

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 1, 2009 г.

Обзоры

3 Т.А.Кулиев
Современные аспекты изучения этиопатогенеза дуоденальных язв

9 Г.М.Мамедов
Аспекты изучения "малых" доз радиации как потенциального патогенного фактора для человека

Оригинальные статьи

16 З.В.Гасанова
Признаки "коагулопатии потребления" в крови и лимфе при экспериментальном токсическом гепатите

18 А.А.Абдуллаев, А.А.Керимли, Ф.А.Марданлы, Н.Г.Кулиева
Современные аспекты эпидемиологии колоректального рака

21 Р.А.Ахундов, Х.М.Касумов, В.Г.Халилов, Д.А.Пириева, Х.Р.Ахундова
Изучение фармако-токсикологической характеристики лекарственного средства резорбин

23 Р.К.Шир依依ева, Р.Л.Гасанов
Анализ опыта применения препарата фенотропил при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Краткие сообщения

27 Н.Н.Гасанова, Э.М.Алиева
Особенности исследования липопротеидов у женщин с постгистерэктомическим синдромом

28 Э.В.Гурбанова
Модифицированный подход к комплексному лечению дисбактериозов паразитарной этиологии

История биомедицины

31 Фармакотерапии онкологических заболеваний 70 лет

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 1, 2009

Reviews

3 T.Kuliyev
Modern aspects of duodenal ulcers etiopathogenesis studying

9 G.Mamedov
Investigation aspects of radiation low doses as a pathogenic factors for human

Original articles

16 Z.Hasanova
Consumption coagulopathy of blood and lymph at the experimental toxic hepatitis

18 A.Abdullayev, A.Kerimli, F.Mardanli, N.Kuliyeva
Modern aspects of colorectal cancer epidemiology

21 R.Akhundov, Kh.Kasumov, V.Khalilov, D.Piriyeva, Kh.Akhundova
Studying of the pharmaco-toxicological characteristics of medicinal product rezorbin

23 R.Shiraliyeva, R.Gasanova
Analyses of experience of using phenotropil preparation in treatment of ambulatory patients in early recovery period of ischemic insult

Brief communications

27 N.Hasanova, E.Aliyeva
Peculiarities of lipoprotein levels investigation in woman with posthysteroectomic syndrom

28 E.Gurbanova
The modified approach to complex treatment of dysbacteriosis of parasitic etiology

History of biomedicine

31 70 years of pharmacotherapy of oncological diseases

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Современные аспекты изучения этиопатогенеза дуоденальных язв

Т.А.Кулиев

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, Баку

Несмотря на многочисленность публикаций, посвященных проблеме язвенной болезни, противоречивость содержащихся в них данных препятствовала формированию единой точки зрения на этиологию и патогенез этого, по выражению В.Х. Василенко, "загадочного" заболевания.

В работах, посвященных анализу заболеваемости язвенной болезнью, важно принимать во внимание отсутствие удовлетворительных трактовок по вопросу о соотношении между частотой язв желудка (ЯЖ) и язв двенадцатиперстной кишки (ЯДК).

К началу 20-го столетия, когда уже накопились первые данные о распространенности язвенной болезни (по секционным наблюдениям), выявилось преобладание больных с ЯЖ над пациентами с ЯДК.

Спустя несколько десятилетий, больных с ЯЖ стало меньше, и стали преобладать пациенты с ЯДК. Одной из причин быстрой смены локализации язв у больных считаются социальные потрясения и миграции населения по земному шару.

Язвенная болезнь широко распространена в странах Европы (в том числе Российской Федерации), США и Японии, где она встречается у 2-3% взрослого населения. При этом соотношение больных с ЯЖ и ЯДК составляет 1:7 (1:13 у пациентов до 25 лет и 1:2 у больных 60 лет и старше). Подобные результаты исследований получены в Германии, Великобритании и США. В Японии, напротив, до сих пор наблюдается преобладание пациентов с ЯЖ над ЯДК, выражаемое соотношением 1,3:1,0 [10, 31].

Что касается половых различий в заболеваемости язвенной болезнью, то сохраняется преобладание мужчин над женщинами; их соотношение среди больных с локализацией язв в желудке 2:1, а в двенадцатиперстной кишке - 4:1. В последние годы появились публикации об увеличении удельного веса женщин среди пациентов с язвенной болезнью, что принято связывать с повышением уровня эмансипации [6, 31, 38, 39].

Эпидемиологические исследования представляют большой интерес, поскольку своевременное выяснение влияния этнического распространения, возрастных и половых особенностей на течение заболевания позволяет лучше понять роль тех или иных этиологических и патогенетических факторов в язвенной бо-

лезни.

К этиологическим факторам (т.е. предрасполагающим к развитию заболевания) относят факторы окружающей среды и наследственность. В то же время патогенетические факторы, вызывающие данное заболевание, разнообразны и охватывают различные системы организма, и их изучение сконцентрировано на биохимическом, функциональном и морфологическом уровнях [15, 26].

Язвенная болезнь обусловлена одними и теми же этиологическими факторами, хотя некоторые из них могут иметь относительно большее значение для развития ЯЖ (например, факторы окружающей среды), а другие (генетические факторы) - для возникновения ЯДК [27].

Среди факторов окружающей среды основное внимание уделяется неправильному питанию, вредным привычкам, лекарственным воздействиям и нервно-психическим отклонениям. В историческом плане с нарушением режима и характера питания пытались связать возникновение язвенной болезни.

Показано, что некоторые из них (плохое пережевывание, быстрая еда и еда всухомятку, различные приправы и специи) способны вызывать раздражение и секреторные изменения слизистой оболочки желудка; другие компоненты пищи (пшеничные отруби, мясные и молочные продукты), напротив, оказывают протективное действие на слизистую оболочку гастродуоденальной области [29].

К вредным привычкам, имеющим определенное значение в возникновении язвенной болезни, относят такие, как злоупотребление курением и реже - алкоголем и кофе. Во многих работах показано, что курение у больных язвенной болезнью снижает секрецию гистамина и бикарбонатов в желудке и бикарбонатов в поджелудочной железе, уменьшает синтез простагландинов и ухудшает кровоток в слизистой оболочке желудка, способствует возникновению различных моторных нарушений, тормозит действие блокаторов H₂-рецепторов гистамина на ночную желудочную гиперсекрецию и стимулирует увеличение ПГ₁ в крови. В то же время не всем авторам удалось подтвердить наличие какой-либо значимой связи между курением и частотой язвообразования [5, 9, 20, 31].

В отличие от курения, сложной и неоднозначной

является трактовка возможной роли злоупотребления алкоголем в развитии язвенной болезни. С одной стороны, клиническими и экспериментальными исследованиями было установлено, что неблагоприятное влияние алкоголя может заключаться в изменении секреции соляной кислоты и бикарбонатов, в угнетении синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [33].

Наличие столь широкого спектра действия позволяет с успехом использовать алкоголь в качестве ulcerогенного агента для воспроизведения острых язв желудка у животных. С другой стороны, ряд ученых отрицает существование какой-либо связи между приемом алкоголя и язвообразованием. Опубликованные данные о возможной роли злоупотребления кофе в возникновении язвенной болезни при помощи стимуляции кофеином секреции соляной кислоты и пепсина не подтверждаются исследованиями других авторов [39, 42].

В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях доказана возможность ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудка и реже ДК стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

Однако это действие проявляется не развитием язвенной болезни, а возникновением самостоятельных острых эрозивно-язвенных поражений желудка. При этом происходит резкое торможение синтеза местных простагландинов группы E2 с ослаблением их цитопротективного действия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Все же ряд авторов полагает, что в клинической практике чаще приходится сталкиваться не с образованием острых лекарственных язв, а с обострением ранее существовавшей язвенной болезни [30, 31, 34].

На протяжении длительного периода времени большое внимание в происхождении язвенной болезни уделяется нервно-психическому фактору [28]. По мнению Ф.И. Комарова и Г.Н. Крыжановского [14], ulcerогенное действие нервно-психического фактора может реализовываться через срыв компенсаторных и адаптационно-приспособительных реакций организма.

С другой стороны, некоторые авторы предполагают, что в реальной действительности редко наблюдается трансформация нервно-психических расстройств в язвенную болезнь [11].

Тем не менее, причастность нервно-психического фактора к возникновению этого заболевания и особенно ее рецидивов не вызывает сомнения, однако отсутствуют адекватные методы измерения предельно допустимого порога стресса у каждого человека.

Известно, что важное значение в этиологии язвенной болезни играют наследственные факторы. Давно показано, что язвенная болезнь встречается в 2-3 раза чаще среди близких родственников больных. Необходимо заметить, что в большинстве работ о наследственной предрасположенности затрагивается только язвенная болезнь ДК.

В последние годы показано наличие наследствен-

ных факторов риска, реализация которых в болезнь возможна при определенном сочетании с факторами окружающей среды. Большинство авторов к ним относят: гиперпепсиногению I, выраженную гипергастринемию и/или гиперплазию G-клеток желудка, увеличение в крови сывороточной и эритроцитарной холинэстеразы, ускоренную моторику желудка, наличие в биологических жидкостях дефицита фукогликопротеидов и "несекреторного" состояния и группа крови O [1, 13].

В настоящее время описаны 7 редко встречающихся наследственных синдромов с разным механизмом язвообразования в двенадцатиперстной кишке [37]. Множественность наследственных факторов и синдромов позволила предложить генетическую концепцию гетерогенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [32].

Этиологическим фактором, вызывающим в настоящее время наибольший интерес является, безусловно, *Helicobacter pylori* [4]. Этот микроб локализуется под слизью на клетках поверхностного эпителия пилорического отдела желудка и на очагах желудочной метаплазии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

В зарубежной и отечественной литературе опубликовано большое количество работ о возможном участии микроорганизмов в возникновении и рецидивировании язвенной болезни [18].

Существует целый ряд работ о лекарственных препаратах (де-ноле, фуразолидоне, некоторых антибиотиках), эффективно подавляющих рост *Helicobacter pylori*. Однако значение микроорганизмов в происхождении язвенной болезни имеет немало противоречий, требующих новых исследований.

Таким образом, показано, что многочисленные публикации в литературе об эпидемиологических и этиологических факторах при разных формах язвенной болезни носят довольно противоречивый характер и не учитывают наличие вариантов течения заболевания. В этой связи имеется необходимость дальнейшего изучения этой проблемы с акцентом на гетерогенность язвенной болезни.

Многочисленные концепции о патогенезе язвенной болезни касаются изучения, с одной стороны, центральных факторов: начиная с нервной (С. Rokitansky) и кончая кортиковисцеральной (К.М. Быкова и И.Т. Курцина), а с другой стороны, периферических или местных факторов язвообразования: начиная с "сосудистой" (R. Virchow) и кончая "эндокринной" (J. McGuigan), "аутоиммунной" (R. Kirk). В настоящее время выделяют 2 основные проблемы в изучении патогенеза этого заболевания: во-первых, об ошибочности подобного деления патогенеза и необходимости комплексного изучения центральных и периферических ("местных") факторов; во-вторых, утверждении концепции гетерогенности язвенной болезни.

Среди центральных концепций общепринятой является кортиковисцеральная. Согласно этой концепции, в основе язвенной болезни лежит невроз, приво-

дующий к истощению клеток головного мозга, что в последующем приводит к растормаживанию центров (подкорковых образований и спинного мозга) вегетативной нервной системы. Вегетативная (автономная) нервная система представлена симпатической и парасимпатической иннервацией; ряд авторов выделяют еще и пуринергическую (пептидергическую) иннервацию [16, 35].

По выходу из спинного мозга преганглионарные волокна симпатической иннервации образуют ганглии сразу, а парасимпатической иннервации в 2-х нервных сплетениях желудочно-кишечного тракта: в подслизистом Мейснеровском (афферентном) и мышечном Ауэрбаховском (эфферентном). Постганглионарные волокна обеих иннерваций оканчиваются в слизистой и мышечной оболочках.

Известно, что медиаторами в симпатических ганглиях и синапсах парасимпатической иннервации является ацетилхолин, а в синапсах симпатических постганглионарных волокон - норадреналин и адреналин. В нейронах нервных сплетений обнаружены серотонин и пептидные медиаторы: гастрин-рилизинг пептид (GRP из семейства бомбезина), ВИП, вещества P и К (из семейства тахикининов или нейрокининов), опиоидные пептиды (лейцин и метионин-энкефалины, динарфин) и кальцитонин. Пептидергические нервные волокна в составе холинергической и адренергической иннервации оканчиваются в слизистой оболочке.

За последние 20 лет накопились многочисленные данные об активном участии диффузной эндокринной (паракринной) системы (ДЭС) в патогенезе язвенной болезни. Раньше ее обозначали "APUD-серия" [21, 23, 24].

Началом изучения эндокринологии язвенной болезни послужила концепция стресса M.Selye, в основе которой лежит связь стрессорной реакции с гиперфункцией коры надпочечников и последующим выбросом глюкокортикоидов в кровь. Морфологическим субстратом этой системы являются эндокринные клетки, обнаруживаемые в органах центральной нервной (гипофиз, гипоталамус) и других систем организма; применительно к органам пищеварения говорят об эндокринных клетках гастро-энтеропанкреатической (ГЭП) системы.

Согласно международной классификации, принятой в 1980 г. в Санта-Монике, было идентифицировано 19 типов эндокринных клеток ГЭП-системы, а к настоящему времени их стало 24 типа. Различают эндокринные клетки ГЭП-системы открытого и закрытого типов. Оба типа эндокринных клеток получают эндокринные (через кровь) и паракринные (с соседних клеток) раздражители.

В базальной части эндокринных клеток содержатся секреторные гранулы, в состав которых входят пептиды и их предшественники, моноамины и адениновые нуклеотиды. Эти продукты путем экзоцитоза выделяются из клеток через фенестрированные капилляры в кровь (эндокринная секреция), а также непосредственно в окружающую клетку пространство

или через базальные длинные цитоплазматические отростки непосредственно на соседние клетки (паракринная секреция). Отдельные типы эндокринных клеток (G-, D- и ЕС-клетки) могут выделять свой секрет в просвет пищеварительного тракта (экзокринная секреция).

До 1975 г. считалось, что одна клетка продуцирует один гормон, что совпадало с принципом Dayle, но сейчас установлено, что эндокринные клетки ЕС- и пилорические G-клетки вырабатывают по несколько гормонов, причем зачастую противоположной функциональной направленности [3, 22].

В последние годы гормоны (или регуляторные пептиды) обнаружены не только в эндокринных клетках ДЭС, но и в нервных клетках центральной нервной системы. Так, кишечные регуляторные пептиды (например, гастрин, холецистокинин и ВИП) выявлены в нейронах коры и подкорковых образованиях, а гипофизарно-гипоталамические гормоны (например, соматостатин, тиреолиберин и АКТЕ) найдены в эндокринных клетках ГЭП-системы. В настоящее время почти все регуляторные пептиды (около 50) обнаружены в нервной и пищеварительной системах организма. В этой связи более правильно употреблять вместо термина "ДЭС" термин "ДНЭС" (диффузная нейроэндокринная система) [41].

По современным представлениям язва слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки является следствием нарушения равновесия между "местными" агрессивными и защитными факторами. Такое определение сущности язвы появилось в начале 20-го века и принадлежит R.Schwarz [46].

В настоящее время концепцию нарушенного равновесия между "агрессией" и "защитой" в совокупности с основными факторами патогенеза язвенной болезни принято считать универсальной.

К агрессивному фактору относят кислотно-пептический. Основная часть работы посвящена изучению кислотно-пептического фактора в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, потому что у 50% больных имела место гиперсекреция соляной кислот и пепсина. Интерес к изучению этого фактора в патогенезе язвенной болезни желудка небольшой, что объясняется наличием у большинства пациентов нормальной или даже пониженной кислотной продукции.

Известно, что HCl синтезируется париетальными клетками, которые расположены в фундальном отделе желудка. Секреция соляной кислоты, как и все процессы, происходящие в организме, управляется по принципу "антагонистической регуляции функций". Поэтому конечный результат (секреция) определяется соотношением между стимулирующими и ингибирующими факторами. Не случайно на базолатеральной поверхности париетальных клеток обнаружены рецепторы к основным стимуляторам (ацетилхолину, гистамину и астрину) и ингибиторам кислотообразования (соматостатину 1-14 и ППЕ2).

Отмечаются разные механизмы передачи действия их на париетальную клетку. Так, гистамин,

содержащийся в секреторных гранулах тучных и ECL-клеток человека, соединяется с мембранными H₂-рецепторами, который посредством стимулирующего GTR-связывающего белка активирует аденилатциклазу (АДЦ); активированная АДЦ в цитоплазме клетки превращает АТФ в ц-АМФ; повышенный уровень ц-АМФ стимулирует белковые киназы, которые фосфорилируют неизвестные внутриклеточные белки, последние активируют Н/К-АТФазу (фермент протонного насоса) с образованием соляной кислоты [19, 45].

В то же время ацетилхолин и гастрин 1-17 стимулируют кислотообразование посредством увеличения концентрации внутриклеточного Са. После связывания их со своими мембранными рецепторами при помощи стимулирующего GTR-связывающего белка происходит активация мембранной фосфолипазы С, которая катализирует расщепление мембранных фосфолипидов до инозиттрифосфата и диацилглицерола.

ИФз стимулирует освобождение Са из внутриклеточных депо. Кроме того, ацетилхолин может повышать проницаемость мембраны париетальной клетки для Са. Следует отметить, что стимулирующее действие на кислотообразование ацетилхолина и гастрин может быть опосредовано гистамином по типу синергизма [45].

Показано, что после соединения соматостатина и ПГЕ2 с мембранными рецепторами активируется ингибиторный GTR-связывающий белок, который тормозит активность АДЦ с последующим снижением внутриклеточного ц-АМФ и, следовательно, секреции соляной кислоты в париетальной клетке. Кроме того, соматостатин может тормозить стимулирующее действие ацетилхолина и гастрин на освобождение гистамина из тучных клеток, при этом влияние соматостатина осуществляется паракринным путем.

Как видно, регуляция кислотообразования происходит 3-мя путями: нервным, гормональным и паракринным. При этом ацетилхолин (или пища, GRP из пептидергической иннервации) обладает стимулирующим действием на секрецию гастрин в G-клетке и одновременным торможением секреции соматостатина в пилорической D-клетке и, таким образом, устранением ингибиторного действия этого пептида на секрецию гастрин и соляной кислоты (дисингибция). Интересно отметить, что стимуляция секреции соматостатина (внутрипросветное закисление, норадреналин, гастрин, секретин, глюкагон, ВИПИ ГИП) опосредована Са-зависимым механизмом, а торможение этой секреции ацетилхолином и антрамином (антральный пептид 1-3 и гистамин) связано с уменьшением внутриклеточного содержания ц-АМФ [8]. Согласно данным J. Vatieг и другие [43] у здоровых людей секреция гастрин и соляной кислоты зависит от взаимодействия антрамина с соматостатином.

Сложной и противоречивой является оценка изменений уровней гормонов в крови и числа гастроэндогенных эндокринных клеток у больных язвенной болезнью. Так, у пациентов язвенной болезнью с локализацией язвы в теле желудка, их изменения обусловлены частым сочетанием с атрофическим гастри-

том и с нормальной или пониженной желудочной секрецией, при этом чаще отмечена гипергастринемия с гиперплазией G- и дефицитом количества D-клеток в пилорическом отделе и реже - нормогастринемия без изменения числа этих клеток [40].

Катепсин Д обнаружен в лизосомах слизистых клеток фундальных и пилорических желез, париетальных клетках и макрофагах. В настоящее время нет данных о связи катепсина Д с язвообразованием. Катепсин Е обнаруживают в клетках поверхностного эпителия желудка. В эксперименте доказано, что в условиях повышенной диффузии ионов водорода, катепсин Е может участвовать в повреждении эпителиальных клеток.

Обнаружено, что ПГ1, ПГ2, катепсины Д и Е превращаются в активные формы пепсина (протеазы) в кислой среде (оптимум их действия при pH 1,5-5,0). Протеазы 1-5 типов ПГ1 являются пепсины 1-5 (или пепсин А), а для 6-го и 7-го - гастринсин (или пепсин С).

Кроме того, активированные кислой средой катепсины также относят к активным формам пепсина. Оптимум pH для активности каждой протеазы различен: так, для пепсинов 1-5 типов он равен 1,5-2,0, для катепсинов - 2,0-3,5, для гастринсина - 3,2-5,6. Активные формы пепсина инактивируются при pH 5,0-7,2. В то же время ПГ1 и ПГ2 обладают способностью трансформироваться в активные формы пепсина при pH-10 и более.

Таким образом, "пепсин" объединяет множество его активных форм (протеаз). В этой связи возникает вопрос, что подразумевать под "ульцерогенным" пепсином: одно вещество или все разнообразие пепсинов. W.H. Taylor, J.P. Pearson и другие предположили в качестве "кандидата на эту роль" пепсины 1 и 3, катепсин Е. Нельзя исключить, что "ульцерогенный" пепсин представлен множеством его активных форм, образующихся при разных pH желудка. Стимуляторами секреции ПГ1, как и соляной кислоты, являются ацетилхолин, гистамин, гастрин и серотонин, в то же время торможение этой секреции осуществляется соматостатином и ПГЕ2.

Согласно J. Samloff, у здоровых лиц и больных язвенной болезнью уровень ПГ1 в крови служит индикатором активности пепсина в желудочном соке и, в меньшей степени - гиперсекреции соляной кислоты [44].

Гиперпепсиногенемия 1 обнаруживается у 50-63% больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и коррелирует с уровнем уропепсиногена. Было показано, что у 40-50% больных язвенной болезнью желудка также имеет место гиперпепсиногенемия и обусловлена она увеличенной концентрацией ПГ2 при неизменном или пониженном уровне ПГ1 в крови. Причиной гиперпепсиногенемии 2 у пациентов является атрофический гастрит.

С появлением современных методов исследования длительное изучение кислотно-пептического фактора в качестве "агрессивного" в последние годы сменилось изучением факторов "защиты".

В анатомическом понимании к защитным факто-

рам желудка и ДК относят составные части слизистой оболочки, образующих 3 линии защиты: первую (преэпителиальную) - составляют слизисто-бикарбонатный барьер и глубже - гидрофобный слой поверхностно-активных фосфолипидов, вторую (эпителиальную) - представляют плотно прилежащие друг к другу клетки поверхностного эпителия, способные к быстрому обновлению и активной регенерации, и третью (подэпителиальную) - образуют элементы собственной пластинки (базальная мембрана, капилляры, различные типы стромальных клеток, афферентные нервные окончания и гладкомышечный слой).

В физиологическом понимании к "защите" относят внутрипросветную нейтрализацию соляной кислоты и пепсина, секрецию слизи и бикарбонатов, непроницаемость слизистой оболочки для ионов водорода, быстрое обновление (миграцию) и активную регенерацию (пролиферацию) поверхностного эпителия и состояние кровотока в капиллярах собственной пластинки слизистой оболочки [49].

В многочисленных экспериментальных и клинических работах показано, что такие язвобразующие агенты, как спирт, НПВС и острые стрессорные воздействия способны вызывать в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки острые эрозии и язвы по типу геморрагических (ишемических) инфарктов. При этом над язвой образуется "мукоидная шапка", которая предохраняет "оголенную" слизистую оболочку и затем базальную мембрану от воздействия соляной кислоты [47].

Известно также, что ряд эндогенных аминов и лекарственных средств, не обладающих антисекреторным действием, могут предотвращать или ускорять рубцевание этих повреждений. Подобный феномен обозначен термином "цитопротекция".

Механизм "цитопротекции" включает обеспечение целостности базальной мембраны поверхностного эпителия, эндотелия капилляров и достаточного кровотока в слизистой оболочке. При этом клетки поверхностного эпителия повреждаются с образованием геморрагий и микроэрозий.

Сохранение кровотока ("вазопротекция") относят к основным свойствам "цитопротекции", которое предотвращает распространение некроза вглубь слизистой оболочки и создает жизнеспособное микроокружение для недифференцированных (стволовых) клеток пролиферативных зон желудка (дно ямок и шейки желез) и кишечника (дно крипт) и, следовательно, сохранение быстрого клеточного обновления и активную регенерацию поверхностного эпителия. С цитопротекцией при хронических язвах слизистой оболочки связывают образование новых капилляров, активацию созревания грануляционной ткани и клеточную регенерацию [47].

К цитопротективным эндогенным веществам относят простагландин-1, сульфгидрильные соединения (цистеин, тиосульфат, ацетозоламид и т.д), полиамины, глюкокортикоиды и факторы роста слизистой оболочки (эпидермальный фактор роста - ЭФР, гормон роста, гастрин и фактор роста фибробластов - ФРФ).

Установлено, что простагландины (особенно типов E и A) обладают еще и антисекреторным действием, усиливают секрецию слизи. У больных противоязвенное действие простагландинов носит смешанный характер и связано с их высокими дозами. По мнению одних авторов, уровень ПГЕ₂ в крови увеличен с одновременным снижением его в слизистой оболочке желудка, хотя другие исследователи подобного не обнаруживают [17, 25, 47].

В эксперименте показано, что сульфгидрильные соединения обладают еще и антиоксидантным действием, тормозят активность тиоловых протеаз (капсина В) и изменяют проницаемость клеточных мембран, а полиамины - только стимулирующим влиянием на клеточное обновление и регенерацию эпителия. Отмечено, что глюкокортикоиды обладают гастропротективным (при низких дозах) и язвобразующим (при высоких дозах) действиями [47].

Среди факторов роста наибольший интерес представляет ЭФР, который, как и простагландины, обладает антисекреторным и цитопротективным действиями, накапливается в краях эрозий и язв, где усиливает клеточное обновление, регенерацию и рубцевание дефекта.

Известно, что гормон роста посредством стимулирующего влияния на секрецию гастрина оказывает трофическое действие на слизистую оболочку, при этом у больных язвенной болезнью уровни этого гормона могут быть повышены или не изменены. Определенный интерес представляет ФРФ, который в эксперименте стимулирует пролиферацию эндотелия капилляров, фибробластов и клеток поверхностного эпителия.

Многие авторы обнаружили у больных язвенной болезнью желудка высокую частоту хронического атрофического гастрита. На основании полученных данных была сформулирована теория "пилокардиальной экспансии" гастритических изменений, согласно которой атрофический гастрит пилорического отдела со временем прогрессирует в проксимальном направлении, являясь фоном для последующего возникновения язвенной болезни [2].

В то же время у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки обнаруживается часто хронический дуоденит и хронический гастрит пилорического отдела. Недавно, было показано, что у пациентов язвенной болезнью с локализацией язвы в теле желудка в течение 4-7 лет быстро прогрессирует хронический гастрит фундального отдела с высокой частотой предраковых изменений в виде кишечной метаплазии и дисплазии эпителия [36], а у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, наоборот, в течение 10 лет наблюдения прогрессирует хронический гастрит пилорического отдела с редко встречаемыми элементами "структурной перестройки" слизистой оболочки.

Интересно отметить, что у них после резекции желудка по Бильрот-2 отмечено быстрое появление и прогрессирование хронического гастрита фундального отдела. Это позволило думать, что дуоденальная яз-

ва снижает риск возникновения рака желудка.

В последнее время идет обсуждение роли иммунных нарушений в патогенезе язвенной болезни и даже предложена "аутоиммунная" концепция этого заболевания. Полученные результаты весьма противоречивы: одни авторы обнаруживают у больных увеличение числа В-лимфоцитов и уровней IgA, реже IgM и IgG и снижение количества Т-хелперов, а также наличие аутоантител к секреторному компоненту IgA, другие авторы отметили тенденцию к повышению числа В-лимфоцитов или даже их снижение одновременно с Т-супрессорами. Есть мнение, что хронический дуоденит с выраженной лимфоплазмозитарной инфильтрацией является проявлением иммунологической формы язвенной болезни [12, 48].

Немалое место в патогенезе язвенной болезни играют моторные нарушения желудка и двенадцатиперстной кишки: сообщают о замедленном опорожнении из желудка жидкой пищи у больных язвенной болезнью желудка и ускорении эвакуации у пациентов язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у части пациентов эти нарушения отсутствуют. Определенный интерес представляет ДГР, которую обнаруживали у 77% и 10,9% больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки соответственно. Учитывая нормализацию моторных расстройств с наступлением ремиссии, отрицать их значение в язвообразовании не представляется возможным, но окончательное место еще не определено.

Наиболее изучены моторные нарушения при экспериментальной цис-геамин-индуцированной дуоденальной язве. Так, при возникновении этой язвы были обнаружены дисмоторные нарушения и повышенное кишечное давление, что способствовало уменьшению поступления бикарбонатного секрета бокаловидных клеток, дуоденальных желез, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы из дистального в проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки. В результате этого при нормальной желудочной секреции может создаваться, как правило, на передней и задней стенках кишки избыток соляной кислоты и пепсина.

Для объяснения этого W. Merseream и E. Hinchey предложили "теорию канала". Согласно этой теории, после введения цистеамина возникает кишечная гипер- и гипомоторика, в результате чего анатомически ограниченная двенадцатиперстная кишка сжимается в плоскую трубку, и кислый желудочный сок продвигается только вдоль передней и задней стенок. Изменение конфигурации кишки с помощью механических каркасов приводит к появлению язв в необычных местах [7].

Подводя итог рассмотрения работ, посвященных исследованию патофизиологических и морфологических аспектов язвенной болезни следует отметить, что существует противоречивость в оценках и суждениях о роли отдельных нейроэндокринных и "местных" факторов, о месте гуморального и клеточного имму-

нитета в язвообразовании. Указанные противоречия могут разрешиться в том случае, если принять во внимание концепцию гетерогенности язвенной болезни. Поэтому необходимы дальнейшие исследования по этой проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтшулер Б.П., Меликова М.Ю. - Клиническая медицина, 1980, N.3, с.13-18;
2. Аруин Л.И. - Архив патологии, 1989, N.7, с.70-76;
3. Аруин Л.И., Зверков И.В., Виноградов В.А. - Клиническая медицина, 1987, N.6, с.22-31;
4. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993, 362 с.;
5. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H2-рецепторов гистамина. М., 2002., 93 с.;
6. Вачев А.Н., Корытцев В.К. - Хирургия, 2006, N.12, с.24-26;
7. Виноградов В.А., Полонский В.М. - Патол. физиология и эксперим. терапия, 1983, N.1, с.3-6;
8. Воробьева Т.А. и др. - Тер. архив, 1985, N.9, с.95-98;
9. Гостищев В.К., Евсеев М.А. - Хирургия, 2005, N.8, с.52-57;
10. Иванов Н.Р., Рабинович П.Д., Лившиц В.Б. Эпидемиология язвенной болезни. - Совет. медицина, 1987, N.4, с.75-81;
11. Карвасарский Б.О., Простомолотов В.Ф. Невротические расстройства внутренних органов. Кишинев, 1988, 165 с.;
12. Кетглинский С. А. - Иммунология, 2002, N.2, с.77-80;
13. Кобелев М.М. - Клиническая медицина, 1980, N.7, с.71-74;
14. Комаров Ф.И., Крыжановский Г.Н. - Тер. архив, 1987, N.5, с.3-8;
15. Лоранская Т.И. Язвенная болезнь. Изд. Микнош, 2005, 155 с.;
16. Мавлянов А.Р., Каримов Х.Я., Аталиев А.Е. - Хирургия, 2000, N.7, с.34-35;
17. Мосин В.И., Сохач А.Я. - Клиническая медицина, 1984, N.5, с.31-35;
18. Мягкова Л.П., Алекперов Р.Т. - Клиническая медицина, 1991, N.8, с.26-30;
19. Нурутдинов А.Т., Уринов А.Я., Касымов А.А. - Хирургия, 2002, N.10, с.33-36;
20. Плешков В.Г., Афанасьев В.Н., Овсянкин А.В. - Хирургия, 2000, N.6, с.48-49;
21. Райхлин Н.Т., Махник Г., Катенкамп Д. - Успехи совр. биологии, 1989, N.2, с.209-223;
22. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Соломатина Т.М. - Совет. медицина, 1983, N.6, с.53-59;
23. Сеидов В.Д., Алекберзаде А.В. - Хирургия, 2000, N.9, с.16-19;
24. Сеидов В.Д., Алекберзаде А.В., Нагиев Э.Дж. - Хирургия, 2002, N.3, с.36-37;
25. Серебрянская М.В., Масенко В.П. - Клиническая медицина, 1993, N.4, с.45-47;
26. Смагин В.Г., Зверков И.В., Виноградов В.А. - Тер. архив, 1988, N.2, с.134-142;
27. Фролькис А.В. - Клиническая медицина, 1985, N.9, с.143-145;
28. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. Пермь, 1992, 336 с.;
29. Циммерман Я.С. - Клиническая медицина, 1983, N.2, с.101-103;
30. Цодиков Г.В. - Автореф. дисс...доктора мед. наук, М., 1978;
31. Шептулин А.А. - Автореф. дисс...доктора мед. наук, М., 1990;
32. Шептулин А.А. - Клиническая медицина, 1987, N.6, с.31-40;
33. Azagra J. - Lyon Chirurgical, 1994, v.90, p.165-167;
34. Dallemagne B. - Brit. J. Surg., 1994, v.81, p.554-556;
35. Haglund U.H. - Aker. O. Surg., - 1990, v.159, p.546-549;
36. Harju E. - Int. Surg., 1990, v.75, p.27-35;
37. Hirschowitz B. - Postrad. Med. J., 1984, N.209, p.743-750;
38. Kurata J. - Gastroenterol., 1985, v.88, p.96-100;
39. Lam S. - Clin. Gastr., 1984, N.2, p.447-471;
40. Migoshi A. Gut peptides and ulcer. Tokyo, 1984;
41. Pearse A. The diffuse neuroendocrine system. NY, 1981, p.13-19;
42. Piper D. - J. Gastr., 1982, N.6, p.721-730;
43. Vartier Y. - Scand. J. Gastr. 1985, N.6, p.671-676;
44. Samloff I. - Gastroenterol., 1989, v.96, p.586-595;
45. Schubert T. - Amer. J. Med. 1989, v.86, p.100-112;
46. Schwarz R. - Beitz Kein. Chir. 1910, B.67, s.96-128;
47. Srabo S. - Gastroenterol, 1990, N.1, p.67-85;
48. Rotter J. - J. Clin. Lab. Immun., 1982, N.1, p.1-6;
49. Wallace J. - Gastroenterol., 1990, v.19, p.87-100.

SUMMARY

Modern aspects of duodenal ulcers etiopathogenesis studying
T.Kuliyev

The review is dedicated to problem of duodenal ulcers etiology and pathogenesis. The author presents different point of view to this problem and emphasizes significance of further investigation of this pathogenically complicated disease.

Поступила 03.03.2009

Аспекты изучения "малых" доз радиации как потенциального патогенного фактора для человека

Г.М.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Если последствия воздействия высоких доз ионизирующего излучения (ИИ) на живые организмы хорошо изучено, то целый ряд вопросов о возможных последствиях воздействия на них "малых" доз (МД) ИИ, не имея однозначных ответов, оставляют проблему влияния МД на биологические объекты весьма актуальной.

На важность этой проблемы применительно к человеку указывает то, что абсолютное большинство жителей планеты подвергается облучению именно МД, причем избежать этого воздействия в условиях реальной жизни невозможно. Поэтому вопросы о возможных вредных для человека последствиях такого воздействия приобретают особо важное практическое значение, не говоря даже об их научной ценности.

Между тем, корректное научное исследование этих вопросов, которое позволило бы получить на них однозначные ответы, серьезно затруднено целым рядом вполне объективных причин. В подобной ситуации приходится ограничиваться лишь рассуждениями, основанными лишь на известных общих закономерностях и особенностях реализации биологического действия ИИ в диапазоне более высоких доз. Разумеется, что при этом, рассуждения должны опираться и на уже известный и доказанный фактический материал, который удалось получить при изучении действия самих МД на организм человека.

В настоящем сообщении мы попытались кратко остановиться на важнейших причинах, затрудняющих исследование потенциального патогенного действия МД и рассмотреть наиболее вероятные механизмы его реализации. Возможно, что изложение этих аспектов может оказаться полезным при проведении в дальнейшем специальных исследований, посвященных выяснению реальной роли МД в качестве потенциального патогенного фактора для человека.

Начнем с того, что единое мнение о том, какие именно дозы ИИ следует считать МД все еще не сформировалось, хотя изначально их определяли как дозы ИИ, воздействие которых на организм не приводит к обнаруживаемому патогенному эффекту. Это определение формально не оспаривается и сегодня.

Из этого следует, что те дозы ИИ, которое испускается только естественными источниками радиации и воздействует на человека также должны рассматриваться как МД.

Действительно, что весь процесс эволюции человека на Земле происходил в условиях воздействия на него ИИ, испускаемого естественными источниками

радиации. Облучению из этих источников радиации и ныне подвергаются все люди. Суммарная интенсивность такого облучения формирует естественный радиационный фон (ЕРФ). Интенсивность (уровень) последнего на 80% формируется ИИ, испускаемым радиоактивными элементами, находящимися в земной коре, а на 20% - космическим излучением, достигающим поверхности планеты.

Вопрос о том, влияет ли обусловленное ЕРФ ИИ на здоровье человека является одним из самых сложных в современной радиобиологии, поскольку прямые данные о значении радиации, постоянно получаемой населением Земли в повседневной жизни, в качестве патогенного фактора все еще отсутствуют.

Как известно, люди постоянно, на протяжении всей жизни, подвергаются действию ЕРФ, воздействие которого, однако, не нарушает не только их жизнедеятельность, но и размножение. Это позволяет полагать, что воздействие на человека ИИ, обусловленного ЕРФ, который сосуществует с жизнью на Земле миллиарды лет и являлся неотъемлемым компонентом комплексного воздействия окружающей среды на все живые существа и человека, не должен и формально не может считаться реально значимым патогенным фактором [7, 11].

В то же время, нет сомнений в том, что ИИ, обусловленное ЕРФ без сомнений оказывает на живые организмы, как минимум, мутагенное воздействие и есть веские основания полагать, что немалая часть спонтанных мутаций в живых организмах на самом деле обусловлена именно естественной радиацией.

Однако, как известно, мутагенное действие радиации носит вероятностный (стохастический или случайный) характер и реализуется по принципу "все или ничего", т.е. прямо зависит от того, попали ли ионизирующий квант или частица в "мишень" (ДНК). Значит, воздействие ИИ на генетический материал клеток не имеет порога развития эффекта, а зависимость последнего от интенсивности ИИ в этих случаях носит беспороговый характер и даже одно единственное "попадание в мишень" может привести к повреждению гена, т.е. к мутации. И именно эта закономерность действия ИИ легла в основу "беспороговой" концепции биологического действия ИИ [20, 21].

Ясно, что среди возникающих под действием ЕРФ мутаций могут быть и вредные для организма - в силу этого приходится признать, что действие ИИ на уровне ЕРФ все же может быть патогенным, хотя вероятность реализации такого действия достаточно

низка.

Более того, серьезные генетические последствия мутаций, вызванных ЕРФ предотвращаются благодаря сформировавшейся в процессе эволюции способности клеток восстанавливать повреждения в своем геноме. Скорее всего, в клетке существуют ферментные системы, которые в обычных условиях регулируют интенсивность естественного мутационного процесса.

Обсуждая круг вопросов, касающихся возможной роли ЕРФ в качестве потенциального патогенного фактора, уместно затронуть и ту роль ЕРФ, которую, он сыграл в процессе прогрессивной эволюции. Выступая в качестве мутагенного фактора, естественная радиация обеспечивала непрерывный процесс генотипической изменчивости, в ходе которого появлялись генетически новые варианты биологических видов, из которых естественный отбор сохранял лишь те особи, которые фенотипически отличаются наибольшей приспособленностью к действию радиации - фактора, побудившего мутационный процесс.

Важно заметить, что клеточные системы репарации генетических повреждений обеспечивают полное восстановление лишь относительно небольших дефектов генома. Согласно расчетам, клетка может восстановить почти 99% повреждений ДНК, обусловленных ЕРФ.

Этот факт отражает биологическую целесообразность этой особенности функционирования репаративных систем - если бы они восстанавливали бы все 100% мутаций, то организмы утратили бы способность эволюционировать в изменяющихся условиях окружающей среды и, в итоге, вымерли. Иначе говоря, ЕРФ инициировал появление генетически репарационных систем, а их функционирование стало одним из важных механизмов, обеспечивших, в итоге, ограничение мутационного процесса (причем, обусловленного не только ИИ) на уровне, наиболее выгодном для популяций тех или иных биологических видов.

Вместе с тем, эти системы приспособлены природой для "защиты" наследственности от доз ИИ, соответствующих уровню ЕРФ или лишь незначительно превосходящих его. При дальнейшем же увеличении интенсивности ИИ после определенного "порогового" уровня, они утрачивают способность к восстановлению всех повреждений генома. В итоге, частота мутаций возрастает, а их последствия приобретают более существенное патогенетическое значение.

Иными словами, если воздействие ИИ на уровне ЕРФ не приводит к ощутимому патогенному действию на генетический аппарат живых существ, то при радиационных воздействиях, которые по интенсивности, а значит и мутагенной активности, значительно превышают уровень ЕРФ, возникает вполне реальная опасность появления фенотипически выраженных генетических дефектов.

Здесь же необходимо особо подчеркнуть, что ве-

роятностный характер действия ИИ проявляется только при воздействии на те биологические процессы, которые непосредственно связаны с функционированием генетического аппарата клетки.

Все другие (негенетические) биологические эффекты радиации носят отчетливый пороговый характер и прямо зависят от интенсивности (дозы) действующего ИИ - с увеличением дозы облучения увеличивается выраженность биологического эффекта. Подобный характер зависимости эффектов ИИ положен в основу "пороговой" концепции биологического действия ИИ [8, 22].

Отметим, что пороговая концепция воздействия ИИ носит более универсальный характер - она позволяет трактовать как генетические, так и эпигенетические воздействия радиации, в то время как беспороговая концепция применима лишь для объяснения генетических эффектов ИИ.

Действительно, хорошо известно, что в мутагенном действии ИИ существует некий "порог" интенсивности излучения, после превышения которого отмечается нарастающее увеличение частоты радиационно индуцированных мутаций. Ориентировочная оценка величины этого порога показывает, что он по интенсивности весьма близок к ЕРФ и находится в "надфоновой" области диапазона малых доз облучения.

В основе этой закономерности лежит тот факт, что с увеличением дозы ИИ увеличивается вероятность "попадания" ионизирующих квантов в генетические "мишени" и соответственно, увеличивается частота мутаций. При превышении числа таких мутаций какого-то значения (порога) репаративные системы клеток оказываются не в состоянии обеспечить восстановление всех повреждений ДНК. Типичным проявлением порогового характера мутагенного действия ИИ считается увеличение частоты возникновения лейкозов по мере увеличения доз облучения, действию которых ранее подверглись люди.

Приняв во внимание изложенные выше факты, нетрудно прийти к заключению о том, что трактуя биологическое действие МД (и, соответственно соответствующих по интенсивности ЕРФ) следует исходить как из беспороговой, так и из пороговой концепций.

Однако, признание пороговой концепции ставит на повестку закономерный вопрос, с которого мы и начали обсуждение проблемы МД - если не считать ЕРФ потенциально патогенным для человека, то тогда где, в шкале интенсивностей ИИ, находится тот "порог", после превышения которого ИИ начинает оказывать реально значимое патогенное действие, т.е. когда МД перестают быть "малыми" и, соответственно, обретают способность вызывать обнаруживаемые признаки нарушений жизнедеятельности? Ответ на этот вопрос можно дать только определив широту диапазона МД, как таковых и установив его верхнюю и нижнюю границы.

Очевидно, что поскольку МД, согласно изначально вложенному в это понятие смыслу, диапазон МД

должен охватывать довольно широкий диапазон, включающий всю область ИИ, начинающуюся с доз, соответствующих ЕРФ и "надфоновую" область вплоть до тех доз, которые вызывают обнаруживаемые проявления патогенного действия.

Если же исходить из того, что опасность для здоровья человека могут представлять лишь те ИИ, которые по интенсивности превосходят ЕРФ, то МД придется считать те значения интенсивности ИИ, которые находятся между верхней границей ЕРФ и нижней границей того диапазона, в котором радиация начинает оказывать на биологические объекты патогенное воздействие.

Однако, при этом, возникают два обстоятельства, препятствующие четкому разграничению этого диапазона.

Во-первых, в качестве "нижней" границы диапазона МД верхняя граница ЕРФ может приниматься лишь с соответствующими приближениями, поскольку интенсивность ЕРФ меняется от региона к региону, будучи зависимой от содержания в земле радиоактивных пород, а также от географической широты расположения региона (интенсивность космического ИИ на полюсах земли несколько отличается от таковой в экваториальных районах). Поэтому приходится за "разграничительную точку" принимать либо максимально зарегистрированный уровень ЕРФ, либо его среднее значение для земного шара.

Во-вторых, в качестве "верхней" границы диапазона МД можно было бы принять ту дозу ИИ, начиная с которой оно проявляет свое патогенное действие. Однако в этом случае во внимание может приниматься только однократное воздействие ИИ, в то время как наиболее важным для МД считается продолжительное воздействие.

Тем не менее, учитывая, что другие критерии пока не разработаны, для определения "верхней" границы диапазона МД наибольшее число исследователей используют именно такой подход. В частности, первоначально определяется доза, однократное воздействие которой вызывает гибель 50% особей данного биологического вида на протяжении 30-60 дней (LD50%), а затем определяется "верхняя" граница диапазона МД как дозу, за которую принимают дозу в 100 раз меньшую, чем LD50%.

Однако, чувствительность организмов разных биологических видов животных к действию ИИ различна, а величина LD50% колеблется в широких пределах - от 3-5 тыс Гр у вирусов, бактерий и простейших до 20 Гр у птиц и 4-5 Гр у приматов и человека. Иначе говоря, величина LD50% является видовым параметром.

Вместе с тем, с помощью этого подхода формально рассчитывается верхняя граница диапазона МД и для человека при однократном облучении - поскольку облучение людей в дозах 4-5 Гр приводит к смерти половины из них за 1-2 мес (от поражения клеток костного мозга), эта граница принимается равной 0,04-0,05 Гр [9].

Разумеется, что эти величины должны трактоваться с достаточной осторожностью, поскольку они, как уже отмечалось, не отражают одного из наиболее существенных условий воздействия МД - пролонгированность в значительном по продолжительности промежутке времени, что создает немалые сложности для точного определения суммарной поглощенной дозы.

Кроме того, за длительный период экспозиции в реальных условиях организм человека, наряду с ИИ, неизбежно будет подвергаться действию множества других факторов, некоторые из которых, сами по себе, способны оказывать на него патогенное влияние. Очевидно, что все эти факторы не могут быть идентифицированы и, потому приняты в расчет.

Между тем, кумулятивный эффект действия МД может суммироваться и потенцироваться с действием таких факторов, приводя к развитию эффектов, не характерных для изолированного действия этих факторов в отдельности. Это требует рассмотрения потенциального влияния МД не только как причинного, но и как аддитивного фактора, что еще больше усложняет решение задачи по оценке патогенного потенциала МД радиации даже только для человека.

Здесь же отметим, что имеющийся ныне фактический материал, отражающий результаты многолетнего наблюдения за людьми, получившими облучение в суммарных дозах, соответствующих МД, крайне ограничен - почти все данные о частоте заболевания, вероятно обусловленных действием ИИ, получены при обследовании людей, получивших относительно высокие дозы радиации. Экстраполяция полученных при этом данных о характере связи таких доз и развившихся под их воздействием эффектов на область МД радиации не обеспечивает должной обоснованности научных выводов.

При этом совсем немного данных о последствиях облучения "надфоновыми" дозами ИИ (в основном, полученных при длительном обследовании лиц, профессии которых связаны с таким облучением) и полностью отсутствуют прямые данные о патогенном действии ИИ, по интенсивности соответствующими ЕРФ, т.е. о действии доз облучения, получаемых населением Земли в повседневной жизни.

И, наконец, несмотря на то, что действие МД исследовано во многих экспериментальных наблюдениях за облученными животными, полученные при этом данные, несмотря на их важное теоретическое значение, не могут в полной мере заменить сведений о действии радиации на человека.

Изложенные выше факты демонстрируют отсутствие достаточно теоретически обоснованных количественных критериев, позволяющих четко выделить, с одной стороны, тот полигон интенсивностей МД, в котором они являются наиболее опасными для здоровья человека, а с другой стороны, ту продолжительность облучения МД, после которой опасность облучения достигает критического уровня.

Однако, несмотря на это, в интересах обеспече-

ния людей мерами радиационной безопасности международных организаций, занятые совершенствованием этих мер в свое время разработали нормативные документы, регламентирующие дозо-временные характеристики облучения, которое не считается опасным для здоровья человека и потому рассматривается как максимально (предельно) допустимое.

В основу этих документов легли, в основном, имеющиеся результаты многолетних медицинских наблюдений за людьми, подвергшимся облучению и, частично, экстраполяционные расчеты возможных суммарных поглощенных доз. Согласно этим документам предельно допустимое облучение не должно превышать 0,07 Грей за сутки или 1 мГр за год (поглощенные, при этом, доза облучения пересчитывается в зивертах). При этом, постулируется, что облучение человека дозами, ниже указанных величин не представляют реальной угрозы для его здоровья [10, 20].

Однако при строгой научной трактовке, допускающей появление, со временем, более чувствительных методов детекции патологических сдвигов в организме, данный постулат не может считаться абсолютно достоверным. Соответственно, вопрос о возможном значении патогенного действия МД, даже незначительно превышающих ЕРФ все еще не может считаться окончательно решенным.

Вместе с тем, за несколько десятилетий наблюдений за людьми, которые регулярно подвергались воздействию ИИ в дозах, лишь незначительно превышающих по интенсивности ЕРФ, было показано, что характерное для более высоких доз радиации патогенное действие практически не проявляется, по крайней мере, на протяжении жизни одного поколения.

Эти данные послужили основой для вывода о том, что воздействие ИИ такой интенсивности в абсолютном большинстве случаев не приводит к обнаруживаемому ныне существующими методами нарушению здоровья людей. Исключение в этом смысле составляют лейкозы и злокачественные опухоли (ЗО), которые считаются важнейшим проявлением стохастического эффекта ИИ, мутагенное действие которого носит, в основном, беспороговый характер.

Имеющиеся данные о "канцерогенном" действии МД радиации основаны на наблюдениях за лицами, облученными относительно высокими дозами ИИ. При этом остаются ограниченными сведения об онкологических последствиях облучения малыми дозами, полученные при наблюдении за лицами, которые либо живут в радиационно неблагоприятных регионах или заняты деятельностью, связанной с дополнительным облучением. И совсем нет прямых данных о действии МД ИИ, получаемых населением Земли в повседневной жизни.

Поэтому оценку риска возникновения ЗО среди населения, подвергающегося облучению в МД приходится осуществлять путем экстраполяции данных, полученных при больших дозах на область МД облучения, что само по себе, не обеспечивает надежности выкладок.

Доказать же прямое участие МД радиации и оценить его "вклад" в развитие лейкозов и ЗО в ходе радиационно-эпидемиологических наблюдений совсем не просто, так как надежно верифицировать устойчивую связь повышения частоты заболеваний ЗО с "дополнительным" облучением возможно лишь в наблюдениях, отвечающих ряду условий, выполнить которые удается далеко не во всех случаях [16, 17].

Во-первых, облучаемое население должно проходить обследования регулярно в течение десятилетий, чтобы успели проявиться все виды ЗО, а их диагностика должна быть достаточно чувствительной и должна обеспечивать выявление всех случаев ЗО.

Во-вторых, должна быть известна величина поглощенной дозы, а ИИ должно равномерно попадать на все тело либо, по крайней мере, на ту его часть, где наиболее вероятно возникнет ЗО. С другой стороны, обследуемые должны проживать в регионе с известным уровнем естественной заболеваемости ЗО, чтобы была возможность обнаружить его изменение.

В-третьих, необходимо также наличие корректно сформированной контрольной группы людей, которая по всем основным параметрам (возраст, пол, условия жизни и др.) была бы сопоставима с группой наблюдения, отличаясь от нее только по отсутствию дополнительного облучения. При этом и наблюдаемая и контрольная группы должны быть достаточно многочисленными, чтобы различие в частоте возникновения ЗО в них имело статистически устойчивый характер.

Однако, очевидно, что ни одно из проведенных до сих пор наблюдений не отвечает этим требованиям в должной мере.

Тем не менее, Научный комитет по действию атомной радиации (НКДАР) ООН и Международная комиссия по радиационной безопасности (МКРБ) при расчетной оценке популяционного риска населения в отношении ЗО, исходя из линейной беспороговой концепции, руководствуются двумя основными положениями.

Первое положение декларирует то, что не существует никакой пороговой дозы ИИ, за которой отсутствует риск заболевания ЗО и любая сколь угодно малая доза увеличивает вероятность заболевания для человека, получившего эту дозу, а всякая "дополнительная" доза облучения еще более увеличивает эту вероятность.

Согласно второму положению риск (вероятность) возникновения ЗО возрастает пропорционально дозе облучения: при удвоении дозы риск удваивается, при получении 3-х кратной дозы утраивается и т. д. Эксперты этих авторитетных организаций полагают, что при таком подходе возможна лишь переоценка онкологического риска в области малых доз и едва ли его недооценка.

Доказано, что после действия МД их стохастический (детерминированный) эффект может проявляться не только в отсроченном на многие годы повышении частоты ЗО, но и в форме возникновения гене-

тических аномалий, к которым относятся: 1) хромосомные aberrации, включающие изменения числа или структуры хромосом; 2) генные мутации и 3) радиационно индуцированная нестабильность генома.

Генные мутации могут быть доминантные (проявляющиеся сразу в первом же поколении) и рецессивные (они могут проявиться лишь в том случае, если у обоих родителей мутировал один и тот же ген), которые могут не проявиться на протяжении многих поколений или не обнаружиться вовсе. И хромосомные aberrации и генные мутации могут привести к наследственным заболеваниям в последующих поколениях, а могут и не проявиться вообще.

Радиационно индуцированная нестабильность генома, как одно из проявлений стохастического действия ИИ был открыт только в середине 90-х гг XX в. Он состоит в возникновении *de novo* множественных генетических нарушений неклонального характера у части потомков клеток, выживших после облученных высокими дозами ИИ и у большинства клеток, облученных МД [12, 23].

Считается, что наибольшее значение РИНГ имеет именно при воздействии МД ИИ. Хотя прямые последствия РИНГ только исследуются, учитывая ее основополагающую роль в обеспечении устойчивости биологических систем на любом уровне организации, можно полагать, что РИНГ наверняка имеет какое-то значение в реализации патогенного действия низкоинтенсивных радиационных воздействий.

Здесь же отметим, что попытки систематизации и детального изучения указанных выше отдаленных последствий облучения МД также наталкиваются на еще более серьезные методологические препятствия, чем при исследовании "канцерогенного" потенциала таких ИИ.

Во-первых, очень мало известно о том, какие именно повреждения генома наиболее часто возникают при облучении МД у человека. Имеющаяся информация, в основном касается радиационно обусловленных изменений в отдельных генах, а значение полигенных факторов остается не оцененным, хотя именно такие изменения лежат в основе изменений таких показателей, как рост и фертильность.

Во-вторых, имеющиеся данные о генетических последствиях облучения МД основаны на выявлении, в основном, тяжелых форм наследственной патологии, в то время как не столь существенные дефекты остаются не выявленными, хотя их частота значительно превышает число серьезных генетических аномалий, а наносимый ими ущерб в сумме может быть даже больше, чем от серьезных дефектов.

В-третьих, известен целый ряд наследственно детерминированных заболеваний и множество болезней, возникновение и развитие которых, так или иначе, связано с изменениями в генотипе организма, что усложняет оценку реальной роли радиации в появлении каждого из таких заболеваний в отдельности. Поэтому НКДАР и МКРЗ в своих документах для оценки генетических последствий облучения МД исполь-

зуют интегративные показатели - сокращение продолжительности жизни и периода трудоспособности.

По этим оценкам, постоянное облучение населения дозой 1 Гр на поколение способно сократить как продолжительность жизни, так и период трудоспособности примерно на 50 тыс лет на каждый миллион живых новорожденных среди детей 1-го облученного поколения. В случае такого же облучения многих поколений сокращение продолжительности жизни и периода трудоспособности достигает 286 тыс и 340 тыс лет, соответственно, на каждый миллион живых новорожденных.

В-четвертых, на выявление всех (или, по меньшей мере, большинства) фенотипически экспрессированных генетических дефектов можно рассчитывать только в случае, если под наблюдением находятся несколько поколений облученных лиц, что, однако, трудно осуществимо в реальных условиях.

И, наконец, в-пятых, как и в случае с ЗО, генетические дефекты, возникшие от воздействия МД радиации, практически невозможно отличить от аналогичных дефектов, но возникших в силу совсем других причин.

Не менее важно отметить, что уже накоплен фактический материал, указывающий на способность МД радиации вызывать не только генетические, но и детерминированные повреждения и, в том числе, способные стать причиной различных соматических заболеваний. Поэтому, несмотря на то, что частота детерминированных поражений, вызванных МД несравненно ниже таковой в случае облучения более высокими дозами ИИ, возможное патогенное действие МД должно исследоваться в этом направлении.

Изучение закономерностей проявления различных детерминированных эффектов МД показало, что их инициация обусловлена воздействием ИИ, преимущественно, на клеточные мембраны. В частности развитию упомянутых эффектов предшествуют нарушения целостности мембранного аппарата самой клетки и ее ядра. Происходят изменения конфигурации ее мембранного-рецепторных структур. Эти процессы в комплексе приводят к изменению не только внутриклеточного метаболизма, но и участия клетки в процессах, происходящих на уровне ткани, органа и целого организма. Соответственно, такие изменения могут лечь в основу их дисфункций.

Документировано развитие связанных с воздействием МД радиации прямых и, особенно, косвенных признаков дисфункции нескольких разных структурно-функциональных систем организма. Наиболее важными из них, по-видимому, следует считать обусловленные МД дисфункции нервной и иммунной систем, значение которых в жизнедеятельности организма наиболее велико [16].

В частности, отметим, что у большинства ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, получивших облучения МД выявлены признаки, комплекс которых получил название "послерационной энцефалопатии". Полагают, что лежащее в ее

основе повреждение нейронов обусловлено не прямым действием радиации, а носит опосредованный характер и связаны с изменениями метаболизма. Однако, точные механизмы развития неврологических расстройств все еще остаются изученными далеко не полностью [4, 20].

Имеются многочисленные сообщения о том, что у лиц, длительно подвергающихся воздействию МД радиации (проживающих на территориях, неблагоприятных по радиационной обстановке или профессионально связанных с источниками ИИ) отмечается увеличение частоты впервые выявленных и обострений уже имеющихся аллергических заболеваний, увеличение частоты хронических воспалительных заболеваний различной органной локализации [3, 5, 6, 15].

И хотя все эти заболевания и клинические синдромы, так или иначе, трактуются как результат действия на организм МД радиации, затрагивающих систему иммунитета, четко проследить связь между ними и иммунологическими расстройствами зачастую не удается. Это связано с рядом причин и обобщая можно утверждать, что проблема воздействия ионизирующего излучения на иммунную систему человека, в особенности в МД и в отдаленные сроки, все еще остается малоизученной и потому актуальной [14].

Так, не до конца изученными остаются характер и непосредственные воздействия МД радиации как на иммунную систему, в целом, так на отдельные ее звенья [13]. Имеющиеся по этой проблеме данные и, в частности, результаты иммуноэпидемиологического обследования различных групп населения остаются не полными, а порой носят противоречивый характер. Между тем, особенно важным представляется то, что воздействие МД радиации на организм, в целом, реализуется в основном, опосредованно через механизмы биологической регуляции гомеостаза, центральная роль в которых принадлежит системе иммунитета [24].

По-прежнему не ясен "вклад" радиоиндуцированных дисфункций иммунной системы и ее антиген-независимого звена в формирование у облученных лиц предрасположенности к опухолевому росту.

Остаются открытыми вопросы о причинах возникновения иммунопатологических синдромов не только у лиц, подвергнувшихся радиационному воздействию в малых дозах, но и у их потомков. Если первые носят детерминированный эпигенетический характер, то вторые легче связать с радиоиндуцированными мутациями генов, имеющих отношение к процессу формирования иммунного ответа и т.д.

Изложенное выше не оставляет сомнений в том, что объективная оценка реальной роли МД ИИ в качестве патогенного фактора представляет собой сложную научно-практическую задачу, решение которой сопряжено с целым рядом, порой трудно преодолимых сложностей, не только методологического, но и теоретического характера.

В основе идеологической неопределенности лежит то, что до сих пор не удалось прийти к единому мнению о том, какие интенсивности ИИ могут счи-

таться безопасными для человека при условии их продолжительного действия.

Ситуация в этой области осложняется и тем, что позиция международных организаций, занятых разработкой мер радиационной безопасности определяет лишь общую методологию оценки такого уровня ИИ - они ограничиваются лишь четким указанием, в немалой степени, эмпирически определенных доз, регламентированных для различных групп населения как "достаточно" безопасные [10, 25].

Весьма серьезным методическим препятствием в изучении биологического действия МД радиации является то, что такое действие, особенно "растянутое" во времени, имеет некоторые существенные отличия от более высоких доз ИИ как в отношении механизмов действия, так и наблюдаемых эффектов.

Характеризуя специфику биологического действия МД, прежде всего, надо особо подчеркнуть два важнейших аспекта.

Во-первых, если в диапазоне доз ИИ, оказывающих патогенное действие четко выявляется линейная зависимость "доза-эффект", то по мере уменьшения дозы ИИ становится все труднее установить такую зависимость - при низких дозах зависимость эффекта от дозы отличается от линейной и имеет очень сложный характер [1].

Эта зависимость носит немонотонный, полиморфный характер, а регистрируемые в ее пределах экстремумы зависят от самой дозы ИИ и нередко оказываются парадоксальными, когда облучение в меньших дозах приводит, в большинстве случаев, к увеличению чувствительности к действию повреждающих факторов, а в определенных интервалах доз низкоинтенсивное облучение более эффективно, чем более интенсивное.

Во-вторых, при увеличении доз ИИ от очень низких доз к более высоким может меняться и сам характер биологических эффектов радиации. Так, при малых дозах облучения, уровни которых граничат с ЕРФ, может реализовываться стимулирующее действие радиации на метаболические процессы клетки и различные проявления жизнедеятельности организмов, что может приобретать характер позитивного влияния МД на некоторые из показателей [2].

Считается, что в основе такого действия лежит способность МД радиации инициировать репарацию повреждений ДНК и активизировать ее репликацию и адаптивно стимулировать пролиферацию клеток.

Данный феномен именуется "гормезисом", под которым понимают стимулирующий эффект слабых воздействий на биологические объекты различных физических и химических агентов, повреждающих при больших дозах. Радиационный гормезис проявляется в отношении детерминированных эффектов ИИ - явление гормезиса в отношении мутагенного эффекта радиации пока достоверно не документировано [18, 19].

Таким образом ясно, что эффекты действия МД радиации на организм животных и человека имеют как неблагоприятные аспекты (нестабильность гено-

ма, радиационно индуцированные мутации), так и внешне благоприятные (радиационный гормезис).

Вместе с тем, до сих пор остается не определенным тот предел, который количественно разделяет позитивное и негативное для живых организмов действие ИИ и, главное, та "нижняя" граница диапазона, отделяющая МД от ЕРФ, который продолжает официально считаться полностью безопасным для человека и не вызывающим ощутимого увеличения частоты развития у него заболеваний, потенциально связанных с воздействием ИИ.

Данное заключение сделано на основании результатов многолетних наблюдений за людьми, которые регулярно подвергались воздействию ИИ в дозах, лишь незначительно превышающих по интенсивности ЕРФ. Тот факт, что характерное для более высоких доз радиации патогенное действие такого облучения практически не проявляется, по крайней мере, на протяжении жизни одного поколения и послужили основой для вывода о том, что воздействие ИИ такой интенсивности во абсолютном большинстве случаев не приводят к, обнаруживаемому ныне существующими методами, нарушению здоровья людей.

Однако, это заключение все еще не получило достаточно убедительных доказательств и потому все еще нуждается в серьезной проверке, по меньшей мере, потому, что согласно доминирующей ныне "безпороговой" концепции, используемой для оценки биологически повреждающего действия радиации, любое дополнительное (по отношению к ЕРФ) воздействие ИИ на живой организм может оказаться вредным и таить в себе опасность для его здоровья.

Получить же такие доказательства, как мы попытались показать выше, даже в широкомасштабных эпидемиологических наблюдениях отнюдь не так просто. И потому исследовать данную группу вопросов, исключительно важных с позиции радиационной безопасности человека, приходится, в основном, в экспериментах на животных.

Однако, выполнение таких экспериментов является исключительно сложным поскольку для того, чтобы достоверно определить эффекты МД радиации и отделить их от эффектов, вызванных ЕРФ, необходимо использовать поистине огромное количество экспериментальных животных. При этом необходимо, что бы животные (например, мыши) были однородной популяцией, чего достичь крайне трудно. Кроме того, для такого количества животных очень трудно создать однородные условия окружающей среды. Поэтому, большой пласт научной информации, полученной при экспериментах на животных, несмотря на очевидную научную ценность, не может в полной мере заменить сведений о действии радиации на человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буракова Е.Б., Голошапов А.Н., Горбунова Н.В. и др. Особенность биологического действия малых доз облучения.- Радиобиология. Радиоэкология, 1996, т.36, N.4, с.610-631; 2. Буракова Е.Г., Голошапов

А.Н., Жижина Г.П., Конрадов А.А. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах. - Там же, 1999, т.39, N.1, с.26-34; 3. Гришина Л.В. Распространенность иммунопатологических синдромов и характеристика иммунной системы у лиц, подвергшихся влиянию малых доз радиации. Автореф. дисс... канд. биол. наук. Новосибирск, 2004, 24 с.; 4. Губский В.И., Древал В.И., Митряева Н.А. и др. Пострадиационные изменения структуры плазматических мембран тимоцитов и лимфоцитов при фракционированном облучении. - Радиобиология. Радиоэкология, 1994, т.34, N.6, с.763-768; 5. Жербин Е.А., Чухлович А.Б. Радиационная гематология. М: Медицина, 1989, 230 с.; 6. Жижина Г.П., Скалацкая С.И., Бурланова Е.Б. Влияние малых доз ионизирующей радиации на ДНК селезенки при облучении мышей. - Радиобиология. Радиоэкология, 1994, т.34, N.6, с.759-763; 7. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная гигиена. М.: Медицина, 1999, 384 с.; 8. Котеров А.Н., Никольский А.В. Адаптация к облучению in vivo.- Радиобиология. Радиоэкология, 1999, т.39, N.6, с.648-662; 9. Мамедов Г.М. Подходы к количественной оценке "малых" доз ионизирующего излучения, воздействующего на человека.- Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.2, с.145-147; 10. Основы медицинской радиобиологии. Под ред.И.Б.Ушакова. СПб.: Фолиант, 2004, 381 с.; 11. Пивоваров Ю.П., Королик В.В., Зиневич В.С. Гигиена и основы экологии человека. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002, с.136-147; 12. Саенко А.С., Демьгина Е.Н. Влияние малых доз радиации на устойчивость биологических систем.- В мире науки, 2006, N.4, с.45-49; 13. Семенов Т.А., Мамедов Г.М. Подходы к оценке значения ионизирующего излучения как потенциального фактора депрессии неспецифической иммунологически обусловленной резистентности.- Современ. достижения азербайджанской медицины, 2006, N.1, с.54-56; 14. Семенов Т.А., Мамедов Г.М. Состояние иммунной системы популяции как отражение региональной радиационно-экологической ситуации. - Экоэнергетика, 2008, N.1, с.42-46; 15. Смирнов В.С., Шубик В.М., Сосюкин А.Е., Петленко С.В. Вторичные иммунодефицитные состояния после воздействия ионизирующих излучений и факторов радиационных аварий. - В кн.: Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000, с.293-335; 16. Ушаков И.Б., Давыдов Б.И., Солдатов С.К. Отдаленные последствия при условно малых дозах облучения. - Медицина труда и промышленная экология, 2000, N.1, с.21-25; 17. Шойхет Я.Н. Козлов В.А., Коненков В.И. и др. Иммунная система населения, облученного на следе ядерного взрыва. Барнаул: Аз-Бука, 2002, 248 с.; 18. Эйдус Л.Х. О механизме инициации эффектов малых доз. - Радиобиология. Радиоэкология, 1994, т.34, N.6, с.748-760; 19. Эйдус Л.Х., Эйдус В.Л. Проблемы механизма радиационного и химического гормезиса. - Там же, 2001, т.41, N.5, с.627-630; 20. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004, 549 с.; 21. Grover S., Kumar J. A review of current concept of radiation measurement and its biological effects. - Indian J. Radiol. Imag., 2002, v.12, p.21-32; 22. Hall E. The dose-rate factor in radiation biology. - Int. J. Radiat. Biol., 1991, v.59, N.3, p.595-610; 23. Little J. Radiation-induced genomic instability. - Int.J. Radiat. Biol, 1998, v.74, p.663-671; 24. Uma Devi P. Radiosensitivity of the developing haemopoietic system in mammals and its adult consequences: animal studies. - Brit. J. Radiol., 2003, v.76, p.366-372; 25. Williams J. Is there a benefit in promoting the concept of radiation risk? - Brit. J. Radiol., 2004, v.77, p.545-546.

SUMMARY

Investigation aspects of radiation low doses as a pathogenic factors for human **G.Mamedov**

The review is dedicated to considering basic investigation aspects of low doses of ionizing irradiation (LDII) as a potential pathogenic factor for humans. Author describes main approaches for estimation of LDII action and demonstrated methodic and theoretical difficulties for them application.

Поступила 10.03.2009

Признаки "коагулопатии потребления" в крови и лимфе при экспериментальном токсическом гепатите

З.В.Гасанова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Печень, как известно, активно участвует в регуляции свертывания крови, так как в ней синтезируется большинство факторов свертывания. Известно, что острые и хронические заболевания печени нередко сопровождаются расстройствами гемостаза в виде тромбообразования или геморрагическими явлениями [7, 9]. Однако нет единого мнения о генезе этих состояний при заболеваниях печени. Вместе с тем, в настоящее время четко установлено, что свертываемость крови при этом нарушается по типу ДВС-синдрома [10, 11]. В то же время известно, что лимфа, как и кровь, может свертываться, то есть, в ней присутствуют все факторы свертывания [3, 5, 6, 8]. Кроме того, установлено, что лимфатическая система, транспортируя прокоагулянты из печени в кровь играет важную роль в поддержании гомеостатического гемостаза. Однако до настоящего времени состояние свертываемости лимфы и лимфатический дренаж тканей при токсическом гепатите не изучен.

Исходя из вышеизложенного целью настоящего исследования явилось изучение нарушений свертыва-

ния крови и лимфы и скорости лимфооттока из грудного лимфатического протока в сравнительном аспекте, выяснение их роли в патогенезе токсического гепатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Опыты поставлены на 14 кроликах, породы "Шиншилла" обоего пола, массой 2,0-3,0 кг. В качестве наркотического средства использовали растворы калипсола (8 мг/кг) и димедрола (0,15 мл/кг), которые вводили внутривенно. Модель токсического гепатита воспроизводили путем однократного введения в краевую вену уха кролика четыреххлористого углерода (CCl₄) в дозе 0,03 мл на 1 кг массы тела по методу Лопухина Ю.М. с соавт. (1970). Кровь для анализов брали из краевой вены уха кролика, а лимфу из дренированного грудного протока по методу А.А. Корниенко с соавт. [4] в модификации М.Х. Алиева и В.К. Мамедова [1]. Анализы проводили в исходном состоянии, а также на 3-й, 7-й, 11-й и 15-й дни после внутривенного введения CCl₄. О состоянии свертывающей системы крови и лимфы судили по комплексу следующих показателей; протромбиновый индекс (ПИ), активное частичное тромбопластинное время (АЧТВ), концентрация фибриногена (КФ), тромбиновое время (ТВ), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ), продукты деградации фибриногена (ПДФ). Показатели свертываемости определяли на полуавтоматическом коагулометре "Хумаплат-Дуо" (Германия) с помощью готовых наборов реактивов фирмы "Хуман" (Германия) оптимизированными методами [2]. Скорость лимфооттока (СЛО) из грудного протока оценивали по объему лимфы оттекающей в единицу времени из дренированного грудного протока. Полученные цифровые данные были обработаны непараметрической статистики по методу Уилкоксона.*

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты данного исследования показали, что через 7 суток исследования значительно нарушается СЛО из грудного протока и свертываемость не только крови, но и лимфы (рис.1) Как видно из таблицы 1, уже на 3-й день исследования протромбиновый индекс и концентрация фибриногена снизились и составили соответственно 25,1% ($p < 0,001$) и 35,4% ($p < 0,001$) от исходных данных. Похожие, но менее выраженные, изменения происходили и в лимфе на 3-и сутки эксперимента.

Так, протромбиновый индекс незначительно снизился, но это снижение по сравнению с исходом было недостоверным. Уровень активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) в ходе эксперимента возрос, а именно в этот период оно было повы-

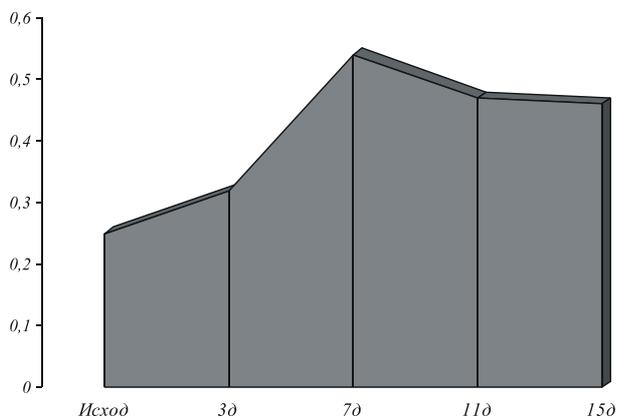


Рис. Изменение скорости лимфооттока при моделировании острого токсического гепатита

По оси ординат - величина активности изучаемых показателей; по оси абсцисс - периоды исследования (через 3,7,11 и 15 дней токсического гепатита)

Таблица. Изменения показателей свертываемости крови и лимфы при моделировании острого токсического гепатита (M±m, n=14)

| Показатели | Материал | Исход | 3-й день эксперта | 7-ой день эксперта | 11-ый день эксперта | 15-ый день эксперта |
|-----------------|----------|---------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ПИ (%) | К | 108,3±1,25 (101–110) | 81,09±2,46 (72–91) *** | 57,76±1,67 (49,7–64) *** | 56,11±1,1 (51–61) *** | 47,71±1,75 (41–54) *** |
| | Л | 55,4±1,63 (49–58) | 54,4±1,29 (51–58) | 50,2±1,46 (46–55) * | 47±2,09 (40–53) * | 39,6±1,47 (36–44) ** |
| АЧТВ (сек) | К | 29,36±2,23 (24–38,3) | 45,5±0,9 (42,5–49,2) *** | 67,1±2,11 (59,4–76,3) *** | 82,3±2,5 (75–92) *** | 79,59±2,09 (73,1–89,1) *** |
| | Л | 45,37±1,16 (42,3–49,2) | 57,04±2,1 (53,7–65,2) ** | 55,36±2,8 (45,7–63,2) * | 55,79±1,98 (48,7–60,3) ** | 55,22±2,44 (47,6–60,5) ** |
| КФ (мг/дл) | К | 257,4±5,31 (240,9–282) | 166,3±3,26 (154–173) *** | 100,3±4,61 (82,7–117) *** | 79,2±2,66 (65,4–88,6) *** | 81,14±2,48 (70,8–88,6) *** |
| | Л | 156,3±5,48 (139–170,7) | 83,54±6,7 (64,7–99,2) ** | 91,51±2,32 (83,5–96,9) ** | 52,67±2,52 (47–59,1) ** | 70,24±2,72 (62,8–79,6) ** |
| ТВ (сек) | К | 14,33±0,63 (12,8–17) | 24,87±1,58 (18,4–30,1) *** | 38,9±1,74 (31,4–44,5) *** | 46,57±0,46 (44,5–48,3) *** | 48,8±0,43 (47,3–50,9) *** |
| | Л | 28,08±1,12 (24–30,2) | 25,92±2,0 (21–30,2) | 27±1,02 (24,8–30,8) | 25,3±1,29 (21,8–28,4) | 29,48±1,58 (24,5–34,2) |
| СЛО (мл.мин/кг) | Л | 0,25±0,02 (0,2–0,3) | 0,32±0,02 (0,25–0,35) * | 0,54 ±0,01 (0,5–0,6) ** | 0,47±0,04 (0,35–0,6) ** | 0,46±0,02 (0,4–0,55) ** |
| РМФК+ - | К | - | + | ++ | +++ | ++ |
| | Л | - | + | + | +++ | ++ |
| ПДФ | К | - | - | + | ++ | ++ |
| | Л | - | + | + | ++ | ++ |

Примечание: достоверность различий (*-p < 0,05; **-p < 0,01; ***-p < 0,001;) по сравнению с исходными

шено на 25,7% (p<0,01) На этот период также зафиксировано увеличение СЛО из дренированного грудного лимфатического протока на 28%. Дальнейшие изменения в виде гипокоагуляции наблюдались на 7-й, 11-й и 15-й дни эксперимента. А именно, на 11-й день исследования в крови происходило максимальное по сравнению со всеми периодами исследования увеличение АЧТВ на 180,3% (p<0,001), снижение фибриногена на 69,2% (p<0,001). В лимфе в этот период исследования произошло повышение СЛО из грудного протока на 116,0% по сравнению с исходом (p<0,01). На 11-й день, в крови также происходило снижение ПИ, АЧТВ и ТВ. В лимфе, на 11-е сутки ПИ снижался на 15,2% (p<0,05), уровень фибриногена 66,3% (p <0,01), АЧТВ удлинялось на 23% (p<0,01), также увеличилась и скорость лимфоотока на 88% по сравнению с исходом (p<0,01). ТВ в лимфе имело тенденцию к удлинению, но эти изменения были недостоверны. По мере удлинения сроков исследования происходило усиление гипокоагуляционных сдвигов,

которые достигали максимальных значений на 15-й день исследования. Следует отметить, что в ходе исследования содержание дериватов фибриногена, так называемого маркера внутрисосудистого свертывания РКМФ и ПДФ, в крови и лимфе неуклонно возрастали, что сопровождалось уменьшением свертывающего потенциала.

Эти изменения происходили, начиная с 3-го дня исследования и достигали максимума на 11-й и 15-й день эксперимента, как в крови, так и в лимфе.

Подытоживая вышеизложенное можно заключить, что моделирование токсического гепатита у кроликов приводит к весьма выраженным нарушениям свертываемости, как в крови, так и в лимфе.

ВЫВОДЫ:

1. Моделирование острого токсического гепатита с внутривенным введением раствора СС14 приводит к весьма выраженным изменениям свертываемости крови и лимфы. При сравнении полученных данных выявлена четкая взаимосвязь между свертыванием

крови и лимфы, что подтверждает ранее выдвинутую концепцию о единстве системы свертывания, антисвертывания и фибринолиза во всей цепи (кровь-интерстиция- лимфа) гуморального транспорта (Мамедов Я.Д., 1981).

2. По мере увеличения срока исследования содержание дериватов фибриногена (РКМФ и ПДФ) неуклонно возрастали, что свидетельствуют о возникновении признаков "коагулопатии потребления" как в крови, так и в лимфе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Х., Мамедов В.К. Способ получения лимфы в хроническом эксперименте у кроликов / Удост. на рац. Предложение № 269 БРИЗ АМИ им. Н.Нариманова, 1989, N.264; 2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - М.: Изд-во Ньюдиамед, 2001, с.296; 3. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. - М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2001, с. 160; 4. Корниенко А.А., Куликовский Н.Н., Сорокатный А.Е. Акт.-Вопросы топографической анатомии и оперативной хирургии. - М., 1977, Вып.1, с.22-26; 5. Мамедов Я.Д. Регуляция свертывания, антисвертывания и фибринолиза в лимфе. - Матер. Всесоюзного симпозиума по исполз. отечеств. изобр. в области практической лимфологии. Обнинск-Москва, 1981, с.80-82; 6. Мамедов Я.Д., Левин Ю.М., Коррекция гемо- и лимфокоагуляции Основы лечебной лимфологии. - М.: Медицина, 1986, с.71-89; 7. Новоженина Е.Б. Нарушение гемостаза у больных тяжелой формой вирусного гепатита Е. Автореф. дис...к.м.н., М., 1992. 39 с.; 8. Стюрева Г.М., Муслев С.А. Анализ свойств лимфы при хирургических патологиях. Работа представлена на заочную электронную конференцию "Диагностика и лечение наи-

более распространенных заболеваний человека", 15-20 апреля 2007 года; 9. İskəndərov E.A., Məmmədov Ə.Ə., Aslanov H.M. Elektoro-manqit sahəsinin mexaniki sarılıq zamanı qaraciyərin mikrosirkulyasiyasına təsiri. - Saqlamıq, 2005, N.9, s.206-212; 10. Aytac S, Turkay C, Bavbek N, Kosar A Hemostasis and global fibrinolytic capacity in chronic liver disease. - Blood Coagul Fibrinolysis, 2007 Oct, v.18(7), p.623-6; 11. Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, Tuddenham E, Thursz M, Pinzani M, Burroughs AK.Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. - Gut, 2008 Dec; v.57(12), p.1722-7.

SUMMARY

Consumption coagulopathy of blood and lymph at the experimental toxic hepatitis **Z.Hasanova**

The purpose of the present research was studying of infringements of a fibrillation and a lymph and speed of lymph outflow from a chest lymphatic channel in comparative aspect, finding-out of their role in pathogenesis of toxic hepatitis. Results of our research have shown that modeling of a toxic hepatitis leads to changes of the curtailing potential not only blood and a lymph. In process of increase in term of research the maintenance of derivatives of fibrinogen steadily increased that testifies to occurrence of signs of "consumption coagulopathy" both in blood, and in a lymph.

Поступила 14.01.2009

Современные аспекты эпидемиологии колоректального рака

А.А.Абдуллаев, А.А.Керимли, Ф.А.Марданлы, Н.Г.Кулиева
Национальный Центр Онкологии, г.Баку

Злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания также как и раньше все еще сохраняют за собой первенство, оставаясь основной причиной смертности населения развитых странах. Поэтому, эта тематика опять таки является ведущей биологической проблемой медицины и XXI века [4]. В последние десятилетия заболеваемость раком толстой кишки имеет тенденцию к значительному росту. По данным ВОЗ каждый год в мире регистрируется 500.000 новых случаев рака толстой кишки [5]. Эта патология наиболее часто встречается в экономически развитых странах. Поэтому, отличаясь высокой заболеваемостью и значительной смертностью, рак толстой кишки остается актуальной проблемой развитых стран и областей [3].

Среди злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта колоректальный рак все еще остается третьим по распространенности видом рака у мужчин

и женщин. На его долю приходится до 15% от всех впервые диагностированных злокачественных опухолей всех локализаций [1]. Около 85% случаев рака толстой кишки приходится на возраст старше 55 лет. В странах с высокой заболеваемостью соотношение рака ободочной и прямой кишки составляет 2:1, а в регионах с низкими показателями - 1,1. Крупные статистические исследования, посвященные раку ободочной кишки, указывают на преобладание женщин среди всех заболевших. Ежегодно в США выявляется около 130000 новых случаев заболевания, а на территории Европы этот показатель достигает 190000. В Азербайджанской Республике за последние двадцать лет заболеваемость раком толстой кишки увеличилась почти в два раза и составляет 5,9 на 100 тысяч населения [2].

При первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы (III-IV стадии) диагностируются у

71,4% больных раком ободочной кишки. К моменту постановки диагноза рака примерно у 20% больных уже имеются метастазы, а у 50% метастазы развиваются в ближайшее время и являются непосредственной причиной летальности. В структуре смертности от злокачественных опухолей доля рака ободочной кишки достаточно высока. Среди мужчин на этот показатель приходится 4,3% умерших, а среди женщин 7,9%. Каждый год в США от рака толстой кишки умирает около 60 000 человек. В Европе суммарная пятилетняя выживаемость не превышает 40%. У больных же с запущенной и склонной к метастазированию гистологической формой заболевания пятилетняя выживаемость не превышает 5%. Колебания показателя выживаемости зависят от множества факторов, среди которых выделяют общее состояние больных, локализацию первичной опухоли, уровни щелочной фосфатазы, степень метастазирования, реакцию организма на проведенное лечение и др.

Несмотря на многочисленные исследования, факторы, провоцирующие развитие рака в толстой кишке, пока еще в достаточной степени не изучены. Причины поздней диагностики больных раком толстой кишки различны. В основном они сводятся к трем факторам: эпидемиологические, снижение онкологической настороженности на догоспитальном этапе, отсутствие методов ранней диагностики.

Этиологическая роль факторов внешней среды и питания в возникновении колоректального рака установлена многочисленными данными о частоте его возникновения у разных слоев населения и в различных странах. То обстоятельство, что выходцы из азиатских, африканских и южноамериканских стран с низкой заболеваемостью РТК при эмиграции в страны Европы или Северной Америки заболевают с частотой, свойственной их новому месту жительства, свидетельствует об этиологическом значении влияний внешней среды. Высокий уровень заболеваемости в экономически развитых странах исследователи связывают с особенностями питания, с недостаточным содержанием в рационе растительной клетчатки и шлаков, но богатой животными жирами, белками, легко усвояемыми углеводами. Признанным считается факт, что повышенное потребление животных белков, жиров и рафинированных углеводов, в сочетании с композицией микрофлоры толстой кишки являются важнейшими элементами цепочки канцерогенеза в кишечнике. Наиболее постоянным фактором риска возникновения колоректального рака является содержание в пище протеина.

Прямая связь между уровнем заболеваемости раком толстой кишки и содержанием в пище жиров и животных белков, особенно говядины и свинины, опосредуется через бактериальную флору толстой кишки. Такая пища в процессе пищеварения продуцирует появление в организме канцерогенных веществ. Образованием нитросоединений в кишечнике и объясняется канцерогенное влияние диеты на толстую кишку и рост колоректального рака. Снизить уровень

продукции их можно путем активации фермента бензпиренгидроксилазы, вырабатываемого в тонкой кишке. Торможению канцерогенеза способствует также употребление продуктов, содержащих повышенное количество клетчатки (пектин, лигнин, отруби).

В последние десятилетия как один из этиологических факторов широко дискутируется проблема зависимости развития опухолей толстой кишки от изменения секреции желчи и состава желчных кислот. Канцерогенные и мутагенные свойства, а также влияние их на активизацию канцерогенеза являются уже установленным фактом.

Жиры главный пищевой ингредиент, коррелирующий объем выделенных первичных желчных кислот и степень их перехода во вторичные. В тоже время, коррекция концентрации, количества и метаболизма желчных кислот в кишечнике выполняется и содержащейся в принятой пище клетчаткой. Выделение желчных кислот в просвет кишки регулируется еще и уровнем эстрогенов в крови. Вторичные желчные кислоты (литохол и дезоксихол) образуются в кишечнике из продуцируемых печенью первичных желчных кислот. Переход их во вторичные происходит под влиянием фермента холонин-7 дегидроксилазы. Кроме того, этот процесс регулируется и уровнем витамина "К" в кишечном содержимом.

В этом же аспекте рассматривается вопрос о холецистэктомии как этиологическом факторе колоректального рака, так как она приводит к постоянному истечению желчи в просвет кишки. Это, в свою очередь, сопровождается повышением уровня хенодезоксихолевой кислоты по сравнению с холевого. По анализу эпидемиологических выкладок можно заключить, что имеется прямая корреляционная зависимость между ранним развитием рака толстой кишки и повышенной концентрацией вторичных желчных кислот в кале.

К причинам заболеваемости колоректальным раком причисляют и алкогольные напитки, особенно пиво, химические вещества, среди которых выделяют асбест и афлотоксин. К разряду предопухолевых заболеваний толстой кишки причисляют также и ее хронические воспалительные заболевания, в частности болезнь Крона.

Кроме того, среди факторов, способствующих развитию рака толстой кишки, выделяют:

- малоподвижный образ жизни;
- гипотонию и атонию кишечника;
- в пожилом возрасте: хронические запоры, наличие в кишечном содержимом эндогенных канцерогенов (индол, скатол, метаболиты стероидных гормонов) и их воздействие на слизистую оболочку кишки в условиях длительного застоя каловых масс, хроническую травматизацию слизистой оболочки толстой кишки в местах физиологических изгибов.

Роль наследственно-генетических факторов, в частности наследуемых по доминантному типу, в развитии рака толстой кишки установлена уже в течение ряда десятилетий. Возможность наследственной пере-

дачи доказывает наличие семейных полипозных синдромом и возрастание в 3-5 раз риска развития колоректальной карциномы среди родственников первой степени родства больных с карциномой или полипами. Взаимодействие наследственно-генетических факторов с факторами внешней среды и приводят, вероятно, к развитию полипов с последующей их малигнизацией. Успехи в исследованиях по молекулярной генетике, очевидно, будут способствовать расшифровке генетических механизмов развития рака толстой кишки. Генетическая модель формулы канцерогенеза в толстой кишке, составленная на основании идентификации генетической перестройки, открывает конкретные мишени для генной терапии и, следовательно, является важнейшим этапом в профилактике рака толстой кишки.

Среди наследственно-генетических факторов выделяют:

- наследственные синдромы Гарднера, Пейтца-Егерса, семейный полипоз.
- генетико-эпидемиологические и молекулярно-генетические.

Наиболее частой формой рака толстой кишки является наследственный неполипозный рак толстой кишки, развитие которого обусловлено факторами наследственной предрасположенности. Около 10% населения земного шара имеет генетическую предрасположенность к раку толстой кишки, а 1% - страдает наследственным колоректальным раком. На его долю приходится от 5 до 10% всех форм рака толстой кишки. Он характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования предрасположенности, возникновением заболевания, преимущественно, в молодом возрасте, склонностью к поражению правых отделов толстой кишки и развитию первично множественных злокачественных новообразований. Однако, необходимо отметить, что не унося значения перечисленных факторов в заболеваемости раком толстой кишки, основное большинство авторов считает, что определяющую роль в возникновении колоректального рака играют полипы, полипоз, неспецифический язвенный колит, панколит, гранулематозный полип, предшествующие операции по поводу рака толстой кишки, молочной железы, яичников, уретероколомия, синдромы семейного рака, иммунодефициты.

Изучение характера и исследование сути патологических изменений в толстой кишке, участвующих в возникновении рака, опосредуется через организа-

цию более эффективного проведения профилактических осмотров, диспансерное наблюдение, формирование групп повышенного риска. По мнению основного большинства исследователей в группы повышенного риска должны быть включены лица с заболеваниями, увеличивающими вероятность развития у них рака толстой кишки. К ним в первую очередь причисляют больных, страдающих диффузным семейным полипозом, хроническим язвенным колитом, синдромами Гарднера, Пейтца-Егерса, Турго, болезнью Крона, одиночными и групповыми полипами. Основанием для включения в группы риска могут служить также возраст более 50 лет, не перечисленные выше хронические воспалительные заболевания толстой кишки, перенесенные ранее операции по поводу рака толстой кишки, аденомы прямой и ободочной кишки в анамнезе. Как правило, скрининг на рак толстой кишки в группах риска экономически более выгоден, чем скрининг здорового населения.

Таким образом, изучение эпидемиологических и этиологических аспектов, определение групп риска, разработка мер профилактики, применение статистически достоверных скрининговых факторов, схем коррекции хронических заболеваний пищеварительной системы будет способствовать снижению заболеваемости и ранней диагностике рака толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганичкин А.М. Рак толстой кишки. - Л.: Медицина, 1970;
2. Керimli А.А., Ибрагимов Э.И., Марданлы Ф.А. Азербайжан Республикасында колоректал хярчянэин йайылмасынын бязи хисусийятляри. - В кн.: Мат. научно-прак. конф. посв. 75-летию со дня рожд. проф. А.Т.Аббасова, 2 апр. 2003 г. Баку, 2003, с.26;
3. Кныш В.И. Рак ободочной и прямой кишки. - М.: Медицина, 1997;
4. Кулиева Н.Г., Бейбутов Ш.М., Керimli А.А. и др. Результаты мониторинга после комбинированного лечения больных раком прямой кишки. - В кн.: Матлы IV съезд онколог. и радиолог СНГ, 2006, с.219-222;
5. Кулиева Н.Г., Бейбутов Ш.М., Керimli А.А. и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком прямой кишки. мат. "IV съезд онколог. и радиолог СНГ", 2006, с.162.

SUMMARY

Modern aspects of colorectal cancer epidemiology
A.Abdullayev, A.Kerimli, F.Mardanli, N.Kuliyeva

The data presented by authors shows main modern aspects and specificities of colorectal cancer spreading.

Поступила 22.01.2009

Изучение фармако-токсикологической характеристики лекарственного средства резорбин

Р.А.Ахундов, Х.М.Касумов, В.Г.Халилов,
Д.А.Пириева, Х.Р.Ахундова
Азербайджанский медицинский университет,
Институт Ботаники НАНА, г.Баку

В связи с наблюдающейся в настоящее время тенденцией к росту грибковых заболеваний, расширению устойчивости возбудителей грибковых инфекций к имеющимся лекарственным средствам, обнаружением новых видов грибов, осложняющих сопутствующие заболевания, серьезное внимание уделяется поиску новых, более эффективных противогрибковых препаратов. В то же время наряду с противогрибковой активностью особое внимание придается поиску современных препаратов, сочетающих в спектре антимикробную, противогнойную и другие полезные эффекты. К таковым можно отнести новое антифунгальное средство резорбин [8, 9].

Представленное средство в виде макролидного мембраноактивного гептанового антибиотика резорбина, продуцируемого микроорганизмами рода *Стрептомицес* в комплексе с диметилсульфоксидом, было подвергнуто испытанию на общее (резорбтивное) действие, выявлению острой и субхронической токсичности, определению заживляющего действия при воспроизведенном термическом и химическом ожоге. Кроме того, была определена цитогенетическая безопасность средства на проростках пшеницы.

Исследования проведены в соответствии с требованиями по доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ, утвержденных Фармакопейным и Фармакологическим Комитетом Минздрава Республики [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В эксперименте на 40 беспородных половозрелых белых мышах обоего пола весом 18-21 г было определено общее действие, изменение температуры тела (электротермометром) и токсичность резорбина при внутрибрюшинном и внутримышечном введении в концентрации 10 мг резорбина растворенного в 1 мл диметилсульфоксида (маточный раствор) в возрастающих дозах начиная с 10 мг/кг веса животного [4]. Для определения параметров острой токсичности по методу Беренс в модификации Г.Н.Першина (М.Л.Беленький) мышей группировали по 6 особей. Гибель или выживаемость грызунов регистрировали через сутки, за оставшимися в живых животными продолжали наблюдать в последующие дни. По формуле Личвильда-Уилкоксона рассчитывали минимально переносимую (LD0), среднесмертельную (LD50) и максимально летальную (LD100) дозы с отклонениями минимальных и максимальных значения рядов [5].

Во второй серии мышам (10 голов) в течение 10 дней в одно и то же время суток внутрибрюшинно вводили субтоксическую дозу (10 мг/кг), т.е. 1/10 от максимально пе-

реносимой дозы (100 мг/кг). Температура окружающей среды составляла 22-25°C, индивидуально содержащиеся животные имели постоянный доступ к пище и воде. Наблюдали поведение, мотивацию и переносимость вещества. По окончании опытов мышей декапитировали с целью выявления видимых морфологических изменений.

Для выявления местного раздражающего действия резорбина крысам повторно закапывали средство на слезистую правого глаза, другой глаз служил контролем. Наблюдали возможные изменения слизистой условно принятые как сильное, умеренное или слабое раздражение, а также отсутствие воздействия [2].

В третьей серии на 8 крысах-самцах (весом 180-220 г по 4 грызуна в каждой группе) моделировали ожог термической и химической природы размером 2 x 2 см. Первая модель создавалась путем термической обработки правой лапки животного на фоне предварительной анестезии, вторая лапа служила контролем. Химический ожог воспроизводили на анестезированной правой лапки крысы путем локального нанесения концентрированной хлористоводородной кислоты (60-70%), левая - служила контролем. После образования и констатации ожога 3-ей степени через 2 суток ежедневно 2 раза в день на рану наносили маточный раствор резорбина, наблюдали реакцию животного и заживление раны [7].

Цитогенетическую токсичность резорбина изучали на проростках мягкой пшеницы сорта Безостая-1, которую проращивали в различных концентрациях испытуемого средства (0,01; 0,02; 0,03; 0,05%) в термостате при температуре 25°C. В качестве контроля семена данного сорта проращивали в дистиллированной воде. Исследовали рост и развитие проростков, характер митоза, определяли общую митотическую активность и цитогенетическую токсичность [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Общее действие при внутрибрюшинном введении резорбина в дозах 15-30 мг/кг не выявило особых изменений в состоянии и поведении мышей, кроме незначительной седации. Грызуны адекватно реагировали на внешние раздражители (звук, свет, прикосновение), естественные и приобретенные реакции не были нарушены, температура тела грызунов изменялась в пределах нормы, животные нормально принимали пищу и воду, ни одно животное не пало. При увеличении дозы до 50 мг/кг у мышей возникали элементы токсического действия, выражающееся в нарушении ориентировочно-исследовательского поведения и "норкового" рефлекса.

Острая (суточная) токсичность резорбина, изу-

Таблица. Параметры острой токсичности Резорбина в комплексе с диметилсульфоксидом в опытах на белых мышах (M + m), n = 6

| Вещество | LD, мг/кг | Способ введения | |
|----------|-------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | внутрибрюшинно | внутримышечно |
| Резорбин | LD ₀ | 25 (21 – 29) мг/кг | 31,2 (27,9 – 34,5) мг/кг |
| | LD ₅₀ | 62,5 (56,2 – 68,8) мг/кг | 71,8 (63,4 – 80,2) мг/кг |
| | LD ₁₀₀ | 102,4 (90,3 – 109,7) мг/кг | 113,4 (99,2 – 127,6) мг/кг |

ченная на белых мышах при 2 способах введения (внутрибрюшинно и внутримышечно), вызывала у животных преходящую реакцию небольшого отравления, выражающуюся в адинамии, уменьшении вертикальной активности, числа обследования отверстий и грюминга. У некоторых животных прослеживались элементы миорелаксации, изученные на вращающемся стержне и вертикальной перекладине. Часть животных в условиях острого введения резорбина пала, для другой части мышей действие средства носило обратимый характер (табл. 1).

Состояние у оставшихся в живых мышей было удовлетворительное, они адекватно реагировали на внешние раздражители (свет, звук, прикосновение), нормально принимали пищу и воду; в последующие дни мыши практически ничем не отличались от интактных животных.

Субхроническую (подострую) токсичность при декадном ежедневном введении резорбина в минимально токсической дозе (25 мг/кг) изучали по комплексу проявлений, характеризующих общее состояние и поведение 10-ти белых мышей. Наблюдалась реакция животных в условиях "открытого поля", а также по нарушению естественного "норкового" рефлекса.

Эксперименты этой серии выявили удовлетворительную переносимость испытываемого соединения, ни одно животное из 10 не пало. Никаких видимых изменений у грызунов в условиях "открытого поля" не наблюдалось, они адекватно пересекали квадратики, проявляли умеренную вертикальную активность на уровне контрольных животных, грюминг и обследование отверстий практически не отличались от таковых в норме. Обычная водная и пищевая мотивация сохранялась в течение всего периода наблюдения. Волосяной покров (блеск шерсти), состояние слизистой носа, рта и конъюнктивы без изменений. Внутренние органы мышей забитых по окончании опыта были подвергнуты визуальному обследованию. Никаких видимых изменений в висцеральных органах не было отмечено: цвет и состояние печени, легких, почек и сердца без изменений.

Местное раздражающее действие маточного раствора резорбина изучали путем закапывания средства на слизистую правого глаза крыс, левый - служил контролем. Десятидневное закапывание резорбина не вызывало каких либо внешних изменений слизистой глаза у всех опытных групп, не отмечались слезотечение, покраснение или интоксикация.

На фоне воспроизведенных ожогов химической и

термической природы размером раны 2 x 2 см через 2 суток констатировали поражение кожи 3-ей степени, наблюдали появление струпа, элементы нагноения, эритемы и прочее. Ежедневное смазывание раны маточным раствором резорбина (2 раза в сутки) приводило к постепенному заживлению раны, уменьшению болевого синдрома, исчезновению нагноения, частичной регенерации кожи в пораженной области. Через 7-10 дней практически обе раны затянулись, исчезло покраснение, кожа покрылась молодой шерсткой.

При определении цитогенетической токсичности выявили, что семена мягкой пшеницы в 0,01% растворе резорбина нормально набухали и дали всходы как в контроле, однако развивались они более медленно. С увеличением концентрации вещества всхожесть и набухание уменьшалась, увеличивалось время прорастания, однако митоз в фиксированных корешках был нормальным, без каких либо значительных отклонений. Семена мягкой пшеницы сорта Безостая-1 в 0,02% растворах резорбина прорастали значительно медленнее. Выход зародышевого корешка и набухание семян опаздывал на 1 день. Молодые всходы развивались медленно, чем в контроле. Однако митоз в фиксированных корешках был нормальным, без существенных изменений.

В анафазе и телофазе митоза фрагменты и мост отсутствовали, митотическая активность была значительно ниже (10,1%), чем в контрольном варианте (14,8%).

Обобщая результаты проведенных цитогенетических исследований можно прийти к выводам, что новое вещество резорбин в малых дозах (0,01% раствор) на рост и развитие молодых проростков пшеницы отрицательно не влияет, митотическая активность почти не снижается, генетический аппарат сохраняет свою целостность, мутагенность не наблюдается. Однако в более высоких дозах раствора от 0,05% и выше постепенно снижается митотическая активность клеток кончика корешков проростков, но при этом генетический аппарат пшеницы не повреждается [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, фармако-токсикологическое изучение резорбина показало удовлетворительную переносимость вещества у двух видов животных в различных дозах при 2-х способах введения, начиная с дозы 20 мг/кг. Общее действие испытываемого вещества, изученное методами нарушения поведения в тестах "норкового рефлекса" и "открытого поля", не выявило особых отклонений в поведении и состоянии животных, кроме незначительной седации.

Температурная кривая тела мышей находилась в пределах нормы. Субхроническое введение упомянутого вещества в изученных дозах в течение 10 дней подтвердило безопасность резорбина. Препарат не оказывал местного раздражающего действия на глаза подопытных животных. На двух моделях ожога было подтверждено антибактериальное и ранозаживляющее действие средства [3]. Последнее с учетом умеренной токсичности вещества указывает на возможное местное применение резорбина в комплексе с диметилсульфоксидом для лечения гнойных и грибковых поражений кожи и слизистой оболочки [6]. В пользу данного положения указывает также отсутствие цитогенетических изменений аппарата клетки пшеницы, т.е. аберрации хромосом в стадии митоза и анафазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А.А., Халилов В.Г., Дашдамирова И.И. Молекулярные механизмы коррекции индуцированного мутагенеза. - В кн.: Патологические процессы и методы их коррекции. Баку, 1998, с.40-42; 2. Ахундов Р.А., Джавадзаде М.Д., Алекперов У.К., Агаев М.М. Исследование фармако-токсикологических свойств нового фитотерапевтического средства "Мирураме". - Журн. Сагламлыг, 1999, N.2, с.51-53; 3. Батрак Г.Е., Кудрин А.Н. Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным. - М.: Медицина, 1999, 165 с.; 4. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта в эксперименте. - Л., 1968, с.14-41; 5. Бугаева Л.И., Спасов А.А., Воровский В.Е. Доклинический прогноз безопасности пираретама и пикамиллона на основе показателей острой токсичности. - Экспер. и клин. фармакол., М., 2003, N.4, с.43-46; 6. Гацура В.В., Саратиков А.С. Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии. - Изд. Томского Университета, 1999, 155 с.; 7. Касумов Х.М., Алиев Н.Н. Изучение эффективности влияния сверхмалых доз мембраноактивного препарата "Резорбин" на возбудители ряда инфекционных заболе-

ваний. - В кн.: Мат. IV Межд. симп. "Механизмы действия сверхмалых доз", Инст. Биохимич. Физики РАН, М., 2008, с.49-50; 8. Касумов Х.М. Использование положительно заряженных ароматических макролидных антибиотиков при лечении эндогенных и экзогенных заболеваний. - В кн.: Мат. Межд. конф. Наука и бизнес., М., Пушкино, 2004, с.89-90; 9. Axundov R.A., Piriyeva J.Ə, İskəndarova Z.Ş., Hajiyeva G.Y. Pirrolopirrolidon tərəmələri quruluşunun farmako-toksikoloji xüsusiyyətləri. Prof. M.Abdullayevin üübileyinə həsr olunmuş konfrans, Bakı, 2004, s.188-192.

SUMMARY

Studying of the pharmaco-toxicological characteristics of medicinal product rezorbin
R.Akhundov, Kh.Kasumov, V.Khalilov,
D.Piriyeva, Kh.Akhundova

According to requirements of Pharmacological Committee the pharmaco-toxicological characteristics of new macrolid antibiotic rezorbin with antimicrobial and antimycotic effects were investigated before-clinically. On experimental animals (the mouse, rats) at 2 ways of introduction it is shown satisfactory bearableness of tested means, LD50 was on the average equaled 65 mg / kg. New means in therapeutic dozes (10-20 mg / kg) did not render essential influence on behavior, motivation, a temperature, food and water mode of animals. On models of thermal and chemical burns rezorbin possessed wound-healing and recycling effects. In view of absence of local irritating action and cytogenetic toxicity rezorbin can be recommended to application as means for external application.

Поступила 27.01.2009

Анализ опыта применения препарата фенотропил при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Р.К.Ширалиева, Р.Л.Гасанов

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

Последние годы характеризуются все более активным изучением и применением препаратов ноотропного и нейротропного свойств в лечении последствий перенесенного инсульта. Наряду с тромболитической и антиагрегантной, ноотропная терапия является важным направлением в лечении острой и хронической цереброваскулярной патологии. На протяжении последних нескольких лет стал широко применяться оригинальный ноотропный препарат фенотропил. Являясь ноотропным, препарат обладает широким спектром клинических действий, т.е. анксиолитическим, антиоксидантным, антитоксическим, а также противосудорожным. Однако до сих пор нет достаточ-

ных исследований по оценке клинической эффективности фенотропила по сравнению с другими известными и широко применяемыми ноотропными препаратами. Поэтому, целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности применения препарата фенотропил в сравнении с пираретамом, в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование, в которое было включено 60 больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, проходивших курс лечения в Республиканском Неврологическом Центре на

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов с мозговым инсультом, получавших фенотропил и пирацетам

| Показатель | Группа фенотропил | Группа пирацетам |
|------------------------------|-------------------|------------------|
| Всего больных | 29 | 28 |
| Правополушарный | 13 | 15 |
| Левополушарный | 16 | 13 |
| Давность инсульта (дней) | 109.6±28 | 121.1±11 |
| Охват больных КТ / МРТ | 29 | 28 |
| Сторонность гемипареза | | |
| Левая | 13 | 15 |
| Правая | 16 | 13 |
| Выраженность пареза (баллов) | 3.0±0.21 | 3.3±0.31 |
| Гемигипестезия | 16 | 19 |
| Гемигиперестезия | 3 | 3 |
| Координаторные расстройства | 2 | 2 |
| Афазия | 12 | 10 |
| MMSE (баллов) | 23.5±2.0 | 24.5±3.1 |
| Шкала Бартела (баллов) | 69.2±3.1 | 72.1±3.5 |
| Опросник РАПЖ (баллов) | 13.4±1.7 | 14.6±1.9 |
| Депрессия (баллов) | 12.4±0.2 | 13.1±0.1 |
| Тревога (баллов) | 10.2±0.3 | 10.0±0.4 |
| Шкалы ВЛК (баллов) | 13.5±1.2 | 14.2±2.1 |

базе двух неврологических и консультативно - поликлинических отделений Республиканской Клинической больницы г. Баку. Из 60 протоколов исследования 3 протокола не были приняты для анализа, по причине нежелания больных в дальнейшем принять участие в исследовании. Остальные 57 протоколов были проанализированы, что составляет 96% от числа больных, первично включенных в исследование.

Все больные, включенные в исследование, находились в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Из 57 больных, у 28 был зарегистрирован ишемический инсульт в правом полушарии, у 29 - в левом. Инфаркт мозга в бассейне передней мозговой артерии отмечен у 8 (14%) больных, средней мозговой артерии - у 38 (67%) больных, задней мозговой артерии - 11 (19%) больных. Давность перенесенного инсульта колебалась от 92 до 137 дней, составляя в среднем 114.5±29.2 дней. Локализация очага поражения и тип перенесенного инсульта были верифицированы с помощью КТ / МРТ у всех 57 (100%) больных.

Исследование включало следующие методы исследования:

1. Оценка неврологического статуса
2. Оценка когнитивного статуса по шкале MMSE
3. Оценка уровня социальной адаптации по индексу Бартеля
4. Оценка эмоционального статуса по Госпитальной шкале тревоги и депрессии
5. Оценка уровня мотивации по Опроснику Восстановления Локуса Контроля
6. Оценка уровня бытовой активности по Опроснику Расширенных Активностей Повседневной Жизни Ревермид

При неврологическом осмотре у всех больных выявлялись двигательные, чувствительные, координаторные расстройства различной степени выраженности. Двигательные расстройства имели место у всех 57 больных, проявлялись в виде моно-, или гемипареза, от 4 до 2 баллов. Чувствительные расстройства были обнаружены только у

41 (72%) больных: 35 (61%) больных отмечали гипестезию, 6 (11%) больных - гиперестезию. Расстройства координации отмечено было только у 4 (7%) больных, в виде неустойчивости в позе Ромберга. Грубых расстройств когнитивных функций не было. По результатам MMSE расстройства познавательных функций находились в интервале между отсутствием и легкой степени деменции, в среднем соответствовали 23.9±2.9 баллам.

Критериями исключения из исследования служили повторный инсульт, геморрагический характер процесса, глубокая степень двигательного дефицита, афазия, непереносимость фенотропила, психические заболевания, декомпенсированные соматические заболевания, одновременный прием других ноотропных, вазоактивных, метаболических препаратов.

Все больные были рандомизированно разделены на две группы, статистически однородные и сопоставимые по клиническим характеристикам (таблица 2):

1. 30 больных получали фенотропил в дозе 100 мг, однократно утром в течение 30 дней.
2. 30 больных получали пирацетам в дозе 400 мг 2 раза в день (утром и днем) в течение 60 дней.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол пациента и, в дальнейшем подвергались статистической обработке на персональном компьютере с использованием статистической программы Statistica for Windows 6.0 с помощью параметрических и непараметрических методов. Различия считались достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. После проведения 30 дневного курса лечения основной, и 60 дневного курса лечения в группе сравнения была отмечена положительная динамика по большинству параметров неврологического статуса (таблица 2). Однако, динамика редуции неврологического дефицита больше всего отмечена в основной группе больных. Недостаточность двигательной активности уменьши-

Таблица 2. Динамика показателей в основной группе и в группе сравнения

| Показатель | I визит | | III визит | |
|------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| | Основная группа | Группа сравнения | Основная группа | Группа сравнения |
| Выраженность пареза (баллов) | 3.0±0.21 * | 3.3±0.31 | 3.8±0.33 | 3.8±0.41 |
| Гемигипестезия | 16 | 19 | 11 | 13 |
| Гемигиперестезия | 3 | 3 | 0 | 1 |
| Координаторные расстройства | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Афазия | 12 | 10 | 8 | 7 |
| MMSE (баллов) | 23.5±2.0 * | 24.5±3.1 | 26.9 ±1.5 | 26.2±1.9 |
| Шкала Бартела (баллов) | 69.2±3.1 * | 72.1±3.5 + | 78.1±3.9 | 79.0±2.8 |
| Опросник РАПЖ (баллов) | 13.4±1.7 * | 14.6±1.9 + | 18.6±1.5 | 18.1±1.3 |
| Депрессия (баллов) | 12.4±0.2 * | 13.1±0.1 | 7.2±1.1 | 11.2±1.8 |
| Тревога (баллов) | 10.2±0.3 | 10.0±0.4 | 8.2±0.5 | 8.1±0.7 |
| Шкалы ВЛК (баллов) | 13.5±0.8 * | 14.2±1.1 | 21.3±0.4 | 16.2±1.2 |

* - Статистически достоверная разница ($p < 0.05$) в результатах между I и III визитами в основной группе больных

+ - Статистически достоверная разница ($p < 0.05$) в результатах между I и III визитами в группе сравнения

лась с 3.0 до 3.8 баллов ($p < 0.05$) у больных, принимавших фенотропил, тогда как в группе больных, получивших пирацетам статистически достоверного сдвига в положительную сторону не было (3.3 баллов и 3.8 баллов, соответственно; ($p < 0.1$). Субъективно, в обеих группах обследования больные отмечали снижение выраженности чувствительных расстройств, проявлявшегося в виде моно-, или гемигипестезии. Уменьшились парестетические явления, исчезли аллодинии. Положительная динамика отмечена и, в отношении координаторных расстройств, несмотря на незначительное количество больных с этими жалобами. После 30 дневного лечения фенотропилом, и 60 дневного лечения пирацетамом, исчезло ощущение головокружения, улучшилась походка. К концу лечения, больные обеих групп, все координаторные пробы выполняли удовлетворительно.

Месячное лечение фенотропилом, и двухмесячное лечение пирацетамом отразилось в достоверном улучшении когнитивных функций больных, перенесших мозговой инсульт. В основной группе больных до лечения результат по MMSE соответствовал 23.5 баллам. После приема фенотропила по 100 мг в течение 30 дней, показатель по MMSE поднялся до 26.9 баллов ($p < 0.05$), что соответствует легким когнитивным расстройствам. У больных улучшилась оперативная память, ориентация во времени, праксис. Некоторое улучшение в динамике умственных способностей отмечена в группе сравнения - увеличился результат по таблице MMSE (до лечения 24.5 баллов, после лечения 26.2 баллов; $p < 0.1$).

По индексу Бартела, оценивающего активность больных в сфере повседневной жизнедеятельности, выявлено увеличение физических способностей больных в обеих группах обследования. Как видно из таблицы № 2, через 30 дней после лечения фенотропилом и 60 дней лечения пирацетамом, больные стали более

активными, несколько увеличилась возможность самообслуживания, передвижения, приема пищи. Однако, достоверной разницы по индексу Бартела между изучаемыми группами не обнаружено.

Одинаковые по качеству и динамике результаты получены по опроснику Расширенных Активностей Повседневной Жизни. Как до лечения, так и после приема ноотропных препаратов результаты обеих групп практически дублировали друг друга.

По госпитальной шкале депрессии и тревоги до лечения в обеих группах больных было зафиксировано присутствие средней степени депрессии и тревоги, которые проявлялись во внутреннем напряжении, беспокойстве, панике, общей слабости и других жалобах астенического и депрессивного характера. Прием как фенотропила, так и пирацетама привело к улучшению эмоционального состояния больных. Однако, наибольший значимый сдвиг в результатах отмечен в основной группе. На фоне приема фенотропила статистически достоверно исчезли депрессивные жалобы, уменьшилась астенизация ($p < 0.05$). Тогда как, в группе сравнения достоверной динамики по жалобам депрессивного круга не было отмечено.

Наличие выраженного неврологического дефицита, депрессивного и тревожного синдромов, как правило, приводит к снижению мотивации больных к достижению улучшения собственного состояния, что было выявлено с помощью шкалы Восстановления Локуса Контроля. По этой шкале, были получены результаты, соответствующие низкой мотивированности, как в основной, так и в группе сравнения (13.5 и 14.2 баллов, соответственно). После лечения, в основной группе получена высокодостоверная динамика ($p < 0.001$), тогда как в группе сравнения больные были слабомотивированы ($p < 0.1$). Проведенный корреляционный анализ выявил статистически достоверную отрицательную корреляцию между уровнем депрессии,

тревоги и степени мотивации к достижению улучшения собственного состояния ($p < 0.05$). Таким образом, незначительный результат по восстановлению локуса контроля в группе сравнения, по видимому можно объяснить наличием депрессивного радикала, который присутствовал в этой группе к концу лечения.

Анализ полученных данных по применению препарата фенотропил показал, что положительный результат получен у всех пациентов (100%): в том числе очень хороший терапевтический эффект - у 5 (19%), хороший терапевтический эффект - 15 (56%) и удовлетворительный эффект - у 7 (25%) больных.

В течение 30 дней приема препарата фенотропил значимых побочных эффектов у обследованных больных не было отмечено. У 1 больного (3.7%) отмечено умеренные побочные явления в виде нарастания тревожного синдрома: сердцебиение, чувства нехватки воздуха, приливов.

ВЫВОДЫ:

1. Новый ноотропный препарат фенотропил достаточно эффективен для использования в амбулаторных условиях в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

2. Применение фенотропила сопровождается улучшением неврологического статуса, эмоционально-аффективной сферы, когнитивных функций, что проявляется в расширении сферы физической активности, большей мотивированности больных к дальнейшему лечению.

3. Фенотропил характеризуется удовлетворительной переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов.

SUMMARY

Analyses of experience of using phenotropil preparation in treatment of ambulatory patients in early recovery period of ischemic insult
R. Shiraliyeva, R. Gasanova

In the presented article the authors have shown original investigations results of comparative study of 2 pharmaceutical preparations - phenotropil and piracetam in treatment of ambulatory patients in early recovery period of ischemic insult.

Поступила 11.02.2009

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Особенности исследования липопротеидов у женщин с постгистерэктомическим синдромом

Н.Н.Гасанова, Э.М.Алиева

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В современных условиях является актуальным изучение особенностей липидного спектра. Известно, что липиды являются необходимым источником энергии для поддержания функциональной активности организма. При этом липиды в организме могут быть как в свободном виде, так и в виде углеводных и протеиновых компонентов [1, 3, 4, 7].

Плазменные липопротеиды отличаются друг от друга относительной плотностью. Методом электрофореза и ультрацентрифугирования выделяют:

- липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)
- липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)
- липопротеиды очень высокой плотности (ЛПОВП) [4, 5, 6].

Исследование уровня липидов в различные периоды жизни, позволили установить снижение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на протяжении менструального цикла, при отсутствии изменений в параметрах липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2]. В динамике беременности отмечается повышение как ЛПВП, так и ЛПНП. В менопаузе, на фоне дефицита эстрогенов, отмечается понижение уровня ЛПВП и соответственно повышение уровня ЛПНП. Наличие гипоестрогемии отражается на снижении процессов катаболизма, проявляющееся повышением ЛПНП и снижением уровня ЛПВП, что отражается на особенностях липидного обмена в постменопаузальном периоде [1,3,5,7].

Проведенные ранее клинико-экспериментальные исследования позволили установить, что эстрогены улучшают функцию эндотелия сосудов, снижают окисление ЛПНП, а также тормозят утолщение эндотелия сосудов, что препятствует процессу атерогене-

за. Это позволяет полагать, что эстрогены обладают антиатерогенным эффектом и способны воздействовать на липидный обмен женщин. Также известно, что эстрогены тормозят окисление ЛПВП, ускоряющих ранний атерогенез, что позволяет отмечать их антиоксидантный эффект.

Влияние эстрогенов на содержание липидов было отмечено также в исследованиях Алиевой О.М., изучавшей особенности течения стенокардии в постменопаузальном периоде. По данным Алиевой О.М. уровень ЛПВП у женщин со стенокардией в постменопаузе составил $0,62 \pm 0,05$ г/л, ЛПНП- $1,49 \pm 0,023$ г/л и существенно не отличается от аналогических параметров у женщин, не страдающих стенокардией, в то время как автором определялся достоверно высокий уровень триглицеридов - $1,44 \pm 0,02$ г/л [1].

Несмотря на многочисленность исследований особенностей липидного спектра, в научных работах последних десятилетий практически отсутствуют сведения о характере изменений липидов, о взаимосвязи их с уровнем эстрогенов.

Исходя из вышеизложенного, определена цель данного исследования: изучение показателей ЛПНП и ЛПВП у женщин с постгистерэктомическим синдромом.

В основную группу обследуемых были включены 45 больных с ПГС. Сравнительную группу составили 20 женщин с естественной менопаузой. Всем больным с ПГС были определены ЛПНП и ЛПВП. Следует отметить, что у 75 женщин с ПГС был исследован уровень эстрадиола (Э₂).

Средний возраст больных с ПГС (n=45) составил $43,7 \pm 0,14$ лет и колебался в пределах 34-53 лет.

Длительность хирургической менопаузы соста-

Таблица. Особенности липидного спектра у больных с ПГС (M±Se)

| Показатели | Основная группа | Сравнительная группа | P | N |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------|-------|
| ЛПВП г/л (n=45) | 0,83±0,04 (0,4-1,3) | 0,613±0,05 (0,55-0,64) | < 0,05 | <0,65 |
| ЛПНП г/л (n=45) | 1,383±0,04 (0,8-2,12) | 1,513±0,01 (1,46-1,55) | < 0,05 | <1,55 |
| Э ₂ пг/мл (n=75) | 126,55±13,2 (20-454) | 61,83±7,14 (15-75) | <0,05 | 15 |

Примечание: P- достоверность показателя

вила $7,11 \pm 0,11$ лет и колебалась в пределах от 2 до 16 лет.

Изучение антропометрических показателей обследованных больных позволило определить, что вес и рост женщин был соответственно $77,5 \pm 2,41$ кг и $160,81 \pm 1,55$ см.

Для определения концентрации ЛПНП и ЛПВП использовался прямой однородный ферментативно-колориметрический тест.

На первом этапе ферментативными реакциями удалялись ЛПОНП и ЛПВП. На втором этапе определялись ЛПНП. В качестве физиологических параметров использовались данные лаборатории. Уровень ЛПНП в среднем составляет 15 mg/dl или $< 1,55$ q/l.

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) осаждались добавлением фосфорно-вольфрамовой кислоты и хлористого магния. После центрифугирования надосадочная жидкость содержала фракцию, которая предназначалась для определения ЛПВП. В норме уровень ЛПВП для женщин составляет < 65 mg/dl или $< 0,65$ q/l.

У 75 женщин с хирургической менопаузой определялся эстрадиол. Определение концентрации эстрадиола производилось в сыворотке крови обследуемых женщин. Данное ферментативное исследование основано на принципах конкурирующих связей. Критериями физиологического параметра в постменопаузе были показатели эстрадиола в пределах 15-60 pg/ml.

Результаты исследования липидного спектра и уровня Э2 у женщин с ПГС представлены в таблице.

Как видно из таблицы, у больных с ПГС отмечаются достоверно высокий уровень ЛПВП и низкие показатели ЛПНП на фоне выраженной гиперэстрогемии.

Таким образом, исследование липопротеидов у женщин с ПГС позволили выявить, что на фоне отно-

сительной гиперэстрогемии отмечается повышение параметров ЛПВП и снижение ЛПНП, что замедляет появление остеопоротических изменений в костях у женщин с ПГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Э.М. Особенности течения стенокардии напряжения у женщин в постменопаузальном периоде. (Вопросы диагностики и лечения) - Автореф дис. ...к.м.н., 2006, 16 с.; 2. Сметник В.П., Балан В.Е. и соавт. Здоровье женщины после 40 лет. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерия. - Материалы докладов экспертного совета международного общества по менопаузе. Лондон, 2001, с.1-8; 3. Соколов Е.И., Озерова И.Н., Перова Н.В. и др. Снижение антиатерогенной значимости липопротеидов высокой плотности у лиц с ожирением. - Кардиология, 2004, N.2, с.45-50; 4. Юсифов Т.Г., Бахшалиев А.Б. и др. Гормональный дисбаланс у женщин в менопаузе и постменопаузе и влияние на течение гипертонической болезни. - Сагламлыг, Баку, 2005, N.1, с.29-31; 5. Brownell K.P. Differential changes in plasma high-density lipoprotein-cholesterol levels in obese men and women during weight-reduction. - Intern Med, 1981, v.141, p.1142-1146; 6. Bonithon Koopp J., Darne B. et al. Menopausal related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. - Int. J. Epidemiol., 1990, v. 9, p. 42-48; 7. Miler V.T. Dislipoproteinemia in women: Special consideration. - Endocrine Metab., 1990, v.19, p.381-398.

SUMMARY

Peculiarities of lipoprotein levels investigation in woman with posthysterectomy syndrome
N.Hasanova, E.Aliyeva

In the presented study were investigate 45 women with surgical menopause and were defined levels of high density lipoprotein-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol and level of estrogen-estradiol by immunofluorescence method.

The women with surgical menopause had hyperestrogenia ($126,55 \pm 13,2$ pg/ml) and high levels of high density lipoprotein-cholesterol ($0,83 \pm 0,04$ q/l). This condition is delayed process of osteoporosis.

Поступила 14.02.2009

Модифицированный подход к комплексному лечению дисбактериозов паразитарной этиологии

Э.В.Гурбанова

Национальный Научно-Исследовательский институт медицинской профилактики им. В.Ахундова, г.Баку

Кишечные паразитозы широко распространены среди населения земного шара. Наиболее часто встречаются гельминтозы органов пищеварения, которыми, по оценкам Всемирной Организации Здравоохранения инфицирована четвертая часть населения Земли [2].

Патогенное воздействие гельминтов на организм человека связано не только с патологией тех органов,

где они локализируются, но и с общим воздействием на организм человека [1, 4, 7]. Новые данные, полученные группой авторов, показали, что кишечные гельминты способствуют высвобождению Th2 цитокинов, которые подавляют цитокины Th1, в связи с чем лица, инвазированные гельминтозами, более подвержены инцидированию [3].

За последние годы в результате синтеза новых

препаратов роль химиотерапии в борьбе с некоторыми паразитарными заболеваниями значительно возросла. Всемирная Организация Здравоохранения сообщила о первых данных, свидетельствующих о возможности развития резистентности у кишечных нематод к антигельминтикам, в частности, к мебендазолу и пирантелу [5, 6]. Поэтому стратегия и тактика химиотерапии должны быть направлены на то, чтобы предотвратить развитие химиорезистентности.

В связи с вышеотмеченным целью настоящей работы являлось разработать и определить эффективность нового модифицированного подхода к комплексному лечению дисбактериоза паразитарной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Работа выполнена в 2004-2007 гг на базе клиники инфекционно-паразитарных заболеваний Национального НИИ Медицинской Профилактики им. В.Ахундова. Нами было обследовано 1654 пациентов с дисбиотическими нарушениями желудочно-кишечного тракта, в возрасте до 14-ти лет. Группу контроля составили 67 практически здоровых детей аналогического возраста.

Бактериологические и паразитологические исследования проводились согласно общезвестной методике.

В зависимости от вида проводимой терапии больные были подразделены на 2 группы: опытную (n=132) и контрольную (n=15). Больные из контрольной группы получали общепринятую, а из опытной - модифицированную схему терапии дисбактериозов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ клинических проявлений дисбактериоза паразитарной этиологии позволил выявить особенности течения дисбактериоза в зависимости от степени нарушения микрофлоры кишечника. Так, Д-I ст. характеризовался снижением аппетита у 12% больных, а также неустойчивым и разжиженным стулом. При Д-II ст. у 27% больных была обнаружена вялость, слабость у 24% снижение аппетита, у 15,3% - метеоризм. Стул оставался неустойчивым у 31,5% больных. У 20,7% детей был жидкий стул, у 28,2% - кашицеобразный. В отличие от детей с Д-I ст., у 28,6% больных в стуле были обнаружены непереваренные остатки вследствие нарушения ферментативной функции кишечника, а также элементы воспаления - слизь, зелень, лейкоциты в небольшом количестве в копрограмме, продукты неполной дегидратации, растительная клетчатка, нейтральные жиры. У 9,3% больных развился запор, а у 21,2% было выявлено учащение стула >4 раза. При Д-III ст. кроме вышеперечисленных симптомов, которые чаще регистрировались, чем при Д-II ст., отмечалось отсутствие аппетита. У 31,5% больных, также в 32,4% случаев выявлен частый стул >10 раз и в копрограмме лейкоциты в умеренном количестве. Ни у одного больного не наблюдался оформленный стул.

Для изучения клинической эффективности разработанного и модифицированного подхода к лечению

Таблица. Сроки дегельминтизации больного с дисбактериозом паразитарной этиологии

| Статистические показатели | Общепринятый (n=18) | Модифицированный (n=18) |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| M | 10,0 | 7,0 |
| m | 0,14 | 0,8 |
| min | 10 | 7 |
| max | 11 | 8 |
| p | <0,01 | <0,01 |
| p ₁ | | <0,01 |

дисбактериоза паразитарной этиологии больные были разделены на 2 группы в зависимости от применяемого метода лечения, в свою очередь каждая группа была разделена на подгруппы по степени выраженности нарушений микрофлоры кишечника. Группы были сопоставлены нами по степени тяжести, полу, возрасту.

I группа получала общепринятую схему лечения гельминтозов (Вермокс, Мебендазол, Гельмизол, Фенасал, витаминотерапия, седативные и очистительные препараты, Бифидумбактерии). II группа наряду с общепринятой схемой лечения гельминтозов получала препараты Смекта и Кипферон.

Анализ историй болезни больных дисбактериозом паразитарной этиологии, получавших общепринятый и модифицированный схемы комплексного лечения показал положительную динамику бактериологических, паразитологических и иммунологических показателей по всех группах. В группе больных, получавших в комплексном лечении препараты Смекта и Кипферон отмечалось достоверное повышение абсолютного значения, Т-лимфоцитов. Приближение к норме IgM и IgG у детей с дисбактериозом II и III степени. Яркие позитивные сдвиги отмечались в динамике паразитологических и бактериологических показателей. Проведенные после курса лечения предложенной модифицированной схемой клинико-микробиологические и паразитологические исследования также показали наибольшую эффективность применения в комплексном лечении дисбактериоза кишечника паразитарной этиологии препаратов Смекта и Кипферон.

Так, в группе больных, получавших модифицированный курс лечения, срок дегельминтизации наступал на 3 дня раньше, чем в группе больных, получавших общепринятый курс лечения (табл).

Так, в группе получавших общепринятый курс лечения дисбактериоза паразитарной этиологии положительный клинический эффект отмечался у 63,4% детей, имевших Д-II ст., и у 43,3 детей, имевших Д-III ст. Во II группе соответственно у 80,1 и 82,5% детей. Позитивные сдвиги микробного пейзажа кишечника установлены у 73,2% детей, имевших Д-II ст. и у 54,6% детей, имевших Д-III ст. I группы. Во II группе, то есть у получавших модифицированный курс лечения положительные сдвиги микробного пейзажа кишечника установлены у 100% и 92% детей соответственно. Полученные нами результаты показали, что

использование с целью антимикробной и иммуностимулирующей терапии препаратов Смекта и Кипферон оказывает позитивное влияние не только на микробиологический и иммунный статус организма, но и на процесс дегельминтизации за счет нормализации микробного пейзажа кишечника, причем положительный клинический эффект наступал у 83,9-92,0% детей.

Эти данные говорят о медико-социальном и экономическом эффектах предложенного модифицированного подхода к комплексному лечению дисбактериоза паразитарной этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено, что применение препаратов Смекта и Кипферон в комплексном лечении дисбактериоза кишечника паразитарной этиологии выявило их позитивное влияние на микробиологический и иммунный статус организма, причем положительный клинический эффект наступил у 83,0-92,0% детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн А.М., Лучшев В.И. Трематодозы печени: описторхоз, клонорхоз - Русский Медицинский журнал, 1998, 3 (63), с.140-148; 2.

Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. - ВОЗ, Женева, 2002, с.253-256; 3. Beyers A., Helden P., Beyers N. Cross-regulation of Th1 and Th2 responses. - The Welcome Trust Rev., 1999, p.48-52; 4. Control of foodborne trematode infections. WHO Techn. Rep. Ser. 1995, N.8, p.49; 5. Horton J. Albendazole: a review of antihelmintic efficacy and safety in humans. - Parasitology, 2000, v.121, p.113-132; 6. Stephensen Z.S. Optimising the benefits of antihelmintic treatment in children. - Pediatr. Drugs, 2001, v.3, p.495-508; 7. Stephensen Z.S., Holland C.V., Cooper E.S. The public health significance of Trichuris trichiura. - Parasitology, 2000, v.121, p.73-95.

SUMMARY

The modified approach to complex treatment of dysbacteriosis of parasitic etiology
E.Gurbanova

The new conducting modified approach to complex treatment of dysbacteriosis of parasitic etiology with using of Smecta and Kipferon was showed. The clinical efficiency of new modifying approach to complex treatment of dysbacteriosis of parasitic etiology comparing with basis therapy.

Поступила 19.02.2009

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 70-ТИ ЛЕТИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФАРМАКОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 70 ЛЕТ

Высказано мнение о том, что истоки лекарственного лечения онкологических заболеваний (ОЗ) восходят к 1865 г, когда было опубликовано сообщение А.Лиссауэра о положительных результатах использования мышьяка в виде раствора Фовлера при лечении лейкоза. Однако, многочисленные неудачные попытки с помощью этого и некоторых других препаратов получить терапевтический эффект при лейкозах и солидных опухолях побудили врачей надолго отказаться от лекарственной терапии онкологических заболеваний.

Систематическое применение лекарственных препаратов для лечения ОЗ, обеспечившее несомненный терапевтический эффект, началось лишь 70 лет назад - в 1939 г американский хирург Чарлз Хьюгинс получил в клинике первые подтверждения того, что длительное введение препаратов эстрогенов большим раком предстательной железы может значительно замедлить развитие этого заболевания - за последующие 2 года использование данного метода позволило ему добиться достоверного увеличения продолжительности жизни пациентов. Исследования Хьюгинса, заложившее основы одного из перспективных направлений современной лекарственной терапии ОЗ, получившее название "гормонотерапии злокачественных опухолей", получило высокую оценку медицинского сообщества - в 1966 г он был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине, первой и пока единственной премии, присужденной за успехи в лечении ОЗ.

В то же время, нельзя не признать, что воздействия на эндокринную систему, как средство лечения ОЗ предпринимались еще до наблюдений Хьюгинса. Так, еще 1896 г английский хирург Джоэл Битсоу сообщил о том, что овариэктомия у женщин с распространенным раком молочной железы приводила к значительному замедлению прогрессирования заболевания, а с середины 20-х гг XX в для лечения этого заболевания стала применяться не только эта операция, но и лучевая кастрация женщин.

Аналогичные подходы стали использоваться и при лечении других онкологических заболеваний - производились не только операции по резекции эндокринных желез (яичек, надпочечников, гипофиза и др.), но и их лучевая инактивация. Однако, все эти попытки носили чисто эмпирический характер и лишь

Хьюгинс подвел под гормонотерапию злокачественных опухолей (ЗО) теоретическую, хотя и весьма ограниченную с современных позиций, базу.

К этому надо добавить, что вскоре после наблюдений Хьюгинса, три группы исследователей (руководимые Ф.Доутери, Дж.Уайтом и Э.Кэнделлом) на протяжении 1943-1946 гг показали, что кортикостероидные гормоны способны угнетать пролиферацию лимфоидных клеток. Дальнейшие исследования показали, что эти гормоны оказались пригодными для использования в качестве лекарственных препаратов при лечении некоторых ОЗ.

Вместе с тем, следует признать, что интенсивное развитие научно обоснованного применения гормонов для лечения ОЗ началось лишь в конце 60-х гг XX в, после установления биохимических механизмов реализации их активности и, главное, после детального исследования особенностей воздействия различных гормонов на жизнедеятельность нормальных и опухолевых клеток.

Начало формирования концепции о лекарственной терапии онкологических заболеваний, как самостоятельном методе лечения, пришлось на конец 40-х гг прошлого века, когда с этой целью стали использоваться лекарственные препараты, специально предназначенные для использования только в онкологии. В основу этой концепции легло исследование американских фармакологов Луиса Гудмена и Альфреда Джилмена из Йельского университета.

Приняв во внимание данные времен первой мировой войны о способности иприта угнетать кроветворную систему, они в 1942 г изучили влияние некоторых производных этого ядовитого газа и установили, что некоторые из них оказывают выраженное цитостатическое воздействие на лимфоидную ткань. Более того, введение этих веществ мышам с первитой лимфомой приводило к полному уничтожению опухолевых клеток и излечению животных. Иными словами, исследователям удалось показать, что доктрина "therapia sterilisans magna", разработанная Паулем Эрлихом еще в начале XX в применительно к инфекционным и паразитарным болезням, в принципе, может быть реализована и в отношении ЗО, а словосочетание "химиотерапия" применимо и к ОЗ.

Уже в 1946 г Джилмен, совместно с Френком

Филлипсом сообщили об успешном использовании двух азотистых производных иприта (бэ́та-хлорэтиламино́в) для лечения больных ходжкинской лимфомой и некоторыми хроническими лейкозами - через 2 года одно из них нашло применение в клинической онкологии под названием "эмбихина", став первым химиотерапевтическим лекарственным средством для лечения онкологических заболеваний, впоследствии отнесенным в группе алкилирующих препаратов.

В этот же период, в 1945 г. сотрудник американской фармацевтической компании "Lederle" Ричард Льюинсон, взяв за основу опубликованное еще в 1918 г. сообщение Ж.Мэсина о способности некоторых дрожжевых экстрактов тормозить рост химически индуцированных ЗО и повторив его опыты, установил, что основным действующим началом, благодаря которому экстракты дрожжей тормозили рост опухоли является фолиевая кислота. Однако, оказалось, что ее введение животным со ЗО, зачастую, приводило к ускорению роста опухолей. Это побудило С.Фарбера изучить возможности использования в онкологии антогонистов фолиевой кислоты - в 1948 г он показал, что один из них (аминоптерин) способен обеспечить хороший терапевтический эффект у детей, больных острыми лейкозами.

И, наконец, в конце 40-х гг сотрудники компании "Wellcome" Джордж Хитчингс и Гертруда Эллиот установили, что в качестве лекарств для лечения лейкоза могут использоваться вещества, тормозящие синтез нуклеиновых кислот. Поиски в этом направлении к началу 50-х гг привели их к использованию в онкогематологической клинике 6-меркаптопурина, ставшего первым представителем группы, так называемых, антиметаболитных препаратов. Здесь же отметим, что в 1988 г Хитчингс и Эллиот были удостоены Нобелевской премии за изучение ряда лекарственных препаратов на основе аналогов нуклеозидов, в числе которых был номинирован и 6-меркаптопурин).

Таким образом, к концу 40-х гг прошлого века для лечения онкологических больных уже успешно применялись три лекарственных препарата - эмбихин, метатрексат и аминоптерин. Вопреки укоренившимся пессимистическим взглядам на возможность лекарственного лечения рака, это обстоятельство не оставляло сомнений в существовании принципиальной возможности воздействовать на опухолевый рост с помощью химических и биологических веществ.

Изменение отношения к лекарственному лечению ЗО и лейкозов выразилось в начале интенсивного поиска новых лекарств, обладающих противоопухолевой активностью. Такие исследования стали систематически проводиться в США (в Институте раковых исследований Слоун-Кэттеринг), Великобритании (в Институте Честер-Битти), в Японии (Токийский университет), в бывшем СССР (Институт экспериментальной и клинической онкологии) и других научных центрах ряда других стран. Здесь необходимо особо отметить, что повышению эффективности этих изысканий, во многом, способствовало и то, что к этому времени сформировалась близкая к современной методология экспериментальных исследований и, в част-

ности, расширение использования в этих целях линейных мышей и стандартных опухолевых штаммов.

Благодаря этим усилиям за сравнительно короткое время (чуть более 10 лет) было создано около двух десятков лекарственных препаратов, обладающих выраженной противоопухолевой активностью и нашедших применение в клинической онкологии, причем некоторые из них до сих пор продолжают использоваться в клинике.

Среди них назовем синтезированные в разных странах новэмбихин (1950), актиномицин С (1952), милеран, сарколизин и тиофосфамид (1953), актиномицин D (1954), митомицин (1956), 5-фторурацил (1957), циклофосфамид (1958) и производные нитрозометилмочевины (1959) и др.

За этот же период были получены противоопухолевые препараты из растительных источников: колхамин (1954), подофиллин (1956), винбластин (1958) и винкристин (1960).

Следующее десятилетие также оказалось достаточно плодотворным. Были получены винкристин (1960), оливомицин (1962), проспидин (1964) и фторафур (1966). В 1967 г американец Бертран Розенберг обнаружил противоопухолевую активность у некоторых органических соединений, содержащих платину - некоторые из них до сих успешно используются в клинической онкологии.

В самом начале 70-х гг итальянские исследователи на основе доксорубина получили новый высокоэффективный противоопухолевый препарат, названный "адриамицином", а позднее и его структурно-функциональные аналоги, объединенные в группу антрициклиновых антибиотиков. Последние до настоящего времени остаются одними из самых эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов и составляют важнейший компонент большинства современных программ химиотерапии целого ряда злокачественных опухолей и лейкозов.

Сегодня считается, что создание именно адриамицина, отличающегося очень высокой противоопухолевой активностью, стало одним из тех достижений, благодаря которым фармакотерапия из разряда методов, дополняющих хирургическое лечение и лучевую терапию, уже в конце 70-х гг XX в перешла в разряд самостоятельного метода лечения онкологических заболеваний.

Итак, к середине 70-х гг прошлого века сформировался целый класс противоопухолевых препаратов, включающий в себя более 30 наименований и постоянно пополняемый новыми, более эффективными лекарственными препаратами, предназначенными для каузальной терапии онкологических заболеваний.

В 1977 г Х.Стандер в Швеции впервые успешно использовал препарат интерферона-альфа (ИФН) для лечения больных остеогенной саркомой. Появление в 1980 г первых коммерческих препаратов натурального ИФН расширило возможности их применения в онкологии, а после создания в 1986 г первых препаратов на основе рекомбинантных ИФН и резко расширило возможности их применения и, в том числе в онкологии (Био-

медицина, 2004, N.2. с.42-45). Сегодня без них было бы невозможно получить реальный эффект при лечении ряда ОЗ и, в первую очередь, рака почки и меланомы.

Внедрение препаратов ИФН в онкологическую клинику ознаменовало начало нового направления развития методов фармакотерапии ОЗ - использование биотехнологических препаратов. Как показало время, это направление оказалось весьма плодотворным - несколько типов таких препаратов широко используются и сегодня, а их перечень продолжает увеличиваться.

Необходимо отметить, что на середину 70-х гг XX в пришлось и начало развития второго важного и, как оказалось, весьма перспективного направления направления лекарственной терапии ОЗ, ныне известного как "иммунотерапия онкологических заболеваний". Появление этого направления стало результатом, с одной стороны, успехов, достигнутых в области изучения защитной роли иммунной системы при ОЗ и открытия в конце 40-х гг. минувшего века опухолевых антигенов, отсутствующих в клетках нормальных тканей, а с другой стороны, интенсивного развития "неинфекционной" иммунологии.

В 60-е гг были предприняты попытки стимулировать иммунитет у онкологических больных с помощью бактериальных антигенов. Позднее с этой же целью стали использоваться появившиеся лекарственные препараты, обладающие иммуномодулирующей активностью. Существенный вклад в развитие этих подходов внес французский онколог Жорж Матэ, а позднее и американец Стив Розенберг.

В середине 90-х гг прошлого века были получены первые положительные результаты применения первых препаратов, полученных на основе моноклональных антител к антигенам клеток ЗО - герцептина и мабтеры.

В итоге, арсенал лекарственных препаратов, нашедших применение в клинической онкологии значительно возрос. Если к началу 90-х гг прошлого века в клинической онкологии нашло применение лишь около 70 противоопухолевых цитостатиков, то к 2000 г их число превысило сотню.

Очевидно, что все упомянутые выше направления консервативной терапии онкологических заболеваний базируются на единой идеологии, в основе которой лежит то, что причиной всех онкологических заболеваний является появление в организме безудержно размножающихся и распространяющихся в нем клеток ЗО. Все методы лечения ЗО служат одной цели - полностью удалить эти клетки из организма или их разрушить или, по крайней мере, предотвратить возможность их размножения в организме. Это положение в свое время было четко сформулировано одним из основоположников онкологии Н.Н.Петровым: "Рак целиком заключается в раковых клетках; удалить или сжечь их без остатка - значит вылечить больного". Поэтому методы лечения ЗО объединяются под названием "каузальной терапии" (от лат. *causa* - причина).

Необходимо отметить, что по мере совершенствования методов лечения ОЗ и повышения их эффективности изменялось и содержание лежащей

в их основе научной доктрины. Так на смену еще полвека назад положительно решенному вопросу о принципиальной возможности лечения ОЗ, вообще, на повестку был поставлен вопрос о возможности полного излечения больных от рака и задача по дальнейшему повышению эффективности лечения ОЗ.

В процессе обширных научных исследований было установлено, что одним из перспективных путей решения этой задачи является повышение интенсивности терапевтических воздействий на клетки ЗО, поскольку эффективность химиотерапии (ХТ) - от доз вводимых противоопухолевых препаратов.

Однако, развитию этого пути препятствуют, с одной стороны, ограниченность диапазона переносимости пациентами противоопухолевых препаратов, неизбежно оказывающих побочное токсическое влияние на их организм, а с другой стороны, наличие у многих больных ЗО различной интеркуррентной патологии, представленной предшествовавшими появлению опухолей или присоединившимися к основной болезни клинически манифестными или остающимися субклиническими, длительно текущими, соматическими и хроническими инфекционными заболеваниями.

Недостаточная широта диапазона переносимости каузальной терапии больными лимитирует объем и интенсивность противоопухолевой ХТ, а наличие же интеркуррентной патологии также может стать причиной ограничения интенсивности лечения, а также изначальных противопоказаний к ее проведению. Между тем любые ограничения возможностей адекватного лечения отрицательно сказывается на эволюции ОЗ и их прогнозе.

Клиническая значимость этих обстоятельств еще более четверти века назад поставила задачу по разработке подходов и изысканию средств, способных повысить переносимость пациентами ХТ и ослабить негативные последствия наличия у них сопутствующей патологии. В процессе разработки таких подходов сформировалось самостоятельное направление лечения онкологических заболеваний, получившее название "поддерживающей терапии" (*supportive therapy*).

Таким образом, современная доктрина клинической онкологии о необходимости радикального лечения онкологических заболеваний на основе рационального и комплексного использования всех методов и средств дополнена положениями о важном значении, с одной стороны, последовательного расширения диапазона переносимости пациентами терапевтических воздействий, а с другой стороны, повышения эффективности методов лечения сопутствующей патологии и профилактики или, по крайней мере, ослабления ее возможного влияния на организм больных и/или течение онкологических заболеваний.

Учитывая особенности проблематики, рассматриваемой в настоящей лекции и наличие обширной информации по практическому применению методов консервативного лечения онкологических заболеваний во многих ранее изданных источниках, ниже мы остановимся лишь на самых важных теоретических основах применения этих методов.

В конце 70-х гг. XX в началось исследование возможностей использования в онкологической клинике нескольких типов иммуномодулирующих препаратов и, в том числе, левамизола (декариса), препаратов, полученных из тимуса и некоторых других веществ, способных активизировать функционирование отдельных элементов иммунной системы. Опыт, накопленный в ходе этих исследований, позволил оценить клиническое значение этих препаратов.

В частности, в большинстве наблюдений, в которых были использованы разные иммуномодулирующие препараты, было установлено, что в силу наличия у онкологических больных множественных иммунорегуляторных дефектов, затрагивающих практически все звенья иммунной системы и по-разному выраженных у разных больных, спектр эффектов, обусловленных действием различных иммуномодуляторов может быть довольно широким. При этом, конечные результаты иммунотропного их действия во многом зависят не только от свойств и активности иммуномодулятора, их доз, режимов и продолжительности иммунотерапии, а также особенностей онкологического заболевания и степени распространенности опухолевого процесса, но и, в первую очередь, от индивидуальных особенностей функционального состояния иммунной системы организма больных и, в частности, от его HLA-принадлежности и степени его иммунокомпрометации.

Поэтому результаты иммунотерапии не всегда предсказуемы и она может приводить как к торможению роста ЗО и развитию терапевтического эффекта, так и, из-за резкого нарушения физиологического баланса иммунорегуляторных клеток, вызывать стимуляцию опухолевого роста и ускорение прогрессирования заболевания.

С учетом этих обстоятельств уже к середине 80-х гг прошлого века сложилось представление об ограниченных терапевтических возможностях использования иммуномодулирующих препаратов в клинической онкологии. Стало очевидным, что из-за плеiotропности их действия и сложности с их помощью обеспечить селективную стимуляцию лишь определенных звеньев иммунной системы, без воздействия на ее другие звенья, целесообразно назначать их, в основном, в малых дозах и короткими курсами и лишь на относительно ранних стадиях опухолевого процесса и в сочетании с другими методами лечения. Это и определило их, сохранившееся до сих пор, место в лечении онкологических заболеваний.

Более того, было установлено, что поиск новых иммуномодулирующих препаратов и их эффективное применение возможны только с учетом важнейших патогенетических механизмов, лежащих в основе иммунологических нарушений, формирующихся у онкологических больных, а определение показаний к проведению иммунотерапии должно осуществляться для каждого больного индивидуально и на основе результатов его всестороннего иммунологического и биохимического обследования.

Наконец, с середины 80-х гг XX в началось ин-

тенсивное развития двух, как оказалось, перспективных направлений иммунотерапии больных ЗО, основанных на успехах, достигнутых в области изучения роли отдельных субпопуляций лимфоцитов в формировании иммунообусловленных механизмов противоопухолевой защиты организма.

Первое направление начало развиваться после доказательства к концу 70-х гг XX в исключительного значения в противоопухолевой защите механизмов естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР) и непосредственного участия в них естественных киллерных клеток. Поскольку важнейшими регуляторами активности последних оказались ИФН, было начато клиническое использование препаратов ИФН, а также препаратов интерферогенов (супериндукторов ИФН) в качестве средства для стимуляции ЕПР. Выяснилось также, что с этой же целью может использоваться препарат интерлейкина-2 (IL-2).

Второе направление было связано с открытием важной роли цитотоксических Т-лимфоцитов в формировании антиген-зависимых реакций противоопухолевого иммунитета и возможности стимулирования их активности путем обработки их IL-2. Позднее выяснилось, что аналогичный эффект может быть получен при введении IL-2 в организм. Это послужило теоретической основой для начала использования в онкологии сначала препаратов IL-2, а впоследствии и других цитокинов (цитокиновая иммунотерапия).

Расширение масштабов применения высокодозной ХТ, проведение которой почти во всех случаях сопровождалось развитием выраженных, нередко тяжелых, проявлений побочного токсического действия противоопухолевых препаратов, потребовало разработки методов и изыскания средств для профилактики этих проявлений и их лечения. В итоге уже к началу 80-х гг XX в сформировалось самостоятельное и быстро развивающееся направление лекарственного лечения больных ЗО, названное "поддерживающей терапией" (ПТ).

Первоначально целью ПТ считалось повышение переносимости больными ХТ и, соответственно, обеспечение возможности введения им противоопухолевых препаратов в дозах, необходимых для получения высокого терапевтического эффекта. Однако в дальнейшем ПТ стала рассматриваться как неотъемлемый компонент консервативного лечения онкологических больных.

Сегодня основу ПТ составляет рациональное использование комплекса терапевтических подходов и средств, направленных, в основном, на восстановление изменений гомеостаза (обусловленных как применением средств каузальной терапии, так и самим онкологическим заболеванием), или, по меньшей мере, на минимизацию тех последствий гомеостатических сдвигов, которые отрицательно влияют на "качество жизни" онкологических больных.

Под категорией "нормальное качество жизни" принято понимать "тот уровень здоровья пациента, который позволяет ему физически и психологически ощущать комфортность пребывания в обычных для него условиях и отражает его способность самостоя-

тельно, без посторонней помощи, полностью удовлетворять весь спектр своих физиологических, социальных и других потребностей и вести привычный активный образ жизни". Для оценки уровня качества жизни Д.Карновский еще в 1948 г предложил шкалу критериев, характеризующих состояние пациентов. Позднее на ее основе были разработаны системы более точных критериев и соответствующие анкеты-опросники, позволяющие объективно оценивать качество жизни онкологических больных.

Как известно, в организме больных ЗО имеется целый ряд гомеостатических сдвигов, прямо или косвенно обусловленных самим заболеванием и его осложнениями, а в части случаев, преморбидной и интеркуррентной патологией. В ситуациях, когда они подвергается длительному противоопухолевому лечению эти сдвиги, так или иначе, суммируются и потенцируются с побочными эффектами терапии, приводя к еще более выраженным изменениям показателей метаболического гомеостаза и значительному снижению качества жизни больных.

Итак, основу ПТ составляют патогенетически обоснованные усилия по устранению или, по крайней мере, ослаблению последствий гомеостатических сдвигов в организме, обусловленных как развитием в нем ЗО, так и применением лечебных средств, действующих на эту ЗО. В силу этого ПТ следует относить к компонентам патогенетической и, частично, симптоматической фармакотерапии больных ЗО, призванных восстановить и усилить адаптационный потенциал их организма и, соответственно, уменьшить их тягостные ощущения и, в итоге, повысить качество их жизни.

Учитывая, что перечень всех показаний к проведению ПТ достаточно велик, ниже мы приведем лишь перечень ее важнейших направлений. Таковыми являются: 1) лечение болевого синдрома; 2) лечение анорексии и тошнотно-рвотного синдрома; 3) коррекция проявления дистрофического синдрома (снижения массы тела, гипотрофии мышц, гиперкальциемия, нарушений водного-электролитного и кислотно-щелочного равновесия); 4) лечение проявлений миелодепрессивного синдрома (анемии, лейкоцитопении, тромбоцитопении); 5) лечение вторичных бактериальных и вирусных инфекций; 6) лечение гемодинамических и волевых нарушений; 7) лечение проявления органной и тканевой токсичности лекарственных препаратов (гепатотоксичности, нефротоксичности, нейротоксичности, кардиотоксичности и др.); 8) лечение эндотоксикозов; 9) лечение поздних лучевых реакций и 10) коррекция психологического дисадаптоза.

ПТ больных ЗО носит многокомпонентный характер и ее корректное проведение требует от врача глубоких знаний не только общей патофизиологии онкологических заболеваний и патогенеза регулируемых гомеостатических сдвигов и возможных механизмов их сопряжения между собой, но и ключевых положений интенсивной терапии и ряда других отраслей клинической медицины.

Кроме того, поскольку число лекарственных препаратов, используемых для ПТ достаточно велико и постоянно пополняется все новыми и современными типами лекарственных препаратов (и в том числе, с узко селективной активностью), залогом ее успешного проведения является наличие у врача знаний о механизмах их действия и возможных побочных эффектах.

В частности, за последние 25 лет при проведении ПТ, помимо традиционно применяемых в общей и интенсивной терапии анальгетиков, антибиотиков и других лекарственных препаратов, нашли применение и специфические для онкологической клиники лекарственные препараты, позволяющие эффективно осуществлять коррекцию соответствующих нарушений, регулярно развивающихся у больных ЗО.

Среди них в первую очередь, следует упомянуть: новые антиэметические препараты, эффективно купирующие проявления тошнотно-рвотного синдрома; анаболические препараты, позволяющие бороться с анорексией и тормозить развитие полисистемно-дистрофического синдрома; препараты эритропоэтина, успешно применяемые для лечения анемий; препараты тромбоепоэтина, позволяющие бороться с тромбоцитопенией, препараты колиниестимулирующих факторов (G-CSF и GM-CSF), позволяющие быстро корректировать лейкоцитопению и предотвращать ее последствия и, в том числе, развитие фебрильной нейтропении; гистопротекторные препараты, позволяющие ослаблять селективно-токсическое действие цитостатических препаратов и лучевой терапии на отдельные ткани и органы, а также препараты, активно стимулирующие репаративные процессы, гормональные препараты с широким спектром функциональной активности и др.

Следует отметить, что значение ПТ в общем комплексе лечебных мероприятий в онкологической клинике все более возрастает и ее совершенствованию уделяется все больше внимания. Широкое использование при ее проведении биотехнологических лекарственных препаратов, с помощью которых удается решать основные клинические задачи ПТ объясняет то обстоятельство, что финансовые затраты на ее осуществление в несколько раз превышают стоимость "чисто" противоопухолевого лечения.

Завершая краткий очерк о развитии методов лечения онкологических больных, не трудно придти к заключению о том, что каждый из этих методов обладает своими достоинствами и недостатками. Использовать преимущества одних и ослабить недостатки других методов и, соответственно, повысить эффективность лечения онкологических больных позволяет принцип рационального одновременного или последовательного использования комбинации двух методов (комбинированное лечение) или трех и более методов (комплексное лечение), который в современной онкологии сегодня занимает ведущее место.

М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку