Одновременно с этим, в подобных средах *H.pylori* превращались в кокковидные формы, которые многие специалисты считают защитной реакцией бактерий на неблагоприятные условия внешней среды. Хотя обратной метаморфозы еще никто не наблюдал, в том числе и мы в своих опытах, что, очевидно, происходит только в естественных биоценологических условиях, т.е. в слизистой желудка и 12-перстной кишки, но данный факт имеет важное эпидемиологическое значение.

Таким образом, оптимальное культивирование *H.pylori* в коммерческих селективных питательных средах (в нашем случае - колумбийский агар) наблюдается при выполнении четырех режимов: температуре 37°C , микроаэрофиль-

ных условиях (O_2 -5%, N -85%, CO_2 -10%), достигаемое при помощи коммерческих газогенераторных пакетов, pH среды в пределах 6,5-8,4 и добавлении в среды ванкомицина или комбинации амфотерцина Б и триметоприма, для подавления сопутствующей микрофлоры. В этих условиях уже на 3-й день культивирования наблюдается интенсивный рост колоний *H.pylori*, достигающий максимального уровня в последующие дни культивирования. Идентификационным биоморфологическим признаком *H.pylori* является наличие подвижных бледно-розового цвета изогнутых спиралевидных палочек. При неблагоприятных условиях в питательных средах *H.pylori* превращаются в защитные кокковидные формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Довгаль С.Г. Выделение, культивирование и идентификация *Helicobacter pylori*: Дис...канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2003, 138 с.;
2. Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.Б., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* - инфекцией. - Санкт-Петербург, 2002, с. 4-7;
3. Ивашкин В.Т., Мегро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori* - революция в гастроэнтерологии. - М., 1999, 255 с.;
4. Конорев М.Р., Мальцев В.Н., Алов П.Р. Обнаружение *Helicobacter pylori* в желудочном соке. - Клин. лаб. диаг., 2003, N.1, с.41-43;
5. Меджидов М.М. Оценка питательной среды для выделения и культивирования *Helicobacter pylori*. - Журн. Микробиол., 2000, N.2, с.25-29;
6. Циммерман Я.С. Гастроудоденальная патология и *Helicobacter pylori*. - Клин. фарм. тер., 1999, N.8, с.37-40;
7. Gallo N., Basso D., Zambon C. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection of techniques. - *Recenti Prog. Med.*, 2001, v.92, N.5, p.332-335;
8. Bowen R. *Helicobacter pylori*. - Copenhagen, 2002, 163 p.;
9. Logan R., Walker M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori*. - *British Med. J.*, 2001, v.323, p.920-928;
10. Megraud F. *Helicobacter pylori*. Taxonomy and epidemiology. - Prague, 1992, 115 p.;
11. Megraud F., Bonnet F., Garnier M. Characterization *Helicobacter pylori* by culture, enzymatic profile and protein content. - *J.Clin.Microbiol.*, 1998, v.22, p.1007-1010.

SUMMARY

The influence of pH medium and selecting antibiotics on biomorphological indices of growth of Helicobacter pylori colonies
M.Aliyev

This work presents the experimental results on parameter standartization of cultivation of Helicobacter pylori. It was established that optimal cultivation of H.pylori in commercial selective nutrition medium (in our case - columbian agar) have been observed on performing 4 regimens; temperature - 37°C , microaerobe conditions (O_2 -5%, W -85%, CO_2 -10%) achieved by gasogenerative packet, pH medium in range 5,5-8,4 and by addition of vancomycin in medium or combination of amforyecin B and trimetoprim for suppressing conducting microflora. In this condition already on the 3rd day of cultivation intensive growth of H.pylori colonies have achieved maximal level of the following days of cultivation. Identifying biomorphological H.pylori signs are the presence flexible pale rose curved spiral bacilli. In unfavourable conditions H.pylori convert into protective cocci forms.

Поступила 10.03.2005

Участие базолатерального ядра амигдалы в регуляции питьевого поведения у кроликов

Р. М. Багирова

Институт физиологии им. А.И.Караева НАН Азербайджана, Баку

Амигдалоидная область (миндалевидный комплекс, миндалина) - сложное образование головного мозга, входящее в состав лимбической системы. Являясь ее составной частью, она оказывает модулирующее и корригирующее влияние на деятельность основных стволовых образований мозга, посредством которых осуществляется формирование мотивационно-эмоционального состояния. Тем самым, амигдалоидная область представляет собой своеобразный регулятор эмоциональных реакций и мотивационных состояний, осуществляющий их регуляцию посредством вовлечения в регуляторный процесс вегетативных и гормональных компонентов. Влияние амигдалоидной области на стволовые эмоциогенные образования осуществляется посредством распространения генерализованной электрической активности, подобной гиппокампальной тетаактивности, судорожным разрядом или разрядом последействия (2, 8).

Учитывая имеющиеся в литературе данные о том, что основная часть волокон дорсального и вентрального амигдалофугальных путей начинаются в базолатеральном и центральном ядрах амигдалы (11, 14), а также с целью изучения участия базолатерального ядра амигдалы в регуляции питьевого выработанного навыка производилась его электро-, хемостимуляция и временное выключение в условиях исполнения выработанного питьевого навыка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Опыты проведены на 12 кроликах породы "Шиншила" массой 2,5-3 кг в условиях хронического эксперимента. Предварительно водно-депривированные животные (24-48 часов) обучались условно-рефлекторному питьевому навыку: на условный раздражитель (звук) совершать прыжок-побежку из стартового отсека экспериментальной камеры в его целевой бокс, где находится поилка с водой (5-10 мл), и обратно возвращались в стартовый отсек экспериментальной камеры. При этом регистрировалось время от подачи сигнала (латентный период), прыжка-побежки, лакания и обратного возвращения. Электростимуляция базолатерального ядра (АБ) производилась прямоугольными импульсами силой тока 10-100 мкА, частотой 5-50 Гц в течение 15-30 сек. Длительность каждого импульса 0,5 мсек.*

Химическая стимуляция АБ производилась аппликацией карбохолина (КХ) в дозе 0,5-3 мкг, серотонина (5-ОТ) - 10-100 мкг и норадреналина (НА) - 5-20 мкг. Выключение АБ производилось введением 10%-го раствора новокаина, в качестве контроля

в исследуемую область вводился физиологический раствор в объеме, равном вводимым растворам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Наши исследования выявили функциональную дифференцировку миндалевидного комплекса в отношении исполнения выработанного условно-рефлекторного навыка. Так, электрическая стимуляция АБ ядра амигдалы при низких параметрах раздражения (10-50 мкА; 5 Гц, 0,5 мсек) не приводила к нарушению питьевого навыка. Кролики своевременно реагировали на подаваемый звуковой сигнал, совершая прыжок-побежку со стартового отсека камеры в целевой для получения подкрепления (вода 5-10 мл) и затем обратно возвращались в стартовый отсек экспериментальной камеры. Временные параметры условно-рефлекторного навыка оставались на уровне фоновых показателей: латентный период - $1,23 \pm 0,07$ сек, прыжок-побежка - $3,27 \pm 0,07$ сек, лакание - $20,23 \pm 0,12$ сек, обратное возвращение $4,23 \pm 0,07$ сек.

Повышение параметров стимуляции (50-100 мкА; 5-10 Гц мсек) также не приводило к нарушению исполнения питьевого навыка. По сравнению с интактными кроликами, с первых минут после стимуляции отмечалось усиление поведения эмоционально-положительного типа - кролик оживлен, обнюхивает стартовый отсек экспериментальной камеры, облизывается, умывается, иногда появляются жевательные движения. В то же время несмотря на такое повышение двигательной активности, при подаче звукового сигнала животное своевременно реагировало на подаваемый звуковой сигнал, совершая прыжок и побежку из стартового отсека камеры в его целевой бокс с последующим лаканием. Латентный период реакции оставался на уровне фоновых показателей ($1,2 \pm 0,07$ сек), в то время как время, затраченное на прыжок и побежку в связи с возникновением поисковой реакции, увеличивалось с $3,27 \pm 0,07$ сек до $7,5 \pm 0,1$ сек. Время, затраченное на потребление 5 мл воды, не менялось и составляло $20,17 \pm 0,11$ сек. В связи с возникновением реакции облизывания, умывания, обнюхивания экспериментальной камеры несколько увеличивалось и время возвращения животного в стартовый бокс камеры (животное легко отвлекалось, смотрело по сторонам, обнюхивало барьер камеры) - с $4,23 \pm 0,07$ до $8,57 \pm 0,08$ сек.

Повышение параметров стимуляции приводило к возникновению описанных выше реакций прямо во время стимуляции и продолжалось после прекращения стимула. В связи с продолжительным умыванием увеличивалось время латентного периода реакции на условный раздражитель - с $1,2 \pm 0,07$ до $3,1 \pm 0,07$ сек. Увеличение параметров стимуляции не влияло на количество выпитой воды. Последующее повышение силы тока до 300 мкА приводило к ярости (рисунок).

Регистрация количества потребляемой воды показала, что оно оставалось на уровне фоновых показателей.

Аппликация КХ в АБ ядро амигдалы в дозе 0,5 мкг не приводило к нарушению навыка.

Увеличение дозы вводимого препарата до 2-3 мкг приводило к возникновению агрессивной реакции: животное становилось пугливым, вздрагивало на звуковой сигнал, его с трудом можно было взять на руки. Развивается интенсивная эмоциональная реакция: постоянное шипение, ворчание, непрерывное хождение по комнате, отход от экспериментатора, пилоэрекция. При этом, исполнение навыка не нарушалось. Отмечалось увеличение времени латентного перио-

да реакции на условный раздражитель (с $1,23 \pm 0,07$ до $3,57 \pm 0,08$ сек) и обратного возвращения (с $4,2 \pm 0,07$ до $8,5 \pm 0,07$ сек). Остальные компоненты оставались на уровне фоновых показателей. Регистрация количества потребляемой воды показала, что оно не отличалось от таковых у интактных животных (рисунок).

Аппликация 5-ОТ в АБ ядро амигдалы в дозах 10-20 мкг не приводило к нарушению условно-рефлекторного питьевого навыка. Кролики, помещенные в стартовый отсек экспериментальной камеры, проявляли признаки эмоционального беспокойства в ожидании санкционированного сигнала. При подаче условного раздражителя кролик своевременно реагировал на него. Не изменялось также время, затрачиваемое на прыжок-побежку, лакание и обратное возвращение. Увеличение дозы до 30-40 мкг приводило к появлению реакции настораживания, резко выраженной саливации, животные не проявляли признаков эмоционального беспокойства, что отражалось в увеличении времени латентного периода реакции на условный раздражитель (с $1,27 \pm 0,07$ до $3,37 \pm 0,09$ сек). Введение 5-ОТ не влияло на общую двигательную активность. Жи-

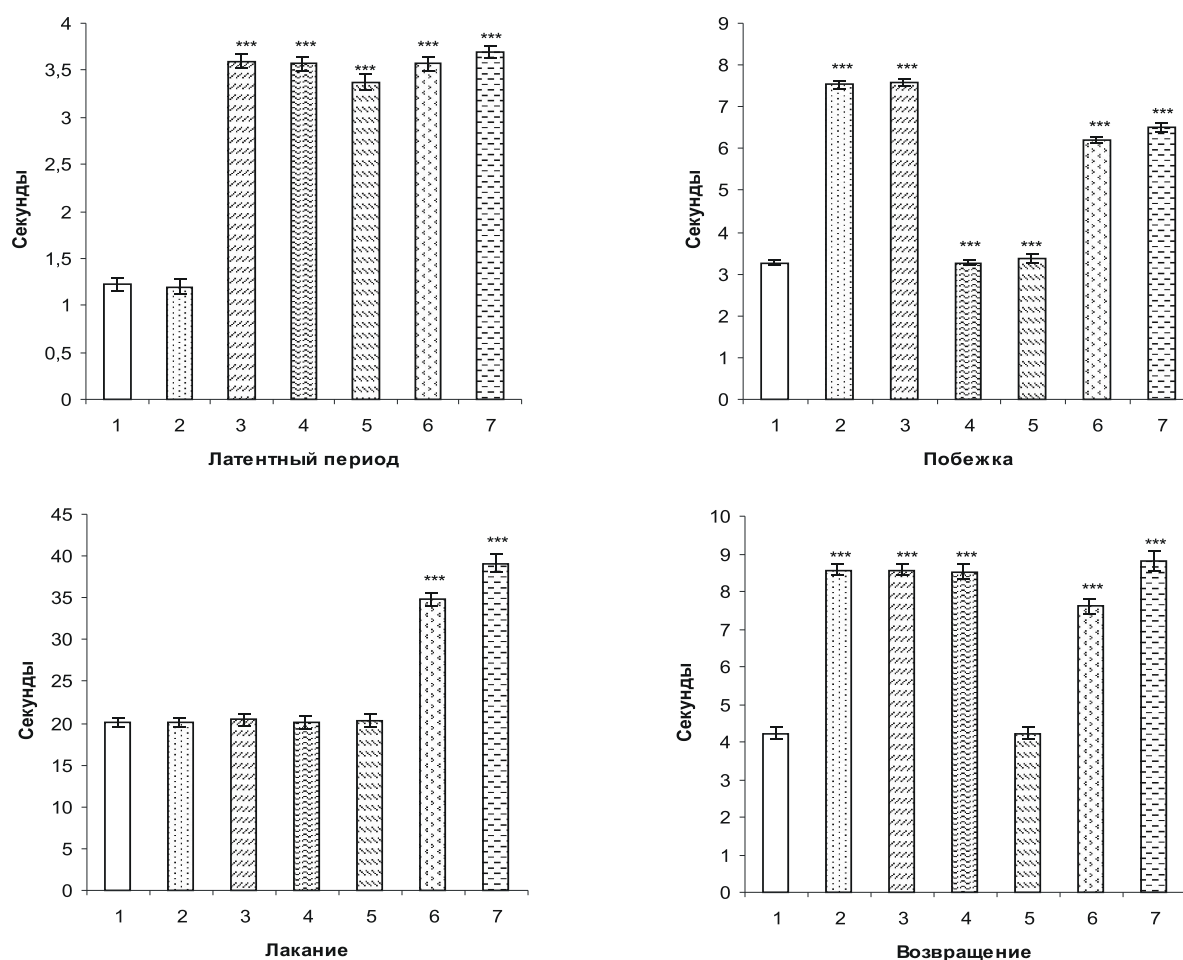


Рисунок. Влияние электро- и хемотимуляции АБ ядра амигдалы на временные параметры исполнения условно-рефлекторного питьевого навыка.

1 - фон; 2, 3 - низко- и высокочастотная стимуляция; 4 - аппликация КХ; 5 - введение 5-ОТ; 6 - аппликация НА; 7 - введение новокаина. Достоверность различий данных по отношению к контролю: *** - $p < 0,001$.

вотное совершало прыжок-побежку, лакание и обратное возвращение. Временные параметры этих компонентов условного рефлекса оставались на уровне фоновых показателей и составляли, соответственно: $3,37 \pm 0,1$ сек; $20,23 \pm 0,15$ сек и $4,23 \pm 0,07$ сек. Повышение дозы до 50-100 мкг приводило к полному торможению условного рефлекса (рисунок). Не менялось и количество потребляемой воды.

Введение НА (20 мкг) в АБ ядро амигдалы приводило к возникновению у животных состояния заторможенности, ступора, следствием чего было увеличение времени латентного периода реакции на условный раздражитель (с $1,23 \pm 0,07$ до $3,57 \pm 0,08$ сек). Увеличивалось также время, затрачиваемое на прыжок-побежку (с $3,27 \pm 0,07$ до $6,2 \pm 0,07$ сек), лакание (с $20,27 \pm 0,12$ до $34,93 \pm 0,15$ сек) и обратное возвращение (с $4,17 \pm 0,09$ до $7,6 \pm 0,09$ сек). Аппликация НА не влияла на количество потребляемой воды, которое оставалось на уровне фоновых показателей.

Введение 10% раствора новокаина в АБ приводило к некоторым изменениям в поведении животных. Кролики, помещенные в экспериментальную камеру, не проявляли, как обычно, признаков эмоционального возбуждения. Они не проявляли никаких агрессивных и защитных реакций, становились ручными. Такое заторможенное состояние, в целом, не нарушало исполнения выработанного питьевого навыка. На подаваемый звуковой сигнал животное реагировало с большим латентным периодом $3,7 \pm 0,07$ сек, вместо $1,27 \pm 0,07$ сек. Увеличивалось также время, затрачиваемое на прыжок-побежку - с $3,23 \pm 0,07$ до $6,5 \pm 0,11$ сек, лакание - с $20,07 \pm 0,1$ до $39,07 \pm 0,21$ сек, обратное возвращение - с $4,27 \pm 0,07$ до $8,8 \pm 0,13$ сек. Регистрация количества потребляемой воды в условиях новокаиновой блокады АБ ядра амигдалы не выявила ее изменения, по сравнению с фоновым показателем (рисунок).

Наблюдения за поведением животных показали, что в условиях электрической стимуляции АБ ядра амигдалы отмечается появление ориентировочно-исследовательской реакции эмоционально-положительного типа, сопровождающееся облизыванием, умыванием, саливацией, в то время как воздействия аналогичными параметрами раздражающего тока на АЦ ядро миндалины провоцируют появление агрессивно-оборонительного поведения. Полученные нами данные согласуются с исследованиями некоторых авторов, которые также наблюдали появление ориентировочно-исследовательского поведения при стимуляции АБ ядра амигдалы.

В то же время, некоторые ученые при пороговых раздражениях миндалины отмечали наступление реакции настораживания, переходя-

щей в ориентировочную реакцию. При усилении параметров стимуляции АБ ядра амигдалы реакция настораживания могла сменяться реакцией ярости (11). Кроме того, в экспериментах на кроликах стимуляция миндалины вызывала различные по характеру сдвиги эмоционального состояния (11). Двигательные акты обнюхивания, облизывания, жевания и саливации отмечались учеными при стимуляции переднемедиальной части миндалины и ученые относят их к половой и родительской деятельности (10).

Агрессивные реакции наблюдались нами и при аппликации 2 мкг КХ в АБ ядра амигдалы: животное становилось пугливым, вздрагивало на звуковой сигнал, с трудом можно было взять в руки. Исполнение навыка при этом, в целом, не менялось, отмечалось увеличение времени латентного периода реакции на условный раздражитель и обратное возвращение (в 2 раза). Аналогичные данные получены при аппликации КХ в миндалевидный комплекс, что вызывало у животных появление шипения, рычания, пилоэрекции, в результате чего увеличивался латентный период реакции, а при введении в 3-й желудочек развивалась интенсивная эмоциональная реакция, отражающая агрессивное состояние (постоянное шипение, ворчание, непрерывное хождение по комнате). В то же время, электростимуляция этой области не вызывала никакой реакции (12). Известно, что холинергическая стимуляция различных структур лимбической системы, в том числе и миндалины, ацетилхолином (9) или КХ (7) вызывает увеличение потребления воды. В наших экспериментах аппликация КХ в АБ ядро миндалины не влияла на количество выпитой воды. Однако, по имеющимся в литературе данным введение КХ в АК ядро миндалины усиливает, а атропина - полностью устраняет эффекты гипоталамической КХ стимуляции. Автор предполагает, что структуры миндалевидного комплекса оказывают модуляторное влияние на поведение, контролируемое гипоталамической системой.

Появление поисковой двигательной реакции, реакции настораживания, резко выраженной саливации, сопровождающихся увеличением времени латентного периода реакции на условный раздражитель, отмечалось нами при аппликации 30 мкг 5-ОТ в АБ ядро амигдалы. Аналогичную поведенческую реакцию наблюдали некоторые ученые при введении 5-ОТ в АБ ядро миндалевидного комплекса кошек и грушевидную кору. Увеличение времени латентного периода пищевого условного рефлекса отмечалось также в опытах на кроликах при введении предшественника серотонина 5-окситриптофана внутривенно (7). В то же время, другие ученые при введении серотонина отмечали у животных нарушение координации движений, развитие ступорного состояния, явления катаlepsии (4).

Глубина торможения и длительность эффекта зависели от дозы вещества. Повышение дозы до 50-100 мкг приводило к полному торможению условного рефлекса.

Возникновение состояния заторможенности отмечалось нами при введении НА (20 мкг), что сопровождалось увеличением всех временных параметров условно-рефлекторного навыка. Аналогичная поведенческая реакция - подавление условной реакции, подкрепляемой водой, была получена некоторыми учеными при введении НА в миндалина (13); у кроликов наблюдается угнетение пищевых условных рефлексов, у собак частично тормозят двигательные пищевые рефлексы, но сильно угнетают слюнные условные рефлексы. Адреналин или НА, введенный в желудочки мозга кошки, приводят к развитию наркотического состояния, аналгезии. Подобные изменения возникают при введении адреналина в желудочки мозга мышей, обезьян, овец и человека (7).

Более выраженное торможение условного питьевого рефлекса отмечалось нами при новокаиновой блокаде исследуемых ядер амигдалы, животные при этом становились ручными. В этом случае наблюдалось увеличение всех временных параметров исполнения условно-рефлекторной питьевой реакции, но более выраженное, чем при аппликации НА. Исчезновение реакции страха без особых нарушений, моторных реакций было получено при повреждении миндалины (11). Исчезновение агрессивных реакций после разрушения миндалины и то, что животное после такой операции становится ручным, позволяет считать, что миндалина оказывает облегченное влияния на низкие механизмы агрессивного поведения. Наиболее выраженная агрессивная реакция наблюдалась при раздражении миндалины. Причем, самый низкий порог для реакции настораживания и ориентировочно-исследовательской реакции вызывался в наших исследованиях с АБ ядра, в то время как агрессивно-оборонительная реакция наблюдалась только при стимуляции АЦ (3).

Таким образом, полученные нами данные об участии миндалины в условно-рефлекторном поведении, полученные методами электрического, химического раздражения и временного выключения АБ ядра, свидетельствуют о модулирующей роли его в формировании сложных форм поведения. Поскольку память и обучение реализуются через эмоциональную

сферу с включением серотонинергических и норадренергических волокон (5, 6), то в этих случаях вовлечение миндалины в эти нервные процессы будет определяться при формировании эмоционально-положительного поведения серотонинергическими системами, а эмоционально-отрицательного - норадренергическими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багирова Р.М. Участие дорсального и вентрального амигдалофугальных путей в реализации питьевого выработанного навыка. - Сб.науч.трудов соц-полит.проблемы. Баку, 2004, N.12, с.125-133;
2. Богомолова Е.М. Амигдалоидная область. - БМЭ. М., 1971, N.3, с.70-83;
3. Ведяев Ф.П. Анализ эффектов электростимуляции некоторых лимбических структур. - Нейрофизиология, 1969, N.2, с.194-201;
4. Громова Е.А. О роли серотонина в функциональных связях гипоталамуса. - В кн.: Вопросы физиологии и патологии нервной системы. Труды. Ин-та норм. и патол. физиологии АМН СССР, М., 1966, т.9, с.36-39;
5. Громова Е.А. Эмоциональная память и ее механизмы. М.: Наука, 1980, 181 с.;
6. Громова Е.А., Семенова Т.П. Моноаминергическая система мозга как структурная основа функциональной связи эмоций и памяти. - В кн.: Механизмы модуляции памяти. Л.:Наука, 1976, с.74-85;
7. Ильющенок Р.Ю. Некоторые нейрхимические механизмы лимбической системы. - В кн.: Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса. М.:Наука, 1968, с.202;
8. Малышенко Н.М. Действие кортикостероидов на гипоталамо-ретикуло-лимбические образования головного мозга. - Успехи физиологических наук, 1976, N.2, с.89-115;
9. Ониани Т.Н., Коридзе М.Г., Абзанидзе Е.В. Поведенческие электроэнцефалографические и вегетативные эффекты раздражения гипоталамуса. - В кн.: Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. Ереван: Изд-во АН Арм. ССР, 1975, с.268-272;
10. Симонов П.В. О роли гиппокампа в интегративной деятельности мозга. - Журн. высшей нервной деятельности, 1972, N.6, с.1119-1123;
11. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. - М.: Изд-во Моск. Ун-та, 1981, 256 с.;
12. Baxter B.Z. Comparison of the behavioural effects of electrical and chemical stimulation applied at the same brain loci. - Exp. Neurol., 1967, v.19, p.412-426;
13. Grossman S.P., Monford H. Learning and extinction during chemically induced disturbance of hippocampal function. - Amer. J. Physiol., 1964, v.207, p.1387-2000;
14. Post St., Mai J.K. Contribution to the amygdala loid projection field in the rat. A quantitative autoradiographic study. - J. Hirnforsch., 1980, v.21, N.2, p.199-225.

SUMMARY

Participation of basolateral nucleus of amygdala in regulation of drinking behavior at rabbits R. Bagirova

In chronic experimental conditions on rabbits the impact of electro- and chemostimulation, temporary isolation of basolateral amygdala nucleus execution of conditioning drinking behaviour has been studied.

The data obtained testify the modulating role of this nucleus in the formation complex behavioural forms.

Поступила 18.03.2005

Экология и эпидемиология сальмонеллезов

Э. М. Кулиева, Ф. Ш. Тагиева, Х. Г. Джафарова, М. З. Нифтуллаев
Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Инфекционные болезни остаются одними из важнейших причин массовых заболеваний людей, нарушения психического и физического развития, нетрудоспособности, инвалидизации и преждевременной смерти. Широкое распространение инфекционных заболеваний среди населения, причиняемый ими ущерб здоровью и огромные экономические потери стимулируют исследования по борьбе с инфекционными болезнями и ликвидации отдельных нозологических форм. Наряду с этим, человечество к настоящему времени добилось значительных успехов в борьбе с инфекционными болезнями - снизилась заболеваемость управляемыми инфекциями, ликвидированы пандемии и эпидемии, уменьшилось количество тяжелых форм и септических осложнений от инфекционных болезней (6).

Проблемы патологий, вызываемых многочисленными возбудителями, постоянно и систематически изучаются. Возбудителей инфекционных болезней выделяют не только от человека и животных, но и объектов внешней среды. Учитывая среду обитания, характер основного резервуара, в настоящее время инфекционные болезни делятся на антропонозы, зоонозы и сапронозы.

Длительное время считалось, что единственно возможным местом естественного обитания и размножения любых патогенных микроорганизмов являются организм человека или теплокровных животных. Этому соответствовало утверждение, что внешняя среда есть "кладбище" любых патогенных возбудителей, для существования которых почва, вода или другие субстраты внешней среды, в принципе, непригодны (4). В дальнейшем выяснилось возможность существования во внешней среде некоторых "традиционных" возбудителей и обнаружены патогенные свойства у микробов, прежде считавшихся сапрофитами. Башенин В.А. (3) писал, что между паразитами и сапрофитами нет никакой разницы и некоторые патогенные микробы способны, в то же время, жить и размножаться во внешней среде.

В 1958 году Терских В.И. (9) выделил отдельную группу болезней, возбудители которых способны к нормальному обитанию во внешней среде, названные сапронозами. Считалось, что возбудители сапронозов являются естественными обитателями окружающей среды, свободно-живущими сочленами природных биоценозов, не нуждающимися в теплокровном организме. Возбудители сапронозов не только не проявляют

специфичности к определенному хозяину, поражая необычно широкий круг животных, но и, вообще, характеризуются эпизоотическим паразитизмом. У возбудителей сапронозных инфекций существуют две фазы обитания - внешняя среда и организм хозяина и, естественно, две экологические фазы - сапрофитическая и паразитическая - две параллельно существующие части популяций - внеорганизменный и организменный. При переходе из свободно-живущего существования к паразитическому возбудители сапронозов способны использовать организм в силу своих широких экологических возможностей и физиологической универсальности, а не благодаря паразитическому образу жизни.

Для возбудителей сапронозов внешняя среда может быть признана полноправной средой, где темпы размножения и накопления заметно превышают темпы отмирания в субстратах внешней среды. Следует отметить, что возбудители сапронозов способны к обитанию и размножению в широком температурном диапазоне (от 0° до 60°C), чем оптимум роста этих возбудителей во внешней среде отличается от температуры тела теплокровных животных.

Перечень сапронозных инфекций расширяется с учетом современных данных. Изучены экологические особенности возбудителей псевдотуберкулеза, кишечных иерсиниозов, листериоза, эризипелоида, мелоидоза, болезни легионеров, холеры, столбняка, газовой гангрены, сибирской язвы.

Некоторые патогенные бактерии способны к обитанию, размножению и сохранению в различных объектах внешней среды, являющихся экологическими нишами. Отличительные особенности патогенных бактерий состоят в том, что в сапрофитической фазе существования они подвергаются сильному воздействию факторов внешней среды, отличному от воздействия организма как среды обитания паразитов. В отличие от возбудителей сапронозов, патогенные микроорганизмы выводятся во внешнюю среду и постепенно здесь отмирают. В этом случае популяции возбудителя оказываются не только под контролем популяции хозяина, но и факторов внешней среды (5).

Для сапрофитического существования возбудителя необходим широкий диапазон экологической толерантности, т.е. сохранение жизнеспособности при колебаниях температуры, влаж-

ности, активной реакции среды, содержания органических веществ и прочие. Закономерности распространения и численность патогенных микроорганизмов во внешней среде определяются не только абиотическими, но и биотическими факторами. Резкие различия организма и внешней среды в отношении абиотических и биотических факторов обуславливают неизбежность адаптационной изменчивости ряда важнейших свойств патогенных микроорганизмов - вирулентность, ферментативность, антигенная структура и другие.

В настоящее время возрастает интерес к сапрофитическому существованию патогенных бактерий и накоплены данные об обитании, размножении и накоплении патогенных микроорганизмов в различных объектах внешней среды. Данные об экологии отдельных патогенных микроорганизмов во внешней среде немногочисленны. Имеются прямые (инфицированность почвы, воды и выживаемость возбудителей) и косвенные (заболеваемость людей и животных) данные об экологии патогенных возбудителей.

Несмотря на почти вековой фон ее разработки и существования сведений об этиологии, эпидемиологии и экологии, проблема сальмонеллезов остается одной из актуальнейших вопросов здравоохранения.

Сложность решения проблемы сальмонеллезов связана с рядом особенностей, отличающих их от других кишечных инфекций большим разнообразием клинических форм, широким распространением бессимптомных форм болезни, полиэтиологичностью, множественностью источников инфекции, многообразием путей и факторов передачи возбудителей (1, 2, 8).

В современных условиях изменился не только характер развития эпидемического процесса, но и биологические свойства сальмонелл.

Анализ сложившейся ситуации в мире свидетельствует о том, что кардинальное снижение социально-экономического ущерба от сальмонеллезов возможно при успешном решении многих аспектов этой проблемы, в частности, экологии и эпидемиологии сальмонеллезов.

Известно, что сальмонеллезы - это острые кишечные инфекции, вызываемые многочисленными представителями бактерий рода *Salmonella*. Основными источниками инфекции являются различные представители мира животных. Доказана также роль человека как источника инфекции. Между тем установлено, что естественной средой обитания сальмонелл являются не только организм животных, человека, но и внешняя среда. В связи с этим, ряд авторов указывает на целесообразность включения сальмонеллезов в класс зооапронозов (7).

В связи с этим, мы задались целью изучить экологические и эпидемиологические особен-

ности сальмонеллезов для определения их принадлежности к зооапронозам. Известно, что сальмонеллы, выделяясь с экскрементами животных и человека, загрязняют окружающую среду непосредственно и опосредованно через промежуточные объекты. Для сальмонелл характерна способность сохранять жизнеспособность в различных абиотических факторах внешней среды, а также размножаться в них. На сроки и способность размножения и сохранения сальмонелл во внешней среде влияют температура, влажность, рН, количество сапрофитных микроорганизмов.

В силу высокой специфичности механизма передачи при сальмонеллезе важнейшее практическое значение имеет устойчивость сальмонелл в различных пищевых продуктах.

Пищевые продукты в зависимости от сохранения в них сальмонелл делятся на группы, в которых возбудители размножаются (мясо, мясopодукты); не размножаются, но длительное время остаются жизнеспособными (масло, сыр, хлеб); быстро погибают (лимонный сок, уксус, вина и др.). В последние годы обсеменность сальмонеллами пищевых продуктов достигает значительных размеров благодаря широкому распространению носительства среди здоровых животных и вторичной контаминации в процессе переработки сырья, приготовления полуфабрикатов и готовых пищевых продуктов.

Целью наших исследований было изучить выживаемость сальмонелл в национальных мясных блюдах, в воде и почве. Мясо представляет собой хорошую питательную среду для развития многих бактерий, в том числе сальмонелл, которые сохраняют не только жизнеспособность, но способны к размножению в нем даже при низкой температуре.

Проверка эффективности термической обработки инфицированного мясного блюда (кюфта) для обезвреживания сальмонелл позволила установить, что при варке зараженного мяса в течение 1 часа гибель сальмонелл наступала через 10 минут при температуре 80°C. В инфицированном сальмонеллами мясе (*S. typhimurium*), из которого было приготовлено национальное блюдо (кебаб), сальмонеллы погибали через 1 час.

Водный фактор играет важную роль в распространении кишечных инфекций. Эпидемиологическое значение инфицированной воды открытых водоемов и частое обнаружение сальмонелл в воде возможно благодаря способности этих микробов выживать в абиотической среде. Они, находясь в воде, сохраняют весь комплекс присущих им биологических свойств, в том числе вирулентность, могут размножаться в воде, что свидетельствует о большой потенциальной возможности воды, как фактора распространения

инфекции. В наших исследованиях сроки сохранения жизнеспособности *S. typhimurium* в дистиллированной воде составляли - 140 дней, водопроводной - 40 дней, в морской воде - 35 дней, колодезной - 65 дней.

Установленная нами длительная выживаемость сальмонелл в воде может привести к такой циркуляции возбудителя, как опосредованный путь заражения: вода - животные продукты - человек - сточные жидкости - вода - животные.

В окружающей человека среде в воде микробы подвергаются различным влияниям: химизм среды, физические факторы, взаимоотношение с биоценозом, различные размеры взвешенных частиц, гидрологические факторы (скорость течения, штормовые и приливные передвижения воды, степень разбавления поступающих сточных жидкостей).

Сальмонеллы длительно сохраняют жизнеспособность в почве. Значение почвы как экологического фактора окружающей среды равнозначно воде и неотделимо от последней ввиду их тесной взаимосвязи. Почва загрязняется фекалиями животных, птиц и человека, является поставщиком различных минеральных и органических веществ, используемых растениями, поэтому она представляет большую значимость в общем экологическом балансе биосферы. Темпы размножения сальмонелл зависят от температуры, влажности и типа почв, а также содержащихся в них органических веществ.

Изучение нами выживаемости *S. typhimurium* в экологически нарушенных нефтезагрязненных почвах Апшерона позволило нам установить их выживаемость до 1 месяца, в обычной почве - до 5 мес.; *S. enteritidis* - до 3 мес. при температуре 0°C, в замороженной почве - до 40 дней, искусственно зараженной почве - 230-260 дней.

В последние годы сальмонеллы обнаруживаются в растительных продуктах. На свежих овощах и фруктах, доставленных с полей, на которых не применяли в качестве удобрений фекалии и сточные жидкости, сальмонеллы размножаются и проникают в части проростков растений (томаты) через корневую систему и размножаются в них. Они размножаются в ассоциации с живыми клетками женьшеня камуса кирказона, воробейника. Эти данные свидетельствуют о том, что между сальмонеллами и растениями развиваются сложные взаимоотношения. С одной стороны, микроорганизмы реализуют патогенный потенциал при взаимодействии с расте-

ниями, с другой - выявлено стимулирующее и ингибирующее воздействие растительных клеток на рост микроорганизмов.

Проведенные экспериментальные исследования на выживаемость сальмонелл на объектах внешней среды, их длительное обитание в естественных экосистемах дают основание считать их средой обитания, как организм животных, птиц, человека и отнести сальмонеллезы к зоосапронозам.

На наш взгляд, высказанное нами положение соответствует современному уровню знаний в области эпидемиологии сальмонеллез и может оказаться полезной, как для научных работников, так и практических врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башенин В.А. Курс общей эпидемиологии. М., 1936; 2. Громашевский Л.В. Общая и частная эпидемиология. М., 1973, т.1.; 3. Кулиева Э.М. Влияние эпизоотической ситуации на распространение сальмонеллез среди людей. - В кн.: Актуальные проблемы клинической микробиологии в XXI веке. Баку, 2001, с.20; 4. Кулиева Э.М. Некоторые аспекты популяционной эпидемиологии различных заболеваний. - В кн.: Актуальные проблемы педиатрии в Азербайджане. Баку, 2004, с.130; 5. Литвин В.Ю. Патогенные бактерии общие для человека и растений. - Журнал микробиологии, 1994, N.3, с.15-17; 6. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.А. Инфекционные болезни в конце XX века и санитарно-эпидемиологическое благополучие в России в XXI веке. - Журнал микробиологии, 2002, N.3, с.16-23; 7. Сергеев В.И. Об эпидемиологической классификации инфекционных болезней человека. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2002, N.2, с.54-57; 8. Солодовников Ю.П., Лыткина И.Н., Филатов Н.Н. и др. Сальмонеллезы в Москве: эпидемиологическая характеристика и задачи профилактики. - Журнал микробиологии, 1996, N.4, с.46-49; 9. Тимченко Н.Ф., Булгаков В.П., Булах Е.В. и др. Взаимодействие *Yersinia*, *Listeria* и *Salmonella* с растительными клетками. - Журнал микробиологии, 2000, N.1, с.6-10.

SUMMARY

Ecology and epidemiology of salmonellosis

E. Quliyeva, Kh. Jafarova, F. Taqiyeva, M. Niphitullayev

The salmonellosis are one of urgent and complex problems of public health services because of a variety of the clinical forms, wide circulation salmonella carrier, poli-etiological, multitude of sources of an infection, varieties of ways and factors of transfer of an infection. Are investigated ecological and epidemiological of feature of salmonellosis for an accessory them to zoonosis. By experimental researches is established long survival salmonellas in national meat dishes, water and ground. The carried out researches on survival on objects of external environment, their long living in natural ecological systems give the basis to attribute these nozofoms to zoonosis.

Поступила 06.04.2005

Роль м-холинолитиков в комплексном лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря

Ф. Н. Гаджиева

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А.Алиева, г. Баку

Среди урологических заболеваний детского возраста нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) занимает одно из ведущих мест. Это обусловлено как высокой частотой заболевания, так и отсутствием единых подходов к его диагностике и лечению. В среднем, НДМП встречается с частотой от $7,5 \pm 3,3$ до $25,0 \pm 6,0$ на 100 детей в разных возрастных группах (5). Нестабильность детрузора выявляется у 10-15% взрослого населения (1).

В настоящем диагноз НДМП выставляется при проведении клинического обследования нижнего мочевого тракта, а именно ретроградной цистометрии (3, 8, 10, 11, 12). Отмеченный метод является информативным уродинамическим исследованием, объективно отражающим функциональное состояние мочевого пузыря, непосредственно ответственного за клиническое проявление этого заболевания (1, 2).

Клиническими симптомами НДМП являются: учащенное мочеиспускание, императивные позывы, ургентное недержание мочи, непроизвольное мочеиспускание во время сна как днем, так и ночью. Наибольшее неудобство больным доставляет энурез. Ночной энурез является вторым по распространенности после амергии детским заболеванием.

С каждым годом растёт число различных медикаментов, применяемых в терапии НДМП. Антихолинергические препараты на сегодняшний день являются основными средствами лечения этого заболевания. Одним из представителей этой группы является оксибутирин гидрохлорид. Терапия больных с нестабильным мочевым пузырём направлена, прежде всего, на восстановление утраченного контроля над накопительной способностью мочевого пузыря, уменьшение сократительной активности детрузора и увеличение ёмкости мочевого пузыря (4).

Объективным критерием прогнозирования эффективности лечения является установленная форма НДМП и, в соответствии с ней, выбранная оптимальная тактика лечения. Многолетний опыт нашей клиники доказал, что наибольший эффект достигается при комбинированном лечении, которое включает в себя как фармакотерапию, так и физиотерапию.

Целью наших исследований было изучение эффективности оксибутирин гидрохлорида при различных формах НДМП и сравнительная ха-

рактеристика уродинамических показателей до и после лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением в детском отделении Республиканской клинической урологической больницы г. Баку за период с 2002 по 2004 находилось 1135 детей с жалобами на нарушение уродинамики. Следует отметить преобладающую возрастную группу составляли дети дошкольного возраста. Все больные были подвергнуты комплексному урологическому и уродинамическому обследованию до и после окончания лечения (общий анализ мочи, ультразвуковое исследование, ритм спонтанных мочеиспусканий, урофлоуметрия, ретроградная цистометрия). Уродинамические исследования проводились на цветной урвидеосистеме "DIZA 2100" (фирмы "Dantek-Electronic" Дания) и восьмиканальном полиграфе фирмы "Sanei" (Япония). Оценивались следующие параметры: объём мочевого пузыря к моменту возникновения первого позыва на мочеиспускание, максимальная ёмкость мочевого пузыря (V_{\max}), тонус детрузора (ТД), количество нестабильных сокращений детрузора (СД).

Учитывая все параметры ретроградной цистометрии, которая проводилась как в положении лёжа, так и стоя, и основываясь на классификации М.Д. Джавад-заде, В.М.Державина (1989) нами были выделены следующие формы НДМП: норморефлекторный мочевой пузырь (объём мочевого пузыря в норме, отсутствие патологических сокращений); гиперрефлекторный мочевой пузырь (ГМП) и его постуральная форма (объём мочевого пузыря снижен, отсутствие патологических сокращений); неадаптированный мочевой пузырь (НМП) и его постуральная форма (объём мочевого пузыря в норме, наличие патологических сокращений); гиперрефлекторный неадаптированный мочевой пузырь (ГНМП) и его постуральная форма (уменьшение объёма мочевого пузыря, наличие патологических сокращений).

Таким образом, гиперрефлекторная форма НДМП была выявлена у 38,8% обследованных детей, у 7,6% - нестабильность детрузора, различные варианты ГНМП были установлены у 46,1%, норморефлекторная

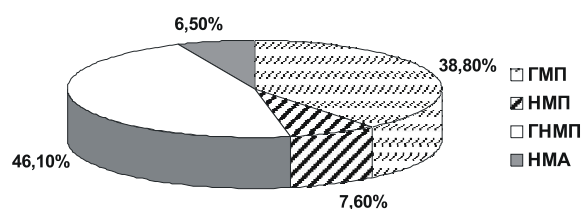


Рисунок. Удельный вес форм НДМП

Таблица. Динамика уродинамических показателей больных с НДМП до и после комплексного лечения

Форма НДМП		До лечения			После лечения		
		V	ТД	СД	V мак	ТД	СД
ГМП	Лёжа	100±10,5	5,7±1,1	-	160,0±6,2	3,2±0,7	-
	Стоя	97,5±5,2	6,8±0,5	-	140,5±8,5	4,4±0,3	-
ГНМП	Лёжа	132,0±6,6	5,9±0,1	4,5±0,8	168,4±0,7	3,8±0,4	2,9±0,2
	Стоя	125,5±9,0	6,6±1,3	4,6±0,8	153,6±9,2	4,8±0,6	3,2±0,3
НМП	Лёжа	221,3±12,8	3,9±0,8	3,6±0,7	275,0±10,3	2,8±0,2	2,0±0,5
	Стоя	215,8±11,8	4,2±0,7	5,2±1,2	267,5±2,7	3,1±0,6	3,0±0,3

форма отмечалась у 6,5% из числа всех пациентов (рисунок).

У больных с гиперактивным мочевым пузырём энурез отмечался, в среднем, 3-4 раза в неделю, причём, эпизоды непроизвольного мочеиспускания за ночь иногда доходили до 5-7 раз. У 48% пациентов с энурезом отмечались полакиурия, императивные позывы, а также эпизоды непроизвольного мочеиспускания во время сна в дневное время. У 14% из всех обратившихся пациентов отмечены лишь нарушения мочеиспускания днём.

В группе с гиперрефлекторной формой НДМП нарушения мочеиспускания в дневное время сочетались с энурезом в 68% случаев. Ритм спонтанных мочеиспусканий выявил выраженную полакиурию от 10 до 35 случаев мочеиспусканий за день с резким снижением объёма мочевого пузыря.

Клиническое проявление заболевания у детей с норморефлекторной формой НДМП отличалось тем, что в дневное время симптоматика полностью отсутствовала. Ритм спонтанных мочеиспусканий выявил, что количество мочеиспусканий в течение суток составило 3-6 эпизодов, объём мочевого пузыря в пределах нормы - 180-350 мл в соответствии с возрастом. Непроизвольное мочеиспускание во время сна (энурез) являлся основным проявлением болезни. Как правило, в 75% случаев имел место глубокий сон. Обычно энурез отмечался в неделю 2-3 раза.

В зависимости от формы НДМП было назначено соответствующее лечение.

Терапия больных с норморефлекторной формой НДМП заключалась в приеме антидепрессантов (мелипрамин, флуоксетин) и природного антидепрессанта (экстракт зверобоя).

Мелипрамин назначался согласно рекомендациям фармакопении детям от 5 до 7 лет - 0,025 г, от 8 до 14 лет - 0,025-0,05 г и старше 14 лет - 0,05 и более 1 раз в день за час до сна на протяжении двух месяцев. При получении недостаточно стойкого положительного результата по истечении этого срока пациентам назначался флуоксетин (антидепрессант второго поколения) в дозе 10-20мг 1 раз в сутки перед сном детям старше 12 лет. В младшей возрастной группе рекомендовался природный антидепрессант - экстракт зверобоя, обладающий антидепрессантным действием двух классов: ингибиторов моноаминоксидазы и ингибиторов избирательного поглощения серотонина. Одновременно рекомендовалось ограничение питьевого режима во второй половине суток.

Комплексное лечение гиперактивного мочевого пузыря включало медикаментозное и физиотерапевтическое лечение. Медикаментозная терапия больных с гиперрефлексией и неадаптированными сокращениями мочевого пузыря была направлена на умень-

шение сократительной активности детрузора и увеличение ёмкости мочевого пузыря. С этой целью применялись антихолинергические препараты. Эффект антихолинергических препаратов обусловлен блокированием постганглионарных парасимпатических холинорецепторов гладкой мышцы мочевого пузыря, активация которых индуцирует сокращение детрузора. Одним из таких лекарственных средств является оксибутинин гидрохлорид. Этот препарат оказывает не только холинолитическое действие, но и выраженное папавериноподобное спазмолитическое действие на гладкие мышцы мочевого пузыря. Оксибутинин гидрохлорид назначался всем пациентам с нестабильным мочевым пузырём в начальной дозе 2,5 мг 2 раза в день. При недостаточной эффективности дозу препарата увеличивали до 10 мг в день в течение двух месяцев. В комбинированную терапию входило и физиотерапевтическое лечение - электростимуляция анального сфинктера ди-адинамическими токами, которая оказывает влияние на сегментарную иннервацию мочевого пузыря, нормализует супраспинальный вегетативный аппарат. Электростимуляция анального сфинктера по методу З. П. Кузнецовой проводилась совместно с ультразвуковой терапией области мочевого пузыря и поясничного отдела в течение 10-12 дней. Больные получали 3-4 курса комплексного лечения с интервалом в 1,5 месяца.

Основываясь на исследованиях различных авторов о возможной обратной блокады холинорецепторов при местном повышении температуры, нами в комплексную терапию НДМП был включён также метод регионарной гипертермии мочевого пузыря при помощи парафиновых аппликаций (10-15 сеансов). Следует отметить, что регионарная гипертермия улучшает местное кровообращение и обменные процессы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Эффективность лечения оценивалась после 2 курсов комплексного лечения. Результаты трёхмесячного лечения больных с гиперактивным мочевым пузырём выявили его высокую эффективность. Об этом свидетельствовали как положительная динамика клинического состояния, так и улучшения параметров уродинамических исследований.

По прошествии 3-х месяцев с начала приёма оксибутинин гидрохлорида отмечалось полное исчезновение нарушений мочеиспусканий днём. Частота энуреза снизилась до 2-3 раз в месяц у 30% из числа всех больных, до одного раза в неделю - у 60%, у 10% пациентов клинических изменений в отношении частоты эпизодов энуреза не было отмечено.

Наряду с улучшением субъективных показателей клинического течения НДМП была установлена и положительная динамика объективных параметров. Комплексное лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря способствовало улучшению уродинамических показателей, характеризующих функцию мочевого пузыря в фазе накопления мочи во всех группах больных (Таблица).

Если до лечения у больных с гиперрефлекторной формой НДМП цистометрический объём мочевого пузыря был 100 мл (в положении лёжа) и 97,5 мл (в положении стоя), то после лечения результаты были следующими: 160,0 мл и 140,5 мл, соответственно. Тонус детрузора до лечения в положении лёжа был 5,7 см. вод. ст., стоя - 6,8 см. вод. ст., после терапии - 3,2 и 4,4 см. вод. ст., соответственно.

В группе больных с ГНМП цистометрические показатели были следующими: объём мочевого пузыря лёжа - 132 мл и стоя - 125,5 мл. После лечения отмечено значительное увеличение параметров - 168,4 мл и 153,6 мл, соответственно. Тонус мочевого пузыря был 5,9 см. вод. ст. - лёжа и 6,6 см. вод. ст. - стоя, а после лечения 3,8 и 4,8 см. вод. ст., соответственно. Количество сокращений уменьшилось с 4,5 до 2,9 в положении лёжа и с 4,6 до 3,2 в положении стоя.

У детей с НМП было отмечено значительное снижение количества непроизвольных сокращений как лёжа, так и стоя (3,6 и 5,2 до - 2,0 и 3,0 после лечения). Следует отметить, что наряду с количеством уменьшилась и сила непроизвольных сокращений.

Таким образом, после проведенной терапии в группе больных с ГМП наблюдалось значительное увеличение физиологического объёма мочевого пузыря: в положении лёжа на 60%, в положении стоя - на 44,1%. Величина детрузорного давления уменьшилась на 43,9% лёжа, в положении стоя - на 35,3%.

В группе с гиперрефлекторным неадаптированным мочевым пузырём отмечалось увеличение объёма пузыря на 27,6% - лёжа и на 22,4% - стоя. Тонус детрузора снизился на 35,6% - лёжа и на 27,2% - стоя. Количество сокращений уменьшилось на 35,6% - лёжа и на 30,4% - стоя.

В группе с НМП в 63,2% наблюдалось улучшение, в 30,8% - полное исчезновение сокращений. Количество сокращений уменьшилось на 44,4% в положении лёжа и на 42,3% - в положении стоя.

Переносимость оксибутирин гидрохлорида в применяемых дозах (5-10 мг) была удовлетворительной. Наблюдаемые побочные эффекты были обусловлены антихолинергической активностью препарата и исчезали после снижения дозы.

Исходя из вышеизложенного, комплексное лечение НДМП способствовало нормализации функции мочевого пузыря в фазе накопления. Оксибутирин гидрохлорид оказался высоко эффективным препаратом, особенно при гиперрефлекторной форме НДМП. Применение его при неадаптированных формах НДМП повлияло как

на количество, так и на силу идеопатических сокращений детрузора. Несмотря на то, что уже после двух курсов комплексного лечения отмечались значительные улучшения, при сочетанных формах НДМП требовалась более длительная терапия (3-4 курса), которая приводила к снижению непроизвольной активности детрузора и увеличению ёмкости пузыря.

Предлагаемая нами методика позволяет добиться полной или частичной редукции симптомов заболевания у 87% пациентов. Клиническая эффективность лечения подтверждалась улучшением уродинамических показателей, характеризующих состояние детрузорной активности. Учитывая полученные результаты, представляется возможной рекомендация внедрения разработанной методики лечения НДМП в практику здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдид Р.Э. Комплексное лечение больных с нестабильностью детрузора. - Ж. Урология, 2001, N.5, с.1-4;
2. Гусейнов Э.Я. Уродинамическая диагностика нарушений функции мочевого пузыря у детей с энурезом и его лечение. - Автореф. дисс.... канд. мед. наук М., 1989;
3. Джавад-заде М.Д., Гусейнов Э.Я. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у детей и их лечение. В кн.: Актуал. вопр. физиологии человека, Баку, 1999, с.227-229;
4. Джавад-заде М.Д., Державин В.Н. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М., 1989;
5. Караханова М. С. Распространённость нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей и значение некоторых факторов риска. - Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Баку, 1993;
6. Косилов К. В., Антоненко Ф. Ф., Ицкович А. И. Функциональное состояние нижних мочевых путей у детей с энурезом. - Урология, 2003, N.5, с. 49-57;
7. Крупко В.М., Полторанина З.П. Лечение ночного недержания мочи мелипромином. - Здравоохр. Казахстана, 1987, N.3, с. 44;
8. Allen T. D. Forty years experience with voiding dysfunction. - BJU International, 2003, v.92, p.15-22;
9. Andersson K. The pharmacological treatment of nocturia. - BJU International, 2002, v.90, suppl. 3, p.25-27;
10. Butler R. and Stenberg A. Treatment of childhood nocturnal enuresis: an examination of clinically relevant principles. - BJU International, 2001, v.88, p.563-571;
11. Kirkali Z. Whitaker R. H. The use of oxybutynin in urological practice. - Int. Urol. Nephrol., 1987, v.19, N.4, 385-391;
12. Persson-Junemann Ch., Seemann O., Kohrmann K. et al. Comparison of urodynamic findings and response to oxybutynin in nocturnal enuresis. - Eur. Urol., 1993, v.24, p.92-96;
13. Kosar A., Ankan N., Dincel C.. Effectiveness of oxybutynin hydrochloride in the treatment of enuresis nocturna. - Scand.J.Urol Nephrol., 1999, v. 33, p.115-118;
14. Houts A., Peterson J., Ziebert R. The effect of prior imipramine treatment on the results of conditioning therapy in children with enuresis. - J. Pediatr. Psychol., 1984, v.9, N.4, p.505-509.

SUMMARY

The role of m-cholinolitics in complex treatment of neurogenic bladder dysfunction **F. Gadjiyeva**

The investigation is devoted to the studying of the effectiveness oxybutynin hydrochloride in the treatment of different form of neurogenic bladder dysfunction (NBD). In the treatment of given cystometric findings before and after treatment of the different form NBD. It was established the high effectivity of the drugs, especially in children with detrusor hyperreflexia.

Suggesting methods of the complex treatment NBD was allowed to reach full or part reduction symptoms of illness of 87% patients.

Поступила 12.04.2005

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Непосредственный результат лечения больной хроническим гепатитом С тимозином-альфа1, использованном в режиме монотерапии

М. К. Мамедов
 Центр "MedServis", г.Баку

В литературе имеется ряд сообщений о том, что, используя при лечении больных хроническим гепатитом С (ХГС) комбинацию препаратов альфа-интерферона (α -ИФН) с тимозином-альфа-1 ($T\alpha 1$), практически, не имеющим побочных действий, удается достичь терапевтического результата, не только сопоставимого, но и превосходящего по выраженности и устойчивости таковой при применении комбинации α -ИФН с рибавирином (1). Аналогичные результаты были отмечены и в ряде наших наблюдений (2, 4). Вместе с тем, в отдельных источниках отмечается, что применение $T\alpha 1$ в режиме монотерапии не обеспечивает должной эффективности лечения, которое без препаратов α -ИФН оказывается менее эффективным, нежели указанная выше комбинированная терапия этого контингента больных (3).

В данном сообщении мы представляем результаты проспективного наблюдения за пациенткой, страдающей ХГС и, в силу наличия у нее прямых противопоказаний к назначению препаратов α -ИФН, получившей противовирусную терапию препаратом $T\alpha 1$ (задаксином) в режиме монотерапии.

Больная А., в возрасте 11 лет. Наблюдалась несколько лет у невролога в связи с периодическими судорогами. При магнитно-резонансной томографии выявлены: гипоплазия правой гемисферы мозжечка и субарахноидальная экстрааксиальная киста в правом полушарии головного мозга на фоне гемиатрофических изменений большого мозга. Принимала лечение фенобарбиталом.

При серологическом обследовании были выявлены антитела к вирусу гепатита С (ВГС), а при повторном исследовании сыворотки крови - выявлена РНК ВГС генотипа 1b. "Вирусная нагрузка" - 440000 копий в мл. Активность аланин- и аспартат-аминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) умеренно повышена, активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) - повышена более, чем в 4 раза. Уровень билирубина в крови в пределах нормы.

После обсуждения с неврологом вопроса о возможности применения препаратов α -ИФН было принято решение воздержаться от него из-за периодически повторявшихся судорог.

По настоянию родителей было принято решение о проведении противовирусной терапии задаксином в амбулаторных условиях. Задаксин вводился по 1,6 мкг 6 раз в неделю на протяжении 2 месяцев (1-й этап терапии), по 1,6 мкг 4 раза в неделю на протяжении еще 2 месяцев (2-й этап терапии), а затем по 1,6 мкг дважды в неделю на протяжении еще 8 месяцев (3-й этап терапии). Весь период лечения больная регулярно принимала перорально препарат урсодезокси-холевой кислоты (урсофальк). На протяжении 1-го этапа терапии биохимические исследования и общий анализ крови проводились каждые 2 недели, а в последующие этапы - ежемесячно. Определение уровня "вирусной нагрузки" осуществляли после завершения 1-го и 2-го этапов терапии, а затем каждые 2 месяца лечения.

Спустя месяц после начала лечения, была отмечена нормализация активности АлАТ и АсАТ и более чем двукратное снижение активности ГГТ. В дальнейшем подъема активности этих ферментов не отмечалось на протяжении всего лечения и 3 месяцев после его завершения. Уровень "вирусной нагрузки" после завершения 1-го этапа терапии составил 41350 копий (почти 10-ти кратное снижение), после завершения 2-го этапа - 127100 копий. Спустя 2 месяца после начала 3-го этапа выявить РНК ВГС в крови больной не удалось. Отрицательными оказались и все последующие исследования, проводимые в процессе последующего лечения, а также спустя 1, 2 и 3 месяца после его окончания. Последний факт позволил прийти к заключению, что у больной наступила длительная, вирусологически подтвержденная ремиссия. В настоящее время пациентка остается под наблюдением, а окончательное суждение об устойчивости полученного результата можно будет вынести по истечении года наблюдения.

Таким образом, в представленном наблюдении монотерапия задаксином больной ХГС, вызванным вирусом генотипа 1b, привела к достижению вирусологически подтвержденного тера-

пептического эффекта. Этот факт указывает на необходимость дальнейшего изучения возможностей использования этого препарата в режиме монотерапии, по крайней мере, для лечения больных ХГС, имеющих противопоказания в применении препаратов α -ИФН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. - Биомедицина, 2004, N.2. с.3-10; 2. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахмедбейли Х.Ф. Комбинированное применение интерферона-альфа и тимозина-альфа-1 в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С. - Vita Med. J., 2002, N.3-4, с.40-41 3. 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; 4. Mamedov M.,

Dadasheva A., 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

Immediate result of the chronic hepatitis C therapy in patient treated with thymosin-alpha1 used in monotherapy regime

M.Mamedov

The paper is case report reflected achievement enzymologic and virological response in patient with chronic hepatitis C caused virus belonged 1b genotype who had contraindication to application alpha-interferon.

Поступила 30.05.2005

Альфа-1-антитрипсин как экогенетический маркер

М. З. Дадашов, Т. М. Гусейнов

Институт Физики НАН Азербайджана, г.Баку

В организме человека аллели одного и того же гена проявляются по-разному и под воздействием внешних факторов (в том числе и производственного характера) они не одинаково отзываются организмом. Поэтому определение экогенетических маркеров и их изучение способствуют выявлению возможностей полноценного использования физических способностей человека (5, 6, 13).

Альфа-1-антитрипсин (А1АТ) может быть одним из таких маркеров. Оно относится к классу ингибиторов сериновых протеаз (11). Среди многочисленных аллелей А1АТ, обуславливающих врожденную недостаточность ингибитора в сыворотке крови, особый интерес представляют S и Z, которые ассоциируются с возникновением хронического неспецифического заболевания легких (НЗЛ), патологии печени и ряда других заболеваний (7, 8, 13). Частота развития летального цирроза печени при дефиците А1АТ в молодом возрасте составляет 10-30%, а эмфиземы - 50-60% (4, 8). Вероятность выживания к 60 годам среди лиц, имеющих ZZ вариант, составляет 16% по сравнению с 85% среди всего населения (5). В литературе имеются также сообщения о причастности недостаточности А1АТ к простудным заболеваниям, в целом (2, 4).

Изучение А1АТ недостаточности актуально для нашей Республики еще и потому, что популяционно-генетическая структура сельских райо-

нов, особенности брачной структуры населения привели к широкому распространению в ряде регионов моногенных наследственных заболеваний, различающихся по степени приспособленности их носителей (3).

Учитывая выше сказанное, нами изучено распространение недостаточности А1АТ и его содержания в сыворотке крови взрослых людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом исследования служила цельная кровь, взятая из пальца или вены с антикоагулянтом или без него. Обследовано 1500 образцов сыворотки крови человека.

Для фенотипирования вариантов А1АТ использовали методику изоэлектрофокусирования в тонком слое полиакриламидного геля при pH 3,5-6,0 (10, 12).

Содержание А1АТ определяли спектрофотометрически по разнице расщепления низкомолекулярного субстрата этиловый эфир N-бензоил-L-аргинина известным количеством трипсина и фермента, оставшегося после его взаимодействия с А1АТ сыворотки крови (2).

Результаты обработаны общепринятыми статистическими методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В изученной популяции обнаружены редкие аллели F, I, P, S и Z. Суммарная частота редких аллелей составила 0,0491. Частота редких аллелей варьировала в интервале 0,0441 - 0,0675, в том числе, Z аллель 0,0104 - 0,0226 и S аллель 0,0250-0,0415. Судя по полученным данным, в Республике имеет место недостаточность А1АТ. Полученные результаты

свидетельствуют об умеренной генетической подразделенности, характерной для сельских популяций республики (3). Вполне вероятно, что в формировании генетической подразделенности обследованных популяций ведущим фактором является тенденция к заключению близкородственных браков. Это следует из оценок коэффициента инбридинга (0,016) и частоты эндогамных браков (31,21%).

Сопоставление частот аллелей А1АТ с данными литературы показало, что выявленные нами частоты аллелей А1АТ в популяциях Азербайджана сопоставимы с частотами этих аллелей в европейской популяции. По литературным данным патологические варианты преобладают среди европеоидов, в то время как у монголоидов они практически отсутствуют. У 4% населения северной Европы имеется гетерозиготный дефицит Z варианта. Z вариант встречается у европеоидов в гомозиготном состоянии с частотой 1:2000-8000 (1, 4, 11, 13, 16).

Содержания А1АТ в сыворотке крови взрослых людей, живущих в Азербайджане, в среднем, составляет 2,04 г/л, причем, различия содержания А1АТ в крови у людей разного пола и национальности незначительны, различия по возрасту также не существенны. Установлено четкое индивидуальное постоянство А1АТ с коэффициентом вариабельности от 2% до 11,7%.

Как известно, среди молодежи день за днем возрастает количество курящих лиц. Однако, среди различных экзогенных факторов, неблагоприятно воздействующих на носителей дефицитных аллелей А1АТ, особо опасное место имеет табакокурение. Частицы дыма, накапливаемые в легких курильщиков, провоцируют дисбаланс протеазы/ингибиторы в легких, что вызывает появление аномальных реакций и увеличивает риск развития различных заболеваний, в том числе, эмфиземы легких (9, 14, 15). Интересно то, что использование устройств работающих на керосине, также может приводить к прогрессированию легочной недостаточности даже у некурящих людей с ZZ фенотипом (13). В литературе также имеются сведения о различной восприимчивости людей к холодовому воздействию в зависимости от того или иного типа А1АТ (11).

По литературным и нашим данным, недостаточность А1АТ, обусловленная дефицитными аллелями данного ингибитора, играет важную роль в развитии и течении определенных заболеваний, в том числе профессиональных. Например, патологии органов дыхания (хронический пылевой бронхит и пневмокониоз) наблюдаются, чаще всего, у шахтеров-угольщиков и работников химических предприятий с редкими вариантами гомозиготным сочетанием аллелей M3 и F. А неспецифические заболевания легких (хронический бронхит и начальный пневмофиброз) наблюда-

ются у лиц с гетерозиготными фенотипами в сочетании аллелей M, F и Z. Фенотип MS характерен для шахтеров, страдающих пневмокониозом первой стадии (7, 14). Среди больных асбестозом частота аллеля S в 4 раза выше, что свидетельствует о предрасположенности пациентов А1АТ недостаточности к развитию этой патологии (6).

Поэтому ВОЗ рекомендует проведение neonatalных скринингов для определения концентрации дефицитных аллелей и "груза" заболевания (7). По нашему мнению, как указывали выше, в Республике имеют место недостаточность А1АТ, но небольшому числу пациентов установлен диагноз А1АТ недостаточности и он основан лишь на данных исследования уровня А1АТ в сыворотке крови. Целесообразно было бы массовое обследование лиц с определением концентрации и генотипов А1АТ при обращении их за медицинской помощью и медико-генетического консультирования. Аналогичные исследования необходимо проводить на предприятиях с неблагоприятными условиями труда при проведении профессионального отбора, что позволит выявить контингент лиц с повышенным риском развития патологий и проведению целенаправленных мероприятий по первичной профилактике (запрещение курения, употребление алкоголя и др.). При обнаружении индивидумов с дефицитом А1АТ необходимо исследовать родственников больных, особенно, если в семьях отмечены заболевания печени у детей и НЗЛ у взрослых молодого и среднего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бужиевская Т.И., Черненко В.Ю., Полищук Л.А. Состояние и перспективы генной терапии наследственного дефицита альфа1-ингибитора протеаз. - Биополимеры и клетка 1990, N.2, с.12-17; 2. Веремеенко К.Н. α 1-Ингибитор протеаз и его исследование в клинике. - Клиническая медицина. 1985, N.12, с.21-27; 3. Краснопольская К.Д., Филиппов И.К., Сотникова Е.Н. Мовсумзаде К.М., Гаджиев Б.О. Закономерности распределения аллелей ГбФД в Азербайджане. Сообщение II. Популяционно-генетическое строение трех сел Шекинского района. - Генетика, 1980, т.16, с.1698-1700; 4. Пузырьков В.П., Савюк В.Я. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α 1-антитрипсина. - Пульмонология, 2003, N.1, с.105-115; 5. Спицын В.А., Макакров С.В., Пай Г.В. и др. Генетический полиморфизм и профессиональные заболевания: итоги 10-летних исследований. - Вестник РАМН, 2000, в.5, с.27-32; 6. Шелигин С.И., Храмов А.В., Чалая С.С., Тетрадзе М.Б. Генетическая детерминированность болезней органов дыхания у угольщиков. - В кн.: 2 съезд мед. генет., Алма-Ата, 1990, с.492; 7. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bull. WHO. 1997, v.75 (5), p.397-415; 8. Brantly M, Nukiwa T, Crystal R. Molecular basis of (alpha)1-antitrypsin deficiency. - Am.J.Med. 1988, v.84, p.13-31; 9. Crystal R.G. (alpha)1-Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease: genetic basis and strategies for therapy. - J. Clin. Invest. 1990, v.85, p.1343-52; 10. Hjalmarson Kerstin. Distribution of Alpha-1-antitrypsin phenotypes in Sweden. - Hum. Hered, 1988, v.38, N.1, 27-30; 11. Martin N., Oakeshott J., Clark P. Association between Alpha-1-antitrypsin types and the common cold. - Hum. Hered., 1983, v.33, N.5, p.615-618; 12. Pascali Vincenzo L. Conte Gabriella Improved classification of Alpha-1-antitrypsin in immobilized pH gradients containing sucrose. - Electrophoresis, 1985, v.6, N.8, p.402-404; 13. Piitulainen E.,

Tornling g., Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). - Thorax, 1998, v.53, p.939-943; 14. Stockley R.A., Alpha-1-antitrypsin deficiency: what next? - Thorax, 2000, v.55, p.614-618; 15. Stjernberg N. Beckman G. Beckman L. Alpha-1-antitrypsin types and pulmonary disease among employers and sulphite pulp factory in Northern Sweden. - Hum. Hered., 1984, v.34, N.6, p.791-795; 16. Yu M-H, Lee KN, Kim J. The Z type variation of human (alpha)1-antitrypsin causes a protein folding defect. - Nat.Struct.Biol., 1995, N.2, p.363-367.

SUMMARY

Alpha-1-antitrypsin as ecogenetic marker

M.Dadashov, T.Guseynov

A number of harmful external factors (smoking, etc.) adversely influence on carriers scarce alleles alpha-1-antitrypsin inhibitors (A1-AT) and various pulmonary anomalies promote to display. Besides at workers of the chemical and mountain

enterprises with heterozygotic phenotypes in a combination of allele F, S and Z to a bowl of all meets pulmonary pathologies.

In a population of republic rare phenotypes F, I, P, S, Z are found out. Total frequency of rare variants varied in an interval 0,0441 - 0,0675, Z allele 0,0104 - 0,0226 and S allele 0,0250-0,0415. In other words in Republic has places of insufficiency A1-AT.

Revealing of persons with the raised risk of development of various pathologies and for carrying out of purposeful actions on primary preventive maintenance definition of concentration and variants A1-AT is expedient at their reference behind medical aid. It is necessary and at carrying out of profchoice at the enterprises with adverse working conditions.

Поступила 02.06.2005

Влияние ряда факторов на выживаемость при метастазах злокачественной фиброзной гистиоцитомы

Ф. А. Аббасов

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

Нечастым злокачественным новообразованием из группы костно-мозговых опухолей, составляющим около 3% от всех первичных злокачественных опухолей скелета, является злокачественная фиброзная гистиоцитома. Данная опухоль встречается с одинаковой частотой в любом возрасте, при этом, опухолевый процесс развивается сравнительно медленно. Приблизительно 40-45% переживают 5-летний "барьер", однако, до 20% из них обычно уже имеют метастазы.

В наше исследование вошли 20 больных с метастазами злокачественной фиброзной гистиоцитомы. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

	До 20 лет	21 - 30	31 - 40	Старше 40 лет
Мужчины	3 (25,0%)	4 (33,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)
Женщины	2 (25,0%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)
Всего:	5 (25,0%)	7 (35,0%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)

Как видно из представленной таблицы, больные распределились, практически, с одинаковой частотой в различных возрастных интервалах,

отмечается лишь незначительный возрастной пик во 2-м и 3-м десятилетии, 12 больных были лица мужского пола, женщин - 8.

У 17 (85,0%) больных были выявлены метастазы в легкие, при этом, в 88,2% (15 больных) случаев метастазы в легких носили множественный, практически, двусторонний характер распространения и лишь у 1-го больного был зарегистрирован единичный метастаз и у 1-го - солитарный.

Зависимость общей выживаемости от пола представлена в таблице 2.

Таблица 2. Общая выживаемость больных ЗФГ в зависимости от пола

Пол	1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет
Мужчины	75,0%	33,3%	22,2%	22,2%	22,2%
Женщины	62,5%	37,5%	18,7%	18,7%	18,7%

Сравнительный анализ показал, что пол не влияет на выживаемость. Показатели общей 5-летней выживаемости оказались, практически, одинаковыми в обеих группах и составили 22,2% и 18,7%, соответственно.

Влияние возраста на показатели общей выживаемости представлены в таблице 3.

Таблица 3. Общая выживаемость больных ЗФГ в зависимости от возраста

Возраст	1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет
< 30	41,7%	25,0%	12,5%	12,5%	12,5%
> 30	87,5%	50,0%	33,3%	33,3%	33,3%

Проведенный сравнительный анализ выживаемости в зависимости от возраста показал значительно лучшие результаты в возрастной группе больных старше 30 лет. Показатель общей 5-летней выживаемости в этой группе составил 33,3%, по сравнению с группой больных до 30 лет, где аналогичный показатель составил 12,5%, $p=0.07$.

Учитывая малочисленность этой группы, у данной категории больных нам представилось возможность исследовать только ограниченное количество факторов, таких как пол, возраст и метод лечения.

По методу лечения больные были подразделены на две основные группы: в 1-ю группу вошли больные, получившие лечение химиотерапевтическими препаратами, в единичных случаях - наряду с оперативным вмешательством (12 больных) и во 2-ю - получившие лучевую терапию в сочетании с вышеуказанной программой (8 больных). Больные, вошедшие в 1-ю группу, получили химиотерапию по следующим программам: 8 больных - CAP, 3 - адриамицин и 1 - голоксан.

Показатели общей выживаемости больных злокачественной фиброзной гистиоцитомой представлены в таблице 4.

Выявить статистически достоверное преимущество какого-либо из сравниваемых методов лечения не удалось. Показатели общей выживаемости в обеих группах оказались, практически, одинаковыми.

Несмотря на малое количество наблюдений в представленной группе, мы, тем не менее, попытались представить некоторые прогностичес-

Таблица 4. Общая выживаемость больных ЗФГ в зависимости от метода лечения

Метод лечения	1 год	2 год	3 год	4 год	5 лет
ХТ	66,7%	33,3%	22,2%	22,2%	22,2%
ЛТ	62,5%	37,5%	18,7%	18,7%	18,7%

кие факторы для больных с метастазами злокачественной фиброзной гистиоцитомы.

В исследуемой группе больных в большинстве случаев были выявлены метастазы в легкие, при этом, метастатический процесс носил практически множественный характер.

Как видно из выше указанных данных проведенного исследования, пол, как фактор не оказывает влияния на выживаемость, в то время как возраст значительно улучшает прогноз у данного контингента больных. Больные с диссеминированным процессом в возрасте старше 30 лет живут статистически достоверно выше, по сравнению с больными моложе 30 лет. При этом, метод лечения не оказывает существенного влияния на прогноз. Показатели общей выживаемости в группах больных, которым проводилась в основном химиотерапия и лучевая терапия, оказались идентичными.

SUMMARY

Influence of several factors to survival rate at metastases of malignant fibrotic histiocytoma F.Abbasov

The author investigated the influence of several factors to survival rate in patients with metastatic fibrotic hystiocytoma.

Analysis performed demonstrated that patient' survival was depended of the sex of patient and the age of patients. Method of treatment did not substasntivial action to survival rate.

Поступила 07.06.2005

Применение физиотенза у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом

А. М. Бабаев

НИИ Кардиологии Азербайджанской Республики
им. акад. Д.Абдулаева, г.Баку

Метаболический синдром (МС) представлен несколькими факторами риска ИБС: артериальной гипертензией (АГ), абдоминальным ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью, которая проявляется либо нарушением теста толерантности к глюкозе (НТГ), либо формированием инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) (1). Сочетание компонентов МС усугубляет их патогенность не только в отношении ИНСД, но и существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Основным компонентом МС принято считать инсулинорезистентность (ИР), однако, считается, что ИР и АГ патогенетически взаимосвязаны, и ключевым моментом этой связи является повышение активности симпатической нервной системы (СНС). Известно, что с усилением активности СНС связаны гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмии, которые также способствуют риску сердечно-сосудистых осложнений (2).

По данным Фремингемского исследования, при любом уровне АД риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 2 раза при наличии сахарного диабета.

В связи с тем, что все указанные осложнения являются дополнительными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, к антигипертензивным препаратам, используемым для лечения этой категории больных, предъявляется основное требование: метаболическая нейтральность (4). Согласно последним данным, указанными свойствами обладает новое поколение лекарственных средств центрального действия: агонисты имидазолиновых рецепторов (3). Они снижают активность симпатико-адреналовой системы, а также уровень артериального давления благодаря уменьшению тонуса периферических сосудов, секреции катехоламинов, ак-

тивности ренина и альдостерона. Имеются также указания на то, что они оказывают положительное воздействие на некоторые метаболические показатели, в частности, уменьшают инсулинорезистентность, снижают уровень триглицеридов (ТГ) (5).

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности агониста имидазолиновых рецепторов физиотенза (моксонидин "Solvay Pharma", Германия) у больных АГ в сочетании с МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Обследовано 65 больных АГ разной степени тяжести, 30 женщин и 35 мужчин в возрасте от 45 до 76 лет (в среднем, 60,7±7,7 года), со средней продолжительностью заболевания 14,3±4,9 года. У 75% больных индекс массы тела (ИМТ) превышал 25кг/м². У 85% пациентов была гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина выше 5,2 ммоль/л). У 60% обследованных на ЭКГ определялась гипертрофия левого желудочка.*

Всем больным в течение 12 месяцев проводилась терапия физиотензом в дозе 0,2-0,4 мг/сут. Эффективность лечения оценивали через 12 месяцев по изменению клинических проявлений заболевания и гемодинамических показателей - эхокардиографии (Эхо-кг) АД по методу Н. С. Короткова и ЧСС. Наряду с этим определялись уровни холестерина, триглицеридов, β-липопroteинов, глюкозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Исходное АД у пациентов составило, в среднем, 164,6 и 103,3 мм рт.ст. Через 4 недели приема физиотенза нормализация АД наблюдалась у 10 (11,9%) пациентов, оно снизилось менее чем на 10 мм рт.ст. у 33 (39,2%) и более чем на 10 мм рт.ст. - у 41 (49,6%) больного, через 8 недель - у 19 (22,6%), 30 (35,7%) и 35 (41,7%) больных, соответственно, а через 12 месяцев - у 25 (29,8%), 0 и 59 (70,2%) (Таблица 1). ЧСС на фоне лечения достоверно не изменялась. По данным электрокардиогра-

Таблица 1. Изменение АД и у больных с АГ на фоне лечения физиотензом (М±m)

Длительность терапии	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Исходно	164,6±2,39	103,3±1,76
1 месяц	142,7±3,17*	96,6±1,45
2 месяц	134,4±2,21*	87,6±1,33*
12 месяцев	132,2±2,11*	85,5±1,26*

Примечание. Здесь в таблице 2-5: * - p<0,05 по сравнению с исходными данными

Таблица 2. Изменение лабораторных показателей у больных с АГ на фоне лечения физиотензом (M±m)

Показатель	Больные АГ	
	Исходно	Через 12 месяцев
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,3	6,1±0,1*
Инсулин, Е/л	17,8±0,7	15,2±0,6*
Общий ХС, ммоль/л	7,6±0,3	5,7±0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,05	1,9±0,05*
ТГ, ммоль/л	1,79±0,2	1,75±0,2

фии, нарушений сердечного ритма, проводимости и автоматизма, изменений комплекса QRS, сегмента ST и зубца T не было выявлено.

При проведении Эхо-кг в процессе лечения физиотензом была обнаружена тенденция к уменьшению конечного систолического (КСР) и конечного диастолического (КДР) размеров (КСР на 5,3%, КДР на 4,7%) объемов ЛЖ (КСО на 13,6%, КДО на 6,2%) с увеличением фракции выброса (ФВ) на 11,45% и степени укорочения переднезаднего ЛЖ (Fs%) на 8,75%. Одновременно наблюдалось уменьшение ММЛЖ на 8,7%, ТЗС ЛЖ на 6,3% и ТМЖП на 6,7%.

При изучении состояния углеводного и жирового обмена у пациентов с МС, по сравнению со здоровыми людьми, было выявлено повышение содержания глюкозы в крови на 26,1% (p<0,01), при значительном возрастании содержания инсулина на 66,3% (p<0,001), достоверное повышение уровня общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и коэффициента атерогенности.

Исследование биохимических параметров у наблюдаемых пациентов к концу 12 недели приема физиотенза показало, что уровень глюкозы в крови, по сравнению с исходными данными, снизился на 13,7% (p<0,05), инсулина - на 18,3% (p<0,05), отмечены тенденция к снижению содержания общего ХС на 4,8%, ТГ на 14,6% и достоверное повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 18,2% (Таблица 2).

Переносимость физиотенза была хорошей. Нежелательные побочные эффекты, такие как сухость во рту и головная боль не повлекли за собой отмены препарата. Случаев развития толерантности или тахифилаксии к исследуемому препарату не было.

Таким образом, агонист имидазолиновых рецепторов физиотенз является эффективным антигипертензивным средством, оказывающим благоприятное метаболическое воздействие. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований (6, 7). Терапия физиотензом привела к достоверному снижению

как систолического, так и диастолического АД без изменения ЧСС, оказывая благоприятное действие на внутрисердечную гемодинамику, наряду с положительными изменениями в липидном спектре плазмы крови и углеводном обмене, а также улучшением клинического состояния больных.

Полученные данные позволяют считать физиотенз современным гипотензивным препаратом первого выбора у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В. Метаболической сердечно-сосудистой синдром. - РМЖ, 2001, N.9, с.2; 2. Научный симпозиум "Метаболический синдром. Новые подходы к лечению". - Кардиология, 2000, N.8, с.77-80; 3. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Агонисты имидазолиновых рецепторов. - Экспер и Клини фармакол, 1999, N.2, с.68-72; 4. Перова Н.В., Олферьев А.М., Мамедов М.И. Моксонидин (физиотенз) корригирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме. - Клини фармакол и тер, 2001, N.3, с.22-25; 5. Ersnsberger P.R., Westbrooks K.L., Christen M.O. et al. A second generation of centrally acting antihypertensive agents act on putative II-imidazoline receptors. - J. Cardiovasc Pharmacol, 1994, v.24, suppl.1, p.1-10; 6. Harris M., Cowie C., Stern M. et. al. Mortality in non-insulindependent diabetes. - In: Diabetes in America, NIH publication no 94-1498, 2th edn. Bethesda: U.S.Department of Health and Human Services, Public Health Service. NIH, 1995, p.244-246; 7. Prichard B., Graham B. II-imidazoline agonist. General clinical pharmacology of imidazoline receptors. - Drugs Aging, 2000, N.2, p.133-159.

SUMMARY

Application of physiotens at patients with arterial hypertension combined with metabolic syndrome
A.Babayev

65 patients with arterial hypertension and metabolic syndrome were treated with physiotens and it was demonstrated that physiotens normalized blood pressure and have positive influence to hemodynamic and metabolic parameters.

Physiotens could be recommended for the long-term treatment of patients with arterial hypertension with metabolic syndrome.

Поступила 09.06.2005

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА

А .Р. Исаева

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Болезнь Бехчета (ББ) - хроническое полисистемное воспалительное заболевание, клинически характеризующееся рецидивом оральных афтозных и генитальных язв, а также поражением сосудов глаз (12). Болезнь может поражать мелкие и крупные сосуды почти всех органов. ББ - редкое заболевание с переменным уровнем распространенности, максимальной остротой, отмечающейся в третьем десятилетии жизни (14). ББ наблюдается как эндемия в районе восточного Средиземноморья, в центральной и восточной Азии. На сегодняшний день точный патогенез и этиология этого заболевания еще не установлены. Наиболее вероятная гипотеза возникновения ББ - аутоиммунная реакция, вызываемая антигенами инфекционными, либо какими-то другими, у генетически предрасположенных людей. (17)

На протяжении последних десятилетий ББ привлекает к себе внимание ученых многих стран, что обусловлено многообразием клинических проявлений, поражаемостью наиболее активной возрастной группы населения, а также общемедицинскими и теоретическими проблемами, возникающими при изучении этого заболевания.

Эпидемиологические исследования показали, что ББ распространена во многих странах мира, Наиболее высока поражаемость в странах средиземноморья, Японии, Китае, Корее, странах Среднего Востока, особенно в Иране, Турции. Эпидемиологические исследования проведены в Японии, Турции и Великобритании, а остальные сведения представляют собой суммиацию опубликованных данных. ББ в Центральной и Южной Африке и Австралии не описана (7, 10, 12).

Ohno в 1986 году (12) обратил внимание на то, что болезнь выявляется наиболее часто в пределах 30° и 45° широт, среди азиатского и евроазиатского населения и соответствует ходу так называемого древнего шелкового пути. Распространенность болезни Бехчета в Японии достигает 1 на 10 000 населения, в Великобритании - 0,064 на 10 000 населения; низкая распространенность заболевания имеет место в США - 1 на

800 000 населения (Barnes C.G.1991) (2).

Некоторые исследователи отмечают существование этнического полиморфизма клинических проявлений болезни (10, 17).

Так, в Японии отмечают высокий уровень поражения желудочно-кишечного тракта (12), в странах Средиземного моря преобладает патология глаз, в Европе чаще встречаются легочные проявления болезни (7, 14). Соотношение болезни Бехчета у мужчин разнится не только в разных странах, но и в разных регионах одной страны. К примеру, в Китае среди больных преобладает женский пол, на юге Японии тоже преимущественно чаще страдают женщины, на севере же, наоборот, чаще болеют лица мужского пола (12). Yasici H. et al. В 1984 году (16) при анализе 297 турецких больных пришли к выводу, что мужской пол, наряду с ранним началом болезни (до 24 лет), является показателем более тяжелого течения болезни, проявляющимся поражением глаз вплоть до слепоты. Этническое происхождение и пол больных ББ, во многом, определяют не только ход и проявления болезни, но могут иметь значение для прогнозирования болезни (7, 12, 17). В литературе описаны также семейные случаи болезни (8).

Хулуси Бехчет (1889-1948) родился в Стамбуле 20 февраля 1889 , Он получил начальное образование в Дамаске , знал французский язык, латинский и немецкий как носитель языка и его знание, и любопытство вело его, чтобы решить стать медицинским доктором, и он никогда не сожалел об этом решении. Бехчет получил медицинское образование в Gulhane Военной Медицинской Академии. Ему было 16 лет, когда он начал учиться в Академии, получил высшее образование в возрасте 21 года в 1910 году (9).

Он служил в Больнице Вооруженных сил Эдирне в течение 1914-1918 как специалист в дерматологии и венерических болезнях и замес-



тителем главного врача. Хулуси Бехчет был первым руководителем отделения дерматологии и сифилологии медицинского факультета Стамбульского Университета (9,17). Он специализировался в дерматологии в Будапеште и Берлине. 11 мая 1937 года он вместе с профессором Брауном, директором института микробиологии Стамбульского университета, на заседании Дерматологической ассоциации Стамбула представили 34-летнюю пациентку с рецидивирующими оральными афтозными язвами, генитальными язвами и поражениями глаз, отмечающимися у нее с 7 лет. В этом же году Бехчет опубликовал работу об этой пациентке и о 40-летнем больном, история болезни которого превышала 20 лет (6). В микроскопическом препарате Giemza из оральной язвы первой пациентки обнаружили структуры, размер которых соответствовал элементарным тельцам вируса оспы, и поэтому Бехчет выдвинул гипотезу о вирусной этиологии синдрома (4).

В последующие 3 года он опубликовал труды еще о 5 больных на разных языках (3, 5). В этих трудах он добавил к так называемому "трехсимптомному" комплексу периодонтит, челюстные кисты, угреподобные поражения кожи, узелковую эритему и артралгию. Он был убежден в автономности этой многосистемной болезни и в ее вирусной этиологии, и, наконец, привлек внимание научной общественности к этой загадочной болезни. Бехчет был первым турком, который получил звание профессора в турецкой академической жизни. В 1939 он был избран как член редколлегии немецких журналов "Dermatologische Wochenschrift" и "Medizinische Wochenschrift" (9).

В 1947 г. по предложению профессора Mischner Цюрихского Медицинского Факультета во время международного Медицинского Конгресса Дерматологов в Женеве открытие доктора Бехчета назвали "Morbus Behcet". Хотя это было оценено ранее как "Behcet's Syndrome", "Trisymptom Behcet" и "Morbus Behcet", сегодня в медицинской литературе болезнь называют Болезнью Бехчета (9).

Первое описание болезни было сделано Гиппократом из Коса (460-377 гг. до н.э.). Он описывал болезнь, проявления которой очень схожи с главными признаками болезни Бехчета. В 5 веке до н.э. в своей третьей книге "Эпидемиион", случай 7: "Но, как будет описано, были и другие лихорадки. У многих рот поражали афтозные язвы. Было также много облысений вокруг гениталий и язв, фурункулов внутри и снаружи в области паха. Водянистые офтальмии хронического характера, с болями; грибковые наросты на веках внутри и снаружи, лишаящие зрения многих людей. Наблюдались грибковые образования во множестве других случаев, они появля-

лись на язвах, особенно на тех, которые располагались на гениталиях (летом вырастало много карбункулов, а также возникали другие травмы септического характера, большие экземы и много крупных герпетических язв)" (Adams, 1849) (1). Feigenbaum, офтальмолог по специальности обратил внимание на соответствие картины в вышеупомянутом тексте и симптомов болезни Бехчета (Feigenbaum, 1956) (13).

В 200 году до нашей эры китайский врач Zhong-Jing Zhang описал болезнь "Hu Huo Bing", сходную с ББ (14). В. Adamantiadis в 1930 году на ежегодном собрании Афинской Медицинской ассоциации представил на лекции под названием "Случай рецидивирующего ирита с гипопионом" 20 летнего пациента, у которого отмечались 3 главных симптома болезни. В 1946 году Адамантис сообщил еще о двух больных и определил тромбофлебит как 4-й главный симптом (17). Whitwell G.P.B. в 1934 году сообщил об аналогичных случаях болезни в Европе. В Японии сообщение о больном с рецидивирующим гипопионом и изъязвлениями кожи, слизистой оболочки и гениталий появилось раньше (1924 г.) (11).

С 18 века в литературе встречается информация о больных с симптомокомплексом, напоминающим ББ. Офтальмологи того времени, наблюдавшие, главным образом, пациентов-мужчин с поражениями глаз, первоначально описывали болезнь как "ирит с гипопионом", тогда как дерматологи, наблюдавшие пациенток с биполярными афтозными высыпаниями слизистых оболочек, употребляли термин "афтоз" (17).

В дополнение к термину "тройной симптомокомплекс", используемому Бехчетом (1939), Dascalopoulos предложил термин "Афтозный рецидивирующий увеит".

С 1940 по 1950 гг. были впервые описаны случаи из Италии (Cavara, 1940), Дании (Bechgaard, 1941), Палестины (Berlin, 1944), Соединенных Штатов (Ollendorf Curth, 1946). В 1941 году французский дерматолог Touraine описал 274 пациентов с неинфекционным оральным афтозом - среди них также были пациенты с рецидивирующим иритом с гипопионом (15). Для последних Touraine употребил термин "общий афтоз" или "большой афтоз".

Однако, только работами турецкого дерматолога Хулуси Бехчета (3, 4, 5, 6) было привлечено внимание к данному заболеванию, получившему в дальнейшем его имя - болезни Бехчета.

История жизни Хулуси Бехчета, его любопытство исследователя, тонкая способность наблюдения и его терпение стало подарком медицине. Таинственная новая болезнь, которая является центром широких исследований и интереса до наших дней по праву носит его имя, так как именно он открыл ее миру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams F. The genuine works of Hippokrates. (Translated from Greek) - A preliminary discourse and annotations. 1849, v.1, Epidemics III, p.403; 2. Barnes C.G. Behcet's syndrome Topical Review. - Reports on Rheumatic Disease (series L) Editor Rachel J Inglis (A C). London, 1991, p.6; 3. Behcet H. Uber rezidivierende apthosen durch ein virus verursachte Geschwure dem Mund, am Augerend und der Genitalien. - Dermatol. Wochenschr., 1937, N.105, p.1152; 4. Behcet H. Kurze Mitteilung uber Fokalsepsis mit apthosen Erscheinungen an Mund, Genitalien und Veranderungen an den Augen, als wahrscheinliche Folge einer durch Virus bedingten Allgemeininfektion. - Dermatol. Wochenschr., 1938, v.107, p.1037-1040; 5. Behcet H. Einige Bemerkungen zu meinen Beobachtungen uber den Tri-Symptomenkomplex. - Med Welt, 1939, v.13, p.1222-1227; 6. Behcet H. Some observations on the clinical picture of the so called triple symptom complex. - Dermatologica, 1940, N.81, p.73-78; 7. Chamberlin M.A., Cofer C., Yasici H. Risk factors for Behcet's disease in Britain and Turkey. - In: Behcet disease Fifth International conference. Minnesota, 1989, p.2; 8. Chayan Elie M. Interesting clinical aspects of three familial cases of Behcet disease. - In: Behcet disease Fifth International conference. Minnesota, 1989, p.35; 9. Dilsen N. History and development of Behcet's disease. - Ref Rhum, 1996, v.63, p.599-606; 10. Kim H., Bahg D., Lee S. et al. Behcet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. - Yonsei Med J., 1988, v.29, p.72-78; 11. Ohno S. Behcet's disease in the world. - In: Recent Advances In Behcet's disease. London: Royal society of Medicine servies. International congress and symposium series, 1986, N.100, p.181-186; 12. Onder M., Gurer M. The multiple faces of Behcet's disease and its etiological factors. - J Eur Acad Dermatol Venerol, 2001, v.15, p.126-136; 13. Shigeta T. Recurrent irititis with hypopyon and its pathological findings. - Acta Soc. Ophtalmolog., 1924, N.28, p.516; 14. Sungnack Lee, Dongsik bang, Eun-So Lee et al. Behcet's disease. Berlin-Heidelberg-New York, Springer verlag. 2001, p.152; 15. Touraine A. L'aphtose. - Bull Soc Fr Dermatol Syph, 1941, v.48, p.61-104; 16. Yazici H., Tugun H., Pazarli H. Influence of age of onset and patients sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. - Annals of the Rheumatic Disease, 1984, N.43, p.783-789; 17. Zouboulis Christos C. and Wolfhang Keitel. A historical review of early descriptions of Adamantiades - Behcet's disease. - J invest Dermatolog, 2002, v.119, p.1-6.