

**СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 4, 2004 год**

Обзоры

М.И.Михайлов

3 Вирусные гепатиты - современные проблемы изучения

А.А.Кадырова

9 Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медико-социального значения

Оригинальные статьи

М.К.Мамедов, М.И.Михайлов, С.Р.Гиясбейли,
А.Э.Дадашева, С.М.Мамедова, А.А.Рагимов

17 Сравнительная эпидемиологическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов у здоровых доноров крови и онкологических больных

М.Г.Алиев

21 Хеликобактериоз как самостоятельное желудочно-кишечное заболевание и специфичность его клинических проявлений

Г.Э.Керимова

24 Сравнительно-гистохимический анализ секреторной функции слюнных желез крыс при внутрибрюшинном введении циклофосфана с пероральным применением витамина Е

Н.Ю.Мамедова

27 Новые технологии восстановительного лечения в составе стандартов медицинской помощи

Н.З.Юсифова

30 Современные подходы к выбору способа лечения больных с сочетанием глаукомы и катаракты

З.Ш.Искендерова

33 Фармакодинамика антигипоксантов пиrrолопиrrолидоновой структуры

Краткие сообщения

Г.Ш.Гараев, С.Д.Алиев, Н.Р.Дадашова, Д.А.Пириева,
А.Г.Алиев, С.Г.Гараева, Д.Д.Джавадова

37 Значение теста на парамециях в оценке токсичности перitoneального экссудата

Ф.А.Аббасов

39 Выживаемость при метастазах саркомы неясного генеза

История биомедицины

40 К 95-летию выведения первых линейных мышей

**CONTENTS
"BIOMEDICINE" journal
No 4, 2004**

Reviews

M.Mikhailov

3 Viral hepatitis - modern aspects of investigations

A.Kadyrova

9 Methodic opportunities of detection of depression's signs of the non-specific immunomediated resistance at clinic practice and preventive medicine

Original articles

M.Mamedov, M.Mikhailov, S.Giyasbeyli,
A.Dadasheva, S.Mamedova, A.Rahimov

17 Comparative epidemiologic characteristics of infections caused hepatitis viruses at healthy blood donors and oncologic patients

M.Aliyev

21 Helicobacterioz as independent gastrointestinal disease and peculiarity by its clinical evidences

G.Kerimova

24 Comparative histochemical analysis of secretarial function of saliva glands of rats in intraperitoneal administration of cyclophosphane with peroral vitamin E

N.Mamedova

27 Novel technologies of the rehabilitative treatment in composition of the medical aid standards

N.Yusifova

30 The modern opinion in choice of methods treatment of glaucoma and cataract patients

Z.Iskenderova

33 Pharmacodynamics of antyhypoxic agents with pyrrolopyrrolidone structure

Brief communications

G.Garayev, S.Aliev, N.Dadashova, D.Piriyeva,
A.Aliev, S.Garayeva, J.Javadova

37 Significance of the test on paramecia in the estimation of the toxic of peritoneal exudation

F.Abbasov

39 Survival in metastasis of sarcoma with unknown genesis

History of biomedicine

40 To 95-th anniversary of appearance of first line mice

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Вирусные гепатиты - современные проблемы изучения

М. И. Михайлов

Институт эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи РАМН; Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, РАМН, г.Москва

Проблема вирусных гепатитов (ВГ) по-прежнему остается одной из центральных для здравоохранения всего мира. Значительный объем полученной за последние годы новой информации предопределяет необходимость ее обобщения, анализа и соотнесения с уже известными фактами и сложившимися представлениями.

Ограниченный объем данной публикации не позволяет обстоятельно рассмотреть большинство связанных с ВГ проблем, стоящих перед научными сотрудниками и специалистами практического здравоохранения. Тем не менее, нам представлялось важным уделить внимание некоторым новым данным, расширяющим и дополняющим представление об особенностях ситуации, складывающейся в области изучения ВГ и их профилактики.

Прежде всего, остановимся на основных данных, демонстрирующих столь высокую актуальность проблемы ВГ для современной медицины.

Во-первых, это высокие показатели заболеваемости ВГ и связанной с ними летальности. На XI Международном конгрессе по заболеваниям печени и ВГ, проходившем в 2003 г. в г.Сиднее, были представлены новые данные о широте распространения гепатитов В (ГВ) и С (ГС).

Здесь отмечалось, что в мире насчитывается около 4 млрд человек, имевших контакт с вирусом ГВ (ВГВ); 400 млн из них являются бессимптомными носителями ВГВ, что почти в 2 раза пре-восходит число, зарегистрированное в 1984 г. (216 млн). При этом количество впервые зарегистрированных случаев ГВ достигает 4-5 млн в год, а количество смертных случаев, связанных с этой инфекцией, ежегодно составляет 1-2 млн. Весьма широкое распространение имеет и ГС, возбудителем которого инфицировано порядка 200 млн человек.

Во-вторых, это частое развитие тяжелых хронических заболеваний печени, в частности - хронического гепатита, цирроза печени и первичного гепатоцеллюлярного рака печени (ГРП),

после перенесенного острого ГВ и, особенно, ГС (в этих случаях уровень хронизации инфекции достигает 70%).

В мире насчитываются десятки миллионов больных хроническими гепатитами, этиологически связанными с ВГВ и ВГС, лечение которых не только представляет собой весьма не простую терапевтическую задачу, но и сопряжено с высокими материальными затратами на приобретение современных, однако не гарантирующих полного излечения лекарственных средств.

Цирроз печени является одной из центральных проблем гепатологии, поскольку возможности эффективной консервативной терапии этого заболевания остаются ограниченными, а трансплантация печени пока не стала общедоступным хирургическим вмешательством.

ГРП, оставаясь в числе десяти самых распространенных в мире опухолей и на первом месте среди онкологических заболеваний, регистрируемых в Китае (где, как и в ряде других стран Западной части Тихоокеанского региона, до 75% случаев этого заболевания этиологически связаны с ВГВ и ВГС), является серьезную проблему для современной медицины.

И наконец, в-третьих, это серьезные социальные проблемы, обусловленные значительными финансовыми издержками, так или иначе, связанные с ВГ. Широкое распространение и неуклонный рост заболеваемости ВГ вынуждает правительства ряда стран принимать дорогостоящие национальные программы по борьбе с этими инфекциями. Кроме того, помимо прямых экономических потерь, возникающих в связи с необходимостью выделения гигантских средств на лечение больных и профилактику этих инфекций, у больных ВГ может возникать психологическая дезадаптация, препятствующая их нормальной жизни.

Современный период борьбы с ВГ характеризуется: 1) этиологической расшифровкой большинства случаев острого и хронического ВГ (к настоящему времени идентифицировано 8

гепатотропных вирусов: гепатитов А (ГА), В (ГВ), С (ГС), D (ГД), Е (ГЕ), G (ГГ), а также вирусы TTV и SEN); 2) использованием высокочувствительных и специфичных методов выявления антигенов, антител и нуклеиновых кислот вирусов, ответственных за развитие ВГ; 3) накоплением новых данных по классической и молекулярной эпидемиологии ВГ; 4) широкими масштабами вакцинации против ВГ (во многих странах вакцинация против ГВ введена в национальные календари прививок новорожденных); 5) получением новой информации о репликации гепатотропных вирусов и патогенезе вызываемых ими заболеваний; 6) разработкой новых лекарственных препаратов и новых программ лечения.

Традиционно ВГ разделяют на 3 группы: 1) ВГ с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя: ГА и ГЕ, 2) ВГ с парентеральной передачей возбудителя: ГВ, ГС, ГГ и ВГ, этиологически связанные с вирусами TTV и SEN (вопрос о причастности последних к возникновению гепатита все еще остается открытым) и 3) ВГ "ни А, ни Г", которые невозможно связать с известными вирусами. Считается, что за развитие этих гепатитов могут отвечать, как минимум, два пока неизвестных вириуса.

Ниже мы попытаемся кратко охарактеризовать состояние проблемы в отношении отдельных этиологических типов ВГ.

ГЕПАТИТ А. Эта инфекция имеет повсеместное, но неравномерное распространение. В странах, расположенных в гиперэндемичных по ГА регионах мира (страны жаркого климата), большинство населения в раннем детстве встречается с вирусом ГА (ВГА), тем самым обеспечивая себе защиту в будущем. В отличие от них в экономически развитых странах мира, расположенных в Северных регионах, высокими санитарно-гигиеническими стандартами жизни обеспечивается низкий уровень заболеваемости ГА. В государствах же, расположенных на территориях с промежуточной заболеваемостью, где при значительной неиммунной прослойке населения происходит интенсивная циркуляция вируса, проблема ГА является актуальной.

Россия относится именно к таким странам. К примеру, по имеющимся данным, частота выявления анти-ВГА среди жителей Свердловской области в возрастной группе 15-19 лет составляет 32,2%, а среди лиц старше 40 лет достигает 91,4%. Показатель заболеваемости ГА в 2002 г. по России составил 46,7 на 100 тыс. населения.

В настоящее время система лабораторной диагностики ГА хорошо разработана. Наличие "золотого" стандарта лабораторной диагностики ГА (IgM-анти-ВГА) и методов выявления IgG-анти-ВГА обеспечивает решение диагностических проблем. Однако применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления РНК ВГА

в очередной раз поставило вопрос о существовании случаев длительной многомесячной циркуляции ВГА в крови больных: W.Bower et al. еще в 2000г. продемонстрировали факт выявления РНК ВГА на протяжении более 400 дней от начала заболевания.

Наличие вакцины против ГА позволяет проводить профилактику этой инфекции в полном объеме. Тестирование сывороток крови вакцинированных лиц уже в первые дни после вакцинации показало увеличение процента серопозитивных лиц от 30% (на 13 день) до 100% (на 16 день). Столь быстрое увеличение числа лиц, иммунных по отношению к ВГА, позволяет применять вакцину против ГА в период возникновения вспышек заболевания. Хорошо известно, что для ГА характерны вспышки, в которые может быть вовлечено значительное количество лиц. Наводнения, землетрясения, войны могут сопровождаться вспышками ГА. И именно проведение экстренной вакцинопрофилактики ГА позволило купировать крупные вспышки этой инфекции, возникшие в США, Словакии, Италии, России.

Целесообразность вакцинации лиц, составляющих группы высокого риска инфицирования ВГА (военнослужащие, туристы, работники коммунальной службы и питания), сомнений не вызывает. Между тем, необходимо дать четкий ответ на ряд вопросов, связанных с необходимостью массовой вакцинации населения и тактикой ее проведения.

В 2000 г. академиком М.С.Балаяном предложена стратегия проведения вакцинопрофилактики ГА в три последовательных этапа: 1-й этап - выборочная вакцинация организованных детских (дошкольных и школьных) коллективов; 2-й этап: всеобщая вакцинация во всех организованных детских коллективах и неорганизованных дошкольников, а также призывников в армию и работников предприятий общественного питания и 3-й этап: вакцинация всех детей до 15 лет и серонегативных по анти-ВГА взрослых лиц.

Отметим, что в 2000 г. американские исследователи F.Afferhoff et al., осуществив плановую вакцинацию населения одного из районов Калифорнии, показали реальность снижения заболеваемости ГА на популяционном уровне.

ГЕПАТИТ Е. Вплоть до недавнего времени считалось, что ГЕ распространен лишь в регионах с тропическим и субтропическим климатом. Однако неожиданно частое (в 1,5%-3% случаев) выявление антител к вирусу ГЕ (анти-ВГЕ) в сыворотках крови лиц, проживающих в неэндемичных по этой инфекции регионах, обнаружило некий парадокс: при отсутствии регистрируемой заболеваемости в регионе встречается часть населения с вирусом ГЕ (ВГЕ).

В 2000 г. М.С.Балаяном и его коллегами было предложено три возможных варианта объяс-

нения частого обнаружения анти-ВГЕ среди жителей неэндемичного региона: а) неадекватность методов, используемых для определения анти-ВГЕ; б) возникновение ситуаций, когда один и тот же вирус вызывает определенное заболевание или субклиническую инфекцию у жителей одной климатической зоны и совершенно другое заболевание у населения, живущего в другой климатической зоне, и в) перекрестная реакция нераспознанного возбудителя с антигенами, используемыми для определения анти-ВГЕ.

Заметим, что до сих пор не ясно, какая из приведенных выше трактовок причин описанного парадокса соответствует действительности. Возможно, что анти-ВГЕ вырабатываются в результате контакта людей с ВГЕ свиней, который был идентифицирован у этих животных в целом ряде стран (США, Испания, Голландия, Китай, Япония и др.).

Обнаружение у животных (свиней, крыс, цыплят) вирусов, подобных ВГЕ человека и также входящих в состав семейства калицивирусов, поставило на повестку дня вопрос о возможности рассмотрения ГЕ в качестве зоонозного заболевания.

В пользу обоснованности постановки этого вопроса свидетельствуют следующие факты.

Повышенная частота обнаружения анти-ВГЕ у лиц, имевших контакт со свиньями по своей профессиональной деятельности. Так, по данным Ж.А.Дробенюка с соавторами (2001), частота выявления анти-ВГЕ среди работников свиноферм достоверно выше, чем у группы сравнения, и возрастает по мере увеличения стажа работы. Эти результаты были подтверждены исследованиями Х.Meng et al. (2002), установившими более, чем 5-кратную разницу в частоте выявления анти-ВГЕ среди работников ветеринарной службы по сравнению с контрольной группой.

Неожиданные результаты были получены за последние годы при изучении нескольких спорадических случаев ГЕ среди жителей Северных префектур Японии - региона, не эндемичного по этой инфекции. Зарегистрированы случаи фульминантного ГЕ у лиц, не имевших контакт с больными ГЕ и не выезжавших в регионы, эндемичные по этой инфекции. Полное секвенирование РНК ВГЕ, выделенного у больных ГЕ, установило высокую степень гомологии (95,4%) с ВГЕ свиней.

Чрезвычайно важные данные, подтверждающие правомерность положения о том, что ГЕ - зооноз, получены в Японии. В исследовании S.Tei с соавторами было зарегистрировано несколько случаев острого ГЕ в семье после того, как они съели термически не обработанную печень оленя, в которой был обнаружен ВГЕ.

Несомненным достижением современной вирусологии является создание вакцины против ГЕ: в 2003 г. R.Purcell et al. изготовили рекомби-

нантную вакцину, обладающую высокой иммуногенностью и протективной активностью, испытанную при экспериментальном заражении обезьян вирусом ГЕ. Начавшиеся испытания в Непале позволят ответить на вопрос об уровне защиты людей, которого удастся добиться при помощи этого препарата.

ГЕПАТИТ В. Начало современного периода изучения ГВ и его возбудителя связано с обнаружением поверхностного антигена ВГВ - HBsAg) - основного маркера этой инфекции. За это открытие американский исследователь Б.Бламберг в 1976 г. был удостоен Нобелевской премии. Электронномикроскопическая визуализация частицы ВГВ ("частицы Дейна") и дальнейшее всестороннее изучение вируса позволило получить принципиально новую информацию об этом заболевании.

Первоначально казалось, что ВГВ уникален, однако в дальнейшем удалось идентифицировать сходные с ним вирусы у различных животных: североамериканских сурков, земляных белок, пекинских уток.

Все эти вирусы были объединены в семейство Hepadnaviridae, основными характеристиками которого являются: наличие двуцепочечной ДНК, наименьшей из всех известных вирусов; наличие нуклеокапсида вируса, покрытого оболочечными белками; наличие в структуре вируса ДНК-полимеразы; система репликации, включающая этап обратной транскрипции; размер вирионов - 40-45 нм; преимущественный гепатотропизм ВГВ; способность формировать персистирующую инфекцию и наличие способности индуцировать возникновение ГРП.

Расшифровка структуры генома установила существование четырех генов, кодирующих: HBsAg (S-ген), HBcAg (C-ген), ДНК-полимеразу (Р-ген) и HBxAg (X-ген).

Применение современных молекулярных методов позволило: установить наличие 6-ти генотипов вируса; определить существование мутантных форм вируса, в некоторых случаях отвечающих за необычные проявления заболевания; создать рекомбинантную вакцину против ГВ.

Для России проблема ГВ приобрела чрезвычайный характер. Начало массовой наркотизации страны, приход "сексуальной революции" с распространением проституции, обнищание основной части населения привели к росту заболеваемости, достигшей в 1999 и 2000 гг. 43,3 и 42,2 на 100 тыс населения, соответственно. Причем, среди жителей некоторых городов (Екатеринбург, Тольяти, Самара, Иркутск и др.) этот показатель превышал 150 на 100 тыс населения. Столь массовое распространение ГВ выдвинуло на первый план проблему защиты населения от этой инфекции.

Очевидно, что наиболее эффективной сис-

темой защиты от ГВ является проведение вакцинации. Результаты, полученные при проведении массовой вакцинации в Италии, Китае, Тайване и других странах, убедительно подтверждают обоснованность положения о том, что наличие безопасных и эффективных рекомбинантных вакцин против ГВ позволяет добиться снижения заболеваемости как острыми и хроническими формами ГВ, так и ГРП.

Для осуществления вакцинопрофилактики ГВ избрана стратегия, обозначаемая как "универсальная" и охватывающая несколько групп населения: всех новорожденных детей; подростков 14-16 лет (т.е. в возрасте наибольшего риска инфицирования ГВ, так как именно в это время приобретается первый сексуальный опыт и, нередко, первый прием наркотических препаратов); контингенты с повышенным риском инфицирования ГВ, и в первую очередь, медицинских работников.

Реализация этой стратегии при вакцинации населения некоторых регионов и городов России позволила добиться ощутимого снижения заболеваемости ГВ. Так, к примеру, в Екатеринбурге, городе с населением более 1 млн человек, заболеваемость ГВ снизилась с показателя 193,4 на 100 тыс населения в 1999 г. до 20,1 на 100 тыс в 2002 г.

Необходимость проведения универсальной стратегии вакцинации против ГВ в широком масштабе очевидна, однако именно здесь находится сталкиваться с порой неразрешимой проблемой - отсутствием необходимого количества финансовых средств.

Несмотря на накопленные знания о ГВ, многие научные проблемы его изучения пока остаются не решенными. Отметим важнейшие из них.

Обнаружение и изучение мутантных форм ВГВ: к настоящему времени обнаружено более 150 мутантных форм вируса. Эти мутации затрагивают различные гены ВГВ. Динамическое наблюдение на популяционном уровне установило, что происходит постепенное вытеснение "дикого" штамма ВГВ штаммом, обозначенным как мутантный вирус по "Pre-Core ДНК ВГВ".

Пока нет четкого представления о возможности появления мутантных форм вируса, которые будут "ускользать" от антител, полученных в результате вакцинации современными вакцинами против ГВ. Обнаружение в некоторых случаях мутантных штаммов ВГВ у больных с фульминантным ГВ оставляет открытым вопрос о их роли в возникновении таких форм ГВ, которые в большинстве случаев заканчиваются смертью больного.

Наиболее отчетливо эта ситуация отражена в названии обзора G.Francois с соавторами, опубликованного в 2001 г. в журнале "Vaccine" - "Мутантные вирусы гепатита В: предмет исключительно академического интереса или проблем-

ма с далеко идущими последствиями?".

Не выяснены истинные причины случаев реактивации инфекции у лиц, переболевших ранее ГВ с выработкой анти-HBs, в ситуациях, когда у них в дальнейшем развились иммунодефицитные состояния (например, у онкологических больных, получивших цитостатическую терапию). Возможно, что в основе этого явления лежит тот факт, что у части лиц, выздоровевших от ГВ, в гепатоцитах сохраняется интегрированная ДНК ВГВ.

Чрезвычайно интересным и во многом нерешенным остается вопрос о "HBsAg-негативном" ГВ, поскольку известно, что у некоторых пациентов ГВ может протекать без наличия HBsAg в крови, что существенно затрудняет диагностику этого заболевания.

ГЕПАТИТ D (ГД). Этиологический агент, вызывающий этот гепатит, это РНК содержащий вирус (ВГД), репродукция которого невозможна без наличия ВГВ-инфекции. Именно это определяет существование двух форм инфекции, вызванной ВГД - коинфекции (при одновременном инфицировании ВГВ и ВГД) и суперинфекции (при инфицировании ВГД носителя ВГВ). Клинически ГД протекает тяжелее, чем ГВ, и именно он определяет всю летальность ГВ.

В настоящее время интерес к ГД несколько снизился, что определяется уменьшением числа регистрируемых случаев этого гепатита, а также накоплением обширных знаний об этой инфекции. Вместе с тем, некоторые принципиально важные вопросы по его изучению не нашли окончательного решения. К их числу можно отнести следующие вопросы.

Создание вакцины против ГД, защищающей носителей ВГВ от суперинфекции. Проблема защиты от коинфекции решается при помощи вакцины против ГВ. Поствакцинальные анти-HBs направлены против HBsAg, составляющего наружную оболочку ВГВ и ВГД, что не позволяет этим вирусам адсорбироваться на поверхности гепатоцита.

До сих пор не ясна роль ВГД в развитии ГРП. Ранее предполагалось, что лица, инфицированные ВГД, не успевают дожить до развития этой опухоли. Выявление случаев ГД, протекающего без клинически выраженных проявлений, демонстрирует необходимость пересмотра данного представления об этой инфекции.

ГЕПАТИТ С (ГС). Можно без преувеличения сказать, что ГС сегодня является центральной проблемой ВГ.

Исключительно высокий интерес к этой инфекции предопределен: массовым распространением этой инфекции; чрезвычайно высокой способностью вируса ГС (ВГС) вызывать развитие хронической инфекции; необычайно быстрой изменчивостью вируса; отсутствием доступной экспериментальной модели для изу-

чения инфекции и пока непреодолимыми трудностями создания вакцины против ГС.

ВГС представляет собой сферическую частицу размером 50 нм, включающую в себя одннитевую, линейную молекулу РНК протяженностью около 9600 нуклеотидов. ВГС классифицируется как представитель семейства Flaviviridae.

Активизация основных путей парентеральной передачи ВГС, произошедшая в России в последние годы, привела к быстрому распространению этой инфекции. Начиная с 1994 г. (начало официальной регистрации ГС) по 2000 г заболеваемость им возросла с 3,2 до 20,7 на 100 тыс человек. В 2001 г и 2002 г этот показатель снизился и составил 16,5 и 7,6 на 100 тыс человек, соответственно. По нашему мнению, это снижение во многом определилось уменьшением числа лиц, применяющих наркотические препараты и не инфицированных ранее ВГС. Установлено, что частота обнаружения анти-ВГС среди данной группы населения составляет 70-80%.

Характерная особенность ГС - длительный период (5-10 лет) между острым гепатитом, который в большинстве случаев протекает бессимптомно, и развитием клинически выраженного хронического ГС.

Именно это положение позволяет прогнозировать через 5-10 лет резкий подъем регистрируемого хронического ГС. Анализ динамики заболеваемости ГС, осуществленный учеными США и Европы, позволил предположить резкое возрастание числа лиц, обращающихся за помощью к врачу. Вероятно, эта ситуация, только в еще большем объеме, ожидает и Россию.

Несомненно, в последние годы достигнут ощутимый прогресс в изучении и профилактике ГС, но тем не менее, многие проблемы изучения этой инфекции еще не разрешены. Важнейшими из них следует признать следующие.

Прежде всего, это касается необходимости создания вакцины против ГС. Однако для достижения этой, чрезвычайно важной цели, необходимо решить ряд задач, и в том числе: определить стратегию конструирования такой вакцины; в качестве основы для вакцины выбрать белки, кодируемые различными зонами РНК ВГС; разработать оптимизированные генноинженерные конструкции для создания вакцины и создать адекватную лабораторную модель инфекции, вызванной ВГС.

В выступлениях, прозвучавших на упоминавшемся выше XI конгрессе по заболеваниям печени и ВГ, отмечался прогресс, достигнутый на пути создания вакцинных препаратов, однако общее заключение отразило ситуацию, сложившуюся при решении этой проблемы - необходимо получение новых фундаментальных знаний о биологии ВГС.

Весьма важным и требующим дальнейшего

исследования аспектом изучения ГС должно быть признано изучение эпидемиологии этой инфекции с привлечением новых методов исследования.

Основным положением в эпидемиологии ГС является факт возможной реализации всех факторов парентеральной передачи ВГС. В отличие от ГВ, для заражения ГС необходима более высокая инфицирующая доза вируса. Именно этим объясняется более редкое инфицирование при реализации вертикального и полового путей передачи ВГС.

Общепризнанным остается факт ведущей доли случаев заражения при приеме наркотических препаратов, и прежде всего, вводимых внутривенно. Вместе с тем, представляет немалый интерес и факт повышенной заболеваемости ГС среди лиц, применяющих наркотики не парентерально.

Важные данные о распространении ГС получены при изучении молекулярной эпидемиологии этой инфекции. Существование 6 основных генотипов ВГС, более 100 субтипов позволяет использовать их для: изучения внутрисемейной передачи ВГС; определения региональных особенностей распространения отдельных генотипов вируса; решения прикладных и научных задач.

ГЕПАТИТ G (GG). Вирус ГГ (ВГГ) был идентифицирован лишь десять лет назад благодаря появлению новых молекулярных методов поиска неизвестных возбудителей вирусной природы.

Исследование сывороток крови обезьян, зараженных материалом, полученным от больных гепатитом "ни А, ни В", позволило выявить 3 ви- руса, обозначенных GB-A; GB-B и GB-C агенты. В дальнейшем американскими исследователями был обнаружен вирусный агент, названный ВГГ - его РНК была на 90% подобна РНК агента GB-C.

Изучение ВГГ позволило получить следующую информацию:

Геном вируса представлен одноцепочечной молекулой РНК с позитивной полярностью и по организации он подобен РНК ВГС: структурные гены расположены у 5' области генома, а неструктурные - у 3' конца.

ВГГ, как GBV-A, GBV-B, GBV-C и ВГС, относится к семейству Flaviviridae, однако в отличие от РНК ВГС в E1 и E2 регионах его генома отсутствует гипервариабельная область.

Все известные изоляты HGV удалось разделить на 5 филогенетических групп, обозначенных арабскими цифрами.

Несмотря на пристальный интерес к проблеме ГГ, работ, посвященных изучению клинических проявлений этой инфекции, не много. Вероятнее всего, это можно объяснить редким выявлением случаев моноинфекции гепатита G.

В настоящее время вопрос о роли ВГГ в патологии человека остается открытым. Однако

сохраняется повышенный интерес к этой инфекции. Этот интерес определяется следующими обстоятельствами.

Получены данные о возможной взаимосвязи выявления РНК ВГГ и показателями выживаемости больных ВИЧ-инфекцией. По данным H.Tillmann и J.Xiang с соавторами, показатель выживаемости у этих пациентов оказался достоверно выше, чем в группе сравнения. Эти данные позволили предположить, что ВГГ оказывает супрессивное воздействие на репродукцию ВИЧ или же является маркером еще неизвестного фактора. В то же время, в 2003 г. A.Widell сообщил о том, что в строго контролируемом исследовании данного явления, отмеченная закономерность не вывилась.

Близость свойств ВГГ и ВГС открывает возможность использования ВГГ в качестве модели для изучения ГС. В отличие от гепатита С гепатит G можно моделировать на нечеловекообразных обезьянах, что значительно удешевляет проведение этих работ, прежде всего, при разработке вакцины против гепатита С.

"НОВЫЕ" ВИРУСЫ (вирусы TT и SEN). Эти вирусы открыты менее, чем 10 лет назад, а главная проблема их изучения состоит в определение их способности вызывать гепатит и выяснение их роли в патологии человека.

TT-ВИРУС представляет собой частицу размером 30-50 нм, а его геном представлен ДНК, имеющей кольцевую структуру протяженностью около 3800 нуклеотидов.

TTV можно назвать первым членом нового семейства вирусов, которое могло быть обозначено *Circinoviridae* (от латинского "circinatio" - "описывающий круг").

Сравнение штаммов TT-вируса позволило выявить более 20 генотипов вируса. Кроме того, были дополнительно идентифицированы вирусы, близкие к этому вирусу и имеющие общую систему организации генома. Выявлены изоляты вируса, обозначенные YONBAN и SANBAN, отличающиеся по последовательностям ДНК от прототипных штаммов TTV более, чем на 50%. Значительно большие различия зарегистрированы в изоляте вируса, обозначенном как малый TT-вирус.

Тестирование сывороток крови на наличие ДНК TTV при помощи тест-систем четвертого поколения продемонстрировало чрезвычайно высокую частоту (более 90%) распространения вируса в человеческой популяции. Кроме того, TT-вирус обнаружен у различных животных: коров, кур, свиней, собак и др.

ВИРУС SEN (SENV). Первое сообщение об этом вирусе было опубликовано 20 июля 1999 г. в газете "Нью-Йорк Таймс" в интервью с сотрудником итальянской фирмы "DiaSorin" доктором Даниилом Пери, в котором он впервые сообщил о своих исследованиях, в результате которых был

идентифицирован ранее неизвестный вирус.

В сыворотке крови больного СПИД во время подъема активности сывороточных трансаминаз при помощи одного из вариантов ПЦР обнаружены последовательности ДНК, которые ранее у него не выявляли. Отсутствие в крови маркеров известных вирусов, способных вызвать гепатит, позволило расценить подъем активности ферментов как случай гепатита "ни А, ни G" и предположить, что выявленный агент представляет собой до сих пор неизвестный вирус, ответственный за развитие гепатита "ни А, ни G". По сложившейся традиции по инициалам первого больного, у которого был идентифицирован этот агент, вирусу присвоено обозначение SEN.

Молекулярно-вирусологические исследования SENV установили, что это небольшой безоболочечный вирус, содержащий одноцепочечную кольцевую ДНК (приблизительно 3800 нуклеотидов). По физико-химическим и структурным характеристикам этот вирус близок к TTV и может быть классифицирован как член семейства *Circinoviridae*. Исследования изолятов SEN-вируса продемонстрировали существование, как минимум, восьми генотипов: от A до H.

Несмотря на накопление информации о SEN-вирусе и широте его распространения, главный вопрос о его этиологической роли в возникновении гепатита остается открытым. Повышенная частота выявления ДНК SENV среди больных острым гепатитом "ни А, ни G" может косвенно свидетельствовать о роли этого вируса в развитии гепатита. Однако, большинство исследователей считает, что имеющихся данных для такого заключения пока недостаточно.

Ограниченный объем статьи не позволяет остановиться на всех проблемах изучения ВГ. Мы осознанно обошли проблемы клиники и лечения ВГ, ныне интенсивно изучаемые во многих странах мира. Однако даже приводимый нами ниже перечень проблем, стоящих перед исследователями ВГ, не оставляет никаких сомнений в их масштабности. Так, к их числу можно отнести:

- получение углубленной информации о всех этапах репликации вирусов; о мутантных формах вирусов гепатитов и их роли в развитии тяжелых и фульминантных форм заболевания; об иммунопатологических процессах, происходящих при ВГ и, прежде всего, при ГС; о механизмах канцерогенеза и коканцерогенеза при развитии ГРП, обусловленного ВГВ и ВГС;

- накопление данных по молекулярной эпидемиологии ВГ, что, вероятно, позволило бы разработать новое представление о происхождении и распространении ВГ среди населения Земли;

- осуществление дальнейшей стандартизации методов индикации серологических и молекулярных маркеров инфицирования вирусами

гепатитов;

- разработка, совершенствование и внедрение современной стратегии вакцинопрофилактики ГА;

- разработка лечебных вакцин против ГВ, а также вакцины против ГС, что является приоритетной задачей на ближайшие годы;

- выяснение особенностей распространения ГЕ в эндемичных и неэндемичных регионах мира и получение ответа на вопрос - является ли ГЕ зоонозом?;

- разработка эффективных программ по борьбе с ГС;

- выяснение роли вирусов гепатитов G, TTV и SENV в развитии патологии человека и, наконец,

- направленный поиск новых вирусов, отвечающих за развитие гепатитов, относящихся к группе - гепатиты "ни А, ни G".

В заключение необходимо подчеркнуть, что и этот перечень не исчерпывает все проблемы изучения этих инфекций и часть вопросов, быть

может менее важных, но не менее интересных, осталась за его пределами. Вероятно, именно это, вместе с исключительно важным медико-социальным значением этих инфекций, делает ВГ весьма привлекательными в качестве объекта научного интереса для исследователей различных специальностей.

SUMMARY

*Viral hepatitis - modern aspects of investigations
M.Mikhailov*

The article devoted to modern aspects of investigations in the fields of viral hepatitis.

The author presented some new data concerning progress in studying of etiology, epidemiology and prevention of different types of enterally and parenterally transmitted viral hepatitis and discussed main most important aspects of their studying.

Поступила 25.10.2004

Методические возможности выявления признаков депрессии неспецифической иммунологической резистентности в клинической практике и профилактической медицине

А. А. Кадырова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Современная иммунология располагает весьма обширным методическим базисом, рационально используя который можно детально охарактеризовать иммунологический статус пациента в целом и его неспецифическую иммунологическую резистентность (НИР), с тем, чтобы своевременно выявить признаки ее депрессии (16). Подобная возможность открывает новые перспективы дальнейшего совершенствования лабораторной диагностики ряда инфекционных и онкологических заболеваний и повышения эффективности их профилактики применением средств стимуляции иммунологической реактивности (ИР) и НИР, что отвечает условиям приоритетного развития профилактического направления современной медицины (26).

Расширяющиеся сегодня возможности фармакологической стимуляции НИР с помощью разнообразных модификаторов биологических реакций ставят вопросы о необходимости не только

оценивать исходное состояние НИР пациентов, но и объективно мониторировать результаты применения этих средств (15). Все это в комплексе предопределило возрастание значения методов, позволяющих объективно оценивать состояние НИР.

Между тем, большинство современных иммунологических методов оценки состояния НИР достаточно сложны, трудоемки и, как правило, требуют применения современного оборудования, приборов и специальных реагентов и могут проводиться только в лабораториях, оснащенных сложной и нередко малодоступной измерительной аппаратурой и снабженных соответствующими реагентами. Это значительно ограничивает возможности использования этих методов в клинических исследованиях, в ходе которых нередко возникает необходимость оценки состояния НИР пациентов и выявления признаков ее депрессии.

Ранее мы отмечали, что информацию, наиболее полно отражающую состояние НИР в целом, можно получить, используя лишь несколько адекватных методов (16). Как правило, исследователю приходится самому определять оптимальное число применяемых методов, исходя из имеющихся у него технических возможностей и зачастую будучи ограниченным стоимостью реагентов и трудоемкостью методик.

Расширению возможностей применения методов оценки НИР в клинических наблюдениях могло бы способствовать, во-первых, техническое упрощение (сimplификация) этих методов без ощутимого снижения информативности получаемых с их помощью данных и, во-вторых, рациональное комплексирование нескольких методов в единый тестовый блок, позволяющий получать информацию, достаточно полно отражающую состояние НИР, в условиях неспециализированной лаборатории клинического профиля (18).

В этой связи мы рассмотрели возможность применения для оценки состояния НИР наиболее простых и доступных методов и путем максимальной симплификации адаптировать их к использованию в условиях типовой клинической лаборатории.

Приступая к оценке возможности симплификации методов оценки клеточного звена НИР, мы приняли во внимание то, что основные технические сложности, с которыми сопряжено их использование, связаны с необходимостью: выделения и обогащения суспензий определенного типа иммуноцитов; использования сложной прецизионной измерительной аппаратуры и использования культуры культивируемых *in vitro* клеточных систем.

При постановке большинства этих методов функциональная активность иммуноцитов определяется в выделенных из крови суспензиях клеток, обогащенных определенным видом иммуноцитов. Процедура получения таких суспензий включает сепарацию определяемого вида клеток с помощью различных физико-химических методик, позволяющих более или менее полно выделить из пула клеток крови иммуноциты определенной популяции. Не останавливаясь на этих методах, лишь отметим, что их использование требует наличия соответствующего лабораторного оснащения и реагентов, что ограничивает возможности их применения в широкой клинической практике.

Многие современные методы требуют использования регистрирующих и измерительных приборов, а также вспомогательной аппаратуры. В частности, большинство современных иммунологических методов основано на применении проточных хемолюминесцентных цитометров, иммунологических анализаторов, люминесцентных микроскопов, лабораторных счетчиков радио-

активности и др. И если значительная часть вспомогательной аппаратуры (световой микроскоп, термостат, центрифуга, холодильник и др.) имеется во многих лабораториях, то прецизионными измерительными приборами оборудованы лишь крупные научно-исследовательские учреждения. В равной степени это относится к части биологических реагентов, например, к препаратам моноклональных антител (МАТ), отличающимся немалой стоимостью.

Кроме того, при постановке некоторых методов оценки цитотоксической активности (ЦА) иммуноцитов используются стандартные клеточные культуры, поддерживание которых сопряжено с немалыми техническими сложностями и требует соответствующего оборудования (ламинарного бокса, инвертированного микроскопа и др.), что также резко ограничивает круг потенциальных пользователей этих методов.

И наконец, необходимо особо отметить, что до сих пор не разработана унифицированная система критериев оценки состояния НИР, позволившая бы обеспечить достаточную степень сопоставимости результатов, полученных с помощью различных методов. Это же обстоятельство затрудняет оценку с единых позиций состояния противоинфекционной и противоопухолевой резистентности (ПИР и ПОР) по результатам обследования индивидуумов с различной патологией. К примеру, снижение функциональной активности естественных киллерных клеток (ЕКК) одновременно указывает как на снижение противовирусного компонента ПИР, так и на депрессию ПОР. Между тем, морфоонтогенетическая близость клеточных элементов, обеспечивающих ПИР и ПОР, и большое сходство механизмов их обеспечения открывают перспективы применения одних и тех же методов для оценки состояния обеих форм резистентности как у лиц с инфекционной патологией, так и у онкологических больных.

Приняв во внимание изложенные соображения и планируя проведение скрининга группы здоровых лиц и нескольких групп больных различного профиля, необходимо было определить оптимальный набор методов, способный в клинических наблюдениях обеспечить получение информации, достаточной для объективного суждения о состоянии НИР и позволяющей выявлять признаки ее депрессии (18).

Анализ литературы показал, что наибольшее клиническое значение имеют результаты определения в крови количества и функциональной активности макрофагов (МФ), нейтрофилов (НФ) и естественных киллерных клеток (ЕКК) (10, 46). Из гуморальных факторов НИР наибольшее значение имеют интерфероны (ИФН) - важнейшие факторы противовирусной и противоопухолевой защиты организма (9, 14). Комплément (принима-

ющий участие лишь в антиген-зависимых реакциях) и другие факторы (лизоцим, лизины, нормальные антитела и др.), не будучи универсальными факторами, играют защитную роль лишь в определенных ситуациях (11, 12). Исходя из этого, мы полагали, что, оценив количество и/или функциональную активность МФ, НФ и ЕКК и определив концентрацию в крови (или биологическую активность) ИФН, можно составить достаточно полное представление о состоянии клеточного и гуморального звеньев НИР (18).

С учетом стоявшей перед нами задачи было ясно, что для этих целей пригодными могут быть лишь методы, с одной стороны - обладающие достаточной степенью чувствительности и воспроизводимости, а с другой стороны - отличающиеся технической простотой и воспроизводимые без наличия в лаборатории особых условий, специального приборного оснащения и малодоступных реагентов. То есть основным критерием выбора таких методик становилась возможность их использования в условиях типовой клинической лаборатории, в которой проводятся традиционные общеклинические, биохимические и серологические исследования.

Поэтому мы остановили свой выбор на четырех наиболее простых в исполнении и не требующих специального приборного оснащения методах: определения фагоцитарной активности МФ, фагоцитарно-метаболической активности НФ, относительного содержания ЕКК в крови и определения ЦА ЕКК.

Далее мы рассмотрели каждый из них с точки зрения возможности его технического упрощения (сimplификации) путем замены используемых в них реагентов, измерительных приборов и подходов к регистрации результатов, а также изменения самих методик, что позволит адаптировать их к условиям типовой лаборатории, оснащенной лишь термостатом, холодильником, лабораторной центрифугой, микроскопом и фотоэлектроколориметром.

Внеся определенные изменения в методики, мы использовали их для проведения модельных исследований по определению соответствующих показателей НИР сначала у лабораторных животных с экспериментальной бактериальной инфекцией (17) и перенесенной злокачественной опухолью (19), а затем и у людей. В последнем случае с их помощью были обследованы образцы крови как у лиц с предположительно нормальными показателями НИР (группа здоровых лиц), так и у лиц, у которых можно было ожидать наличия депрессии НИР (больные хроническим туберкулезом и генерализованными формами лимфом, имевшие косвенные признаки депрессии иммунологической реактивности в виде лейкопении, клинических симптомов интоксикации и др.).

Для сравнения информативности полученных результатов образцы крови параллельно были исследованы соответствующими методами, воспроизводимыми по оригинальным методикам. Ниже приведены основные результаты этих исследований.

МАКРОФАГИ. Для оценки функциональной активности МФ (точнее, моноцитов) мы использовали тест по определению их поглотительной способности в отношении двух типов микроскопических частиц: полистиролового латекса и инактивированных нагреванием клеток *Staphylococcus aureus*. Используя обе модификации теста, воспроизводимые по известным методикам (40), мы исследовали одни и те же образцы цельной крови (без предварительного выделения популяции клеток), взятые у исследованных лиц.

Полученные результаты показали, что при постановке теста с латексом интенсивность фагоцитоза оказалась несколько ниже таковой в случае использования суспензии бактерий. Возможно, что это связано с наличием на поверхности бактерий рецепторов, стимулирующих фагоцитоз, хотя не исключено также и то, что латекс труднее поддавался эндоцитозу. При использовании латекса разброс результатов от их средней величины (вычисленной по итогам постановки тестов с кровью лиц из всех трех групп обследованных) оказался меньше, чем при фагоцитозе бактерий, т.е. воспроизводимость результатов теста с латексом была заметно выше, чем теста с бактериями. Кроме того, тест с латексом не требовал предварительной подготовки бактериальной суспензии, что упрощало методику.

НЕЙТРОФИЛЫ. Учитывая, что более информативным и одновременно довольно простым считается НСТ-тест, позволяющий оценивать как поглотительную, так и метаболическую активность НФ (5, 8), мы исследовали возможность выявления снижения активности НФ (как признака депрессии НИР) с помощью упрощенного варианта. Были исследованы диагностические возможности двух вариантов постановки НСТ-теста: более простого, но менее точного теста с цельной кровью (4), полученной из пальца или вены, и теста с суспензией НФ, выделенной из крови (26). Первый из них был поставлен с кровью из вены (тест в пробирке) и с кровью из пальца (тест на предметном стекле). Второй вариант - с суспензией НФ, приготовленной путем центрифugирования гепаринизированной крови в "двойном" градиенте по известной методике (7). С их помощью были обследованы здоровые лица и больные туберкулезом и лимфомами. Сравнение полученных результатов показало, что различие между процентами НСТ-позитивных НФ, определенных в пробах крови, взятой из вены и взятой из пальца, не превышало 20%. Это озна-

чало, что результаты этих вариантов теста были вполне сопоставимы.

При сравнении результатов определения процента НСТ+Н в венозной крови и в выделенной из нее суспензии НФ у лиц из тех же групп выяснилось, что во всех случаях различия между этими показателями не имели значимого различия даже в интервале $p<0,1$. Это указывало на то, что постановка НСТ-теста с суспензией НФ не имела ощутимого диагностического преимущества по сравнению с тестом, воспроизведенным с цельной венозной кровью. Вместе с тем, учет результатов теста с цельной кровью оказался более трудоемким, поскольку в каждом из полей зрения выявлялись лишь единичные клетки, что вынуждало просматривать десятки полей зрения и было сопряжено с большой визуальной нагрузкой (49).

ПОДСЧЕТ ПРОЦЕНТА ЕКК В КРОВИ. Известны 3 подхода к подсчету относительного количества ЕКК в периферической крови.

В основе первого из них лежит отсутствие у ЕКК способности формировать розетки как с эритроцитами барана (типично для Т-лимфоцитов), так и мыши (присущие В-лимфоцитам). Определив в крови процент 0-лимфоцитов, можно оценить и содержание в ней ЕКК. Однако к 0-лимфоцитам относятся и некоторые другие иммуноциты, что снижает точность этого подхода (44).

Второй подход основан на морфо-тиктокориальных особенностях ЕКК: большинство ЕКК представлено "большими гранулосодержащими лимфоцитами" (БГЛ), имеющими весьма характерный вид в мазках крови, окрашенных по Раренхайм. Этот методически простой подход использовался для подсчета БГЛ в мазках, подготовленных из суспензии лимфоцитов (50), а позднее был адаптирован для исследования и мазков крови, взятой из пальца (41).

Третий подход основан на иммунофенотипической идентификации ЕКК с помощью меченых флюорохромами МАТ, маркирующих клетки, имеющие мембранные рецепторы CD16/56 - основной кластер, наиболее характерный практически для всех ЕКК (45). Данный подход наиболее точен, однако для его использования необходимы соответствующие МАТ и проточный лазерный иммуноцитометр или, как минимум, люминесцентный микроскоп (27).

Наиболее приемлемым для адаптации к условиям неспециализированной лаборатории нам представлялся метод подсчета в крови БГЛ, что и определило задачу оценить реальные диагностические возможности этого метода. В первую очередь мы исследовали возможность заменить процедуру двухэтапной окраски мазков по Папенгейму широко используемым в лабораторной практике методом Романовского-Гимзы. При подборе оптимальных режимов

окрашивания этим методом выяснилось, что после 45 минутной экспозиции мазков в красителе-визуальная идентификация в них БГЛ не представляла каких-либо трудностей, хотя в этом случае процент выявленных и подсчитанных БГЛ был примерно на 5% ниже, чем процент этих клеток, идентифицированных в мазках, окрашенных по Папенгейму. Данный факт послужил для нас основанием в дальнейшем при подсчете БГЛ в мазках крови окрашивать их по методу Романовского-Гимзы, не прибегая к более трудоемкому методу Папенгейма.

Для выяснения степени соответствия результатов этого метода результатам более точного метода иммунофенотипической идентификации ЕКК, мы параллельно двумя методами определяли процент ЕКК и процент БГЛ в одних и тех же образцах крови, полученных у здоровых лиц, больных туберкулезом и больных лимфомами. Мазки для люминесцентной микроскопии готовились по известной методике (27), а для окраски по Романовскому-Гимзе - по ранее описанной нами методике (30). Результаты подсчета БГЛ и ЕКК в мазках крови в каждой из групп обследованных не имели устойчивого различия даже в достаточно широком вероятностном интервале ($p < 0,1$). Вместе с тем, средний процент ЕКК у здоровых лиц оказался несколько ниже среднего процента БГЛ. Однако в двух других группах результаты определения этих клеток почти полностью совпали, а различие между ними составляло менее 10% от их величины. Это означало, что в нашем наблюдении оба метода подсчета ЕКК в крови обладали почти равной воспроизводимостью. Иначе говоря, оба метода обладали примерно равными диагностическими возможностями, хотя метод подсчета БГЛ был существенно проще в исполнении: он не требовал предварительного выделения из крови лимфоцитов и мог быть воспроизведен без использования МАТ и приборов для учета результатов.

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ЕКК. Функциональная активность ЕКК оценивается путем определения их ЦА по отношению к аллогенным клеткам, а методы оценки ЦА объединяются под названием "цитотоксических тестов" (ЦТ). Однако доступность наиболее точных вариантов ЦТ, основанных на радиометрической регистрации факта разрушения клеток-мишеней (КМ), для широкого круга исследователей ограничена. Во-первых, для его использования необходима прецизионная и весьма дорогостоящая лабораторно-радиометрическая аппаратура. Во-вторых, использование меченых радионуклидами биосубстратов сопряжено с определенным риском радиационного поражения персонала и загрязнения ими окружающей среды. В-третьих, в качестве КМ используются клетки стандартных штаммов (K562 - в клинических исследованиях и

YAC1 - в экспериментальных исследованиях), для поддержания которых нужны специальные условия, оборудование и определенный набор реагентов. Это побудило нас исследовать возможность постановки ЦТ, максимально адаптированного к условиям неспециализированной лаборатории клинического профиля.

Очевидно, что основой для такого варианта мог бы стать ЦТ с визуально-микроскопическим учетом результатов путем подсчета погибших и витально окрашенных КМ. Однако ранее проведенное сравнение результатов такого варианта ЦТ с одной из модификаций радиометрического ЦТ, показало, что визуальный учет результатов не обеспечивал необходимых точности и воспроизводимости, что указывало на пригодность этого варианта ЦТ лишь для весьма ориентировочной оценки ЦА ЕКК. В этой связи наше внимание было привлечено имеющимися в литературе отдельными сообщениями о том, что при определении ЦА ЕКК мышей в качестве КМ могут использоваться эритроциты петуха, разрушение которых выявляется и количественно оценивается по выходу из них в культуральную среду гемоглобина (40, 43).

Последнее побудило нас исследовать возможность использования этого более доступного подхода для оценки ЦА ЕКК у человека, тем более, что данных о его применении в клинических исследованиях в доступной нам литературе мы не нашли. В ходе предварительных опытов, в том числе - воспроизведенных на мышах, мы установили ряд условий, при соблюдении которых с помощью такого ЦТ удается получить достаточно четкие результаты ЦТ, позволяющие вычислять индекс ЦА (ИЦА) ЕКК. С учетом этих данных была разработана методика, детально описанная нами ранее (35).

Для оценки возможностей этой методики мы использовали ее для определения ИЦА лимфоцитов, содержащихся в суспензии иммуноцитов, выделенных центрифугированием крови, полученной у здоровых и больных лимфомами, в фикол-верографиновом градиенте. Параллельно в этих же суспензиях ИЦА лимфоцитов был определен с помощью ЦТ с радиометрическим учетом результатов с использованием в качестве КМ традиционной линии клеток K562, содержащих радионуклидную метку (Н_3 -уридин) (42). Оба варианта ЦТ воспроизводили в стеклянных микропробирках, предварительно обработанных слабым неионным детергентом (твин-20).

Судя по полученным результатам, средние величины ИЦА ЕКК, определенные с помощью ЦТ с биохимическим учетом результатов, в обеих группах обследованных оказались заметно ниже, чем при радиометрическом учете результатов. При этом, если в группе здоровых лиц эта разница составляла менее 15%, то в группе

больных лимфомами она составляла более 20%. Трактуя причины такого расхождения, среди прочих факторов мы не исключали, что оно могло быть обусловлено тем, что у больных лимфомами ЕКК отличались сниженной способностью распознавать гетерологические клетки, и свидетельствовало о снижении у них эффективности НИР, и в частности - ПОР. Вместе с тем, сравнивая величины ИЦА ЕКК, определенные двумя методами, мы установили, что в обеих группах различия между средними значениями этих величин не носили статистически устойчивого характера даже в интервале $p < 0,1$. Это позволило заключить, что эти величины могут считаться вполне сопоставимыми между собой.

При этом обращал на себя внимание и тот факт, что при использовании биохимического метода разброс отдельных результатов от средней величины был более широким, нежели при использовании радиометрического учета результатов ЦТ. Однако, рассчитав коэффициент линейной корреляции между результатами, полученными в двух вариантах постановки ЦТ, мы убедились в том, что между ними имелась достаточно высокая положительная корреляция. В итоге мы пришли к заключению, что испытанный нами вариант ЦТ, несмотря на меньшую воспроизводимость, позволяет получать результаты, вполне сопоставимые с результатами, полученными при радиометрическом варианте ЦТ. К тому же предлагаемый вариант ЦТ отличается несравненно большей простотой и доступностью (за счет отсутствия необходимости поддерживания линии K562 и использования радиометрической аппаратуры). Здесь же отметим, что данный вариант ЦТ позволяет при надобности оценивать ЦА пула всех присутствующих в суспензии лимфоидных клеток: в этом случае из методики исключается этап инкубации суспензии в стеклянной чашке Петри, предназначенный для удаления из нее МФ.

Итак, предлагаемый биохимический метод количественной оценки ЦА ЕКК позволяет обойтись без специальных клеточных линий, заменив их куриными эритроцитами, а результаты регистрировать простым фотометрическим прибором, предназначенным для определения гемоглобина в крови.

КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-ИФН. Определение концентрации а-ИФН сегодня повсеместно осуществляется твердофазным иммуноферментным методом (ТИФМ) на основе коммерческих наборов диагностических реагентов, а для учета результатов ТИФМ нужен лишь фотометрический прибор (концентрации ИФН рассчитываются по калибровочной кривой).

Сравнив этот метод с разработанным нами ранее ускоренным методом титрования а-ИФН по угнетению включения радиоактивной метки в

вирусспецифические РНК (13), мы убедились, что последний является не только более технически сложным и трудоемким, но и сопряжен с несравненно большими затратами разнообразных биологических реагентов и химических реактивов. Кроме того, если на постановку этого метода затрачивается около 3 суток, то постановка ТИФМ осуществима менее, чем за сутки (20).

С целью оценки диагностических возможностей ТИФМ определения уровней а-ИФН в крови, как показателя состояния НИР, мы ограничились сопоставлением результатов ранее проведенного нами изучения особенностей элиминации а-ИФН из крови здоровых лиц, больных лимфомами и хроническим гепатитом С после введения им препаратов рекомбинантного а-ИФН и его пегилированных производных (34, 39). Это позволило убедиться в том, что применение ТИФМ отчетливо выявляет снижение уровня а-ИФН в крови (вплоть до достижения физиологического уровня), отмечаемое после введения этих препаратов (33). Кроме того, ТИФМ позволил установить, что уровень а-ИФН у больных лимфомами был ощутимо ниже, чем аналогичный показатель у здоровых лиц (37). И наконец, сравнив стандартные ошибки средних значений концентраций а-ИФН, определенных по результатам четырех исследований в одних и тех же сыворотках, мы установили, что воспроизводимость результатов ТИФМ не выходила за пределы, допустимые для иммунологических методов (27).

Помимо этого, мы рассмотрели возможность использования коммерческих наборов реагентов для определения а-ИФН в сыворотке крови для полуколичественного определения в них антител к а-ИФН (анти-ИФН), выявление которых может *a priori* свидетельствовать о вероятном снижении терапевтической эффективности препаратов а-ИФН (48). Для этого был использован известный принцип 50-ти процентного блокирования серологической активности антител. Результаты ряда проведенных нами модельных опытов позволили прийти к выводу о том, что данный подход действительно позволяет выявлять в сыворотках анти-ИФН (23). Это указывало на существование принципиальной возможности использования указанных наборов реагентов и для полуколичественного определения уровня анти-ИФН в крови.

И наконец, убедившись в том, что описанные выше методы позволяют объективно оценивать соответствующие показатели состояния НИР и выявлять признаки ее депрессии, мы поставили перед собой заключительную задачу по выяснению возможностей использования этих методов в едином комплексе для выявления признаков депрессии НИР в ходе клинических исследований и при профилактическом обследо-

вании здоровых лиц.

Поэтому окончательная оценка диагностических возможностей минимизированного национального комплекса методов, предназначенных для выявления соответствующих признаков депрессии клеточного и гуморального звеньев НИР, была дана по результатам проведенного нами скринингового исследования нескольких представительных групп как здоровых лиц с предположительно нормальной НИР, так и больных с различной инфекционной и онкологической патологией, у которых с высокой вероятностью можно было ожидать депрессию НИР.

В частности, с помощью указанного комплекса иммunoологических методов нами было осуществлено исследование группы здоровых жителей г.Баку (25), группы больных различными формами туберкулеза легких (28), группы больных с герпетической и хламидийной инфекциями (21, 22), группы больных острыми и хроническими вирусными гепатитами В и С и лиц с субклиническими инфекциями, вызванными этими вирусами (2), и группы больных солидными опухолями и лимфомами (1, 3, 24) и, в том числе, онкологических больных, инфицированных вирусами герпеса и гепатитов В и С (31).

Необходимо отметить, что в ходе выполнения части указанных исследований выяснилось, что результаты, полученные при исследовании здоровых лиц и онкологических больных с помощью метода оценки интенсивности фагоцитоза МФ, не имели статистически устойчивого различия в интервале $p < 0.05$. Между тем, такая разница была отмечена при сравнении результатов остальных четырех методов. Это побудило нас в дальнейших исследованиях отказаться от использования метода оценки фагоцитоза МФ.

Проанализировав результаты исследований, мы пришли к заключению о том, что указанный выше комплекс иммunoологических методов в целом оказался вполне пригодным для выявления признаков депрессии как клеточного, так и гуморального звеньев НИР. Более того, применение этого комплекса методов позволило установить, что среди больных туберкулезом преобладала депрессия нейтрофильного звена НИР, в то время как у онкологических больных в основном отмечалась депрессия звена, связанного с ЕКК. В этом отношении лица с вирусными инфекциями занимали промежуточное положение.

Здесь же отметим, что данные, отражающие состояние НИР у здоровых жителей г.Баку, пока отсутствуют. Но можно надеяться, что до проведения широкомасштабных исследований определенные нами важнейшие показатели НИР, несмотря на сравнительно небольшое число исследований, могут использоваться в качестве средних нормальных величин этих показателей (25).

И наконец, приняв во внимание ранее упо-

минавшиеся исследования, а также результаты динамического исследования с помощью этого же комплекса методов небольших групп больных туберкулезом легких, больных хроническими гепатитами В и С и онкологических больных, получавших в качестве иммуностимуляторов различные модификаторы иммунного ответа (препараторы а-ИФН, тимозин-альфа1, стимуляторы гемопоэза) (29, 32, 38, 47), мы пришли к выводу о том, что с помощью этого комплекса можно эффективно выявлять и признаки стимуляции НИР.

В заключение приведем данные, косвенно подтверждающие возможность использования указанных методов в клинических исследованиях. В частности, мы осуществили сравнение результатов, полученных при исследовании образцов крови у нескольких здоровых лиц и у части больных туберкулезом легких и лимфомами (и, в том числе, получивших иммуностимулирующую терапию) с помощью НСТ-теста и симплифицированного варианта ЦТ с результатами определения удельной активности аденоzindezaminазы (АДА) в пуле соответствующих иммуноцитов: в суспензии обогащенной НФ и в суспензии иммуноцитов, в которой определялся их ИЦА.

Целесообразность такого сравнения была обусловлена тем, что активность этого фермента в иммуноцитах рассматривается как весьма информативный и интегративный по характеру иммунобиохимический показатель функциональной активности иммуноцитов, отражающих их метаболическую "готовность" к пролиферации и дифференцировке, а значит и к формированию адекватной эффекторной реакции (6, 36). Такое сравнение, осуществленное методом четырехпольной альтернативной корреляции показало, что повышение процента НСТ-позитивных НФ в крови и величины ИЦА иммуноцитов, равно как и снижение этих двух показателей, в достаточно высокой степени позитивно коррелировали с повышением и, соответственно, с понижением удельной активности АДА в иммуноцитах. Этот факт мы восприняли как еще одно подтверждение способности использованных нами методов выявлять соответствующие признаки как депрессии, так и стимуляции НИР.

Таким образом, на основании результатов, полученных в ходе проведенных нами исследований, мы пришли к заключению о том, что используя оптимизированный комплекс, включающий лишь четыре достаточно простых и доступных иммунологических методов, воспроизведимых в условиях неспециализированной лаборатории клинического профиля, удается выявлять признаки не только депрессии, но и стимуляции основных звеньев НИР. Это позволяет полагать, что такой комплекс методов мог бы оказаться вполне пригодным для применения в

клиниках как инфекционного, так и онкологического профиля, а также при проведении массовых профилактических обследований здоровых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев Д.А., Аскеров Н.М., Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Здоровье (Баку), 2004, N.8, р.72-74; 2. Алиева Н.А., Ахундова Д.М., Кадырова А.А. и др. - Здоровье, 2004, N.9, с.80-82; 3. Амирасланов А.Т., Мамедова Л.П., Кадырова А.А., Мамедов М.К. - Азерб. мед. Ж., 2004, N.3, с.26-29; 4. Вагнер В.К., Насонкин О.С., Борискина Н.Д. - Лабор. дело, 1989, N.12, с.31-33; 5. Гришина Т.И., Пухальский А.Л. - В кн.: Клиническая иммунология. Под ред. Е.И.Соколова. М.: Медицина, 1998, с. 57-78; 6. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. - Азрб. Ж. онкологии, 1996, N.1, с.31-33; 7. Дзержинская И.И. - Иммунология, 1983, N.6, с.44-47; 8. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофили и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН, 2001; 9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996; 10. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. С.-Пб.: Элби-СПб, т.1, 1999; 11. Игнатов П.Е. Иммунитет и инфекция. Возможности управления, М.: Время, 2002; 12. Иммунология инфекционного процесса. Под ред. В.И.Покровского и др. М.: Медицина, 1994; 13. Кадырова А.А. Изучение интерфероногенной и противовирусной активности некоторых природных и синтетических индукторов интерферона. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1977; 14. Кадырова А.А. - Биомедицина, 2003, N.3, с.12-16; 15. Кадырова А.А. - Здоровье, 2003, N.10, с.46-49; 16. Кадырова А.А. - Биомедицина, 2003, N.4, с.3 - 10; 17. Кадырова А.А. - Здоровье, 2004, N.7, с.53-56; 18. Кадырова А.А. - В кн.: Мат-лы 2-го Национальн. конгресса по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2004, с.127-131; 19. Кадырова А.А., Гудратов Н.О. - Биомедицина, 2004, N.2, с.35-38; 20. Кадырова А.А., Ершов Ф.И., Мамедов М.К. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.179-181; 21. Кадырова А.А., Гулиева А.А., Магеррамова А.А.. Магеррамов Ф.М. - Там же, 2004, с.164-168; 22. Кадырова А.А., Гулиева А.А., Магеррамова А., Магеррамов Ф. - Здоровье, 2005, N.1 (в печати); 23. Кадырова А.А., Ахундова Д.М., Дадашева А.Э. и др. - В кн.: Соврем. достижения мед. науки и практич. здравоохранения в Азербайджане, 2004, т.1, с.142-146; 24. Кадырова А.А., Гамилова Н.А., Мамедов М.К. и др. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.175-178; 25. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. - Экоэнергетика, 2004, N.1, с.26-29; 26. Карапулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. и др. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2002, 650 с. 27. Лабораторные методы оценки иммунного статуса. - В кн.: Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Справочник. Под ред. А.И.Карпищенко. С.-Пб.: Интермедика, 1999, т.2, с.288-298; 28. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., Кадырова А.А. и др. - Здоровье, 2004, N.10, с.75-76; 29. Мамедбеков Э.Н., Шихалиев Я.Ш., А.А.Кадырова и др. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2004, с....; 30. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахундова Д.М. - Здоровье, 2004, N.5, с.59-61; 31. Мамедов М.К., Фараджев О.Ф., Кадырова А.А. - Вирусные гепатиты (Москва), 2005, N.1, в печати; 32. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. - Мир вирусных гепатитов (Москва), 2005, N.1, с.9-10; 33. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Оруджли Р.Н., Алиев А.Ю. - В кн.: Акт. вопросы диагностики, лечения и профилактики трансфузионных вирусных инфекций. Волгоград, 2001, с.46-47; 34. Мамедов М.К., Алиев А.Ю., Кадырова А.А. и др. - Здоровье, 2004, N.3, с.37-38; 35. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.1, с.51-54; 36. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. Активность аденоzindezaminазы в иммуноцитах как биохимический показатель состояния иммунологически обусловленной резистентности. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.2, с.51-53; 37. Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Кадырова А.А. и др. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.103-106; 38. Оруджли Р.Н., Мамедов М.К., Кадырова А.А. и др. - В кн.: Мат-лы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, ч.2, с. 296-297; 39. Оруджли Р.Н., Мамедова С.М., Кадырова А.А. и др. - Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.115-117; 40. Пастер Е.У., Овод В.В., Позур В.К. Иммунология. Практикум. Киев: Вища школа, 1989; 41. Подильчак М.Д., Терлецкая Л.М., Красивский Э.З. -

Вопросы онкологии, 1990, N.7, с.870-872; 42. Рыкова М.П., Спиранде И.В., Зедгенидзе М.С.и др. - Иммунология, 1981, N.3, с.88-90; 43. Семененко Т.А., Михайлов М.И., Мамедов М.К. и др. - В кн.: Акт. вопросы физиологии и патологии человека. Баку, 1999, с.463-465; 44. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000; 45. Яриллин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999; 46. Abbas A., Lichtman A. Pober J. Cellular and molecular immunology. N.Y.: Harcourt Brace & Co., 2002; 47. Farajev O., Mamedov M., Kadyrova A. et al. - Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.138-139; 48. Jenz V., Ditrich V. - Vita Med.J., 2000, v.1, p.67-68; 49. Kadyrova A. - Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.112; 50. Yoshinori I., Nobuyuki A., Osamu K. et al. - Amer. J. Clin. Pathol., 1988, v.90, p.674-678.

SUMMARY

Methodic opportunities of detection of depression's signs of the non-specific immunomediated resistance at clinic practice and preventive medicine

A.Kadyrova

The author in the paper reviewed and summarized the main results of her own investigation dedicated to simplification of several immunologic methods for determination the functional condition of non-specific immunologically-mediated resistance and adaptation these methods for usage in low-equipped laboratories.

It was demonstrated that for this purpose at clinic practice and prophylactic examination methods of calculation of functionally active neutrophils, natural killer cells in the blood, measurement of cytotoxic activity of pooled immunocytes and quantitation of alpha-interferon in the blood serum.

Поступила 01.12.2004

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сравнительная эпидемиологическая характеристика инфекций, вызванных вирусами гепатитов у здоровых доноров крови и онкологических больных

**М. К. Мамедов, М. И. Михайлов, С. Р. Гиясбейли,
А. Э. Дадашева, С. М. Мамедова, А. А. Рагимов**

Онкологический научный центр, Медицинский центр "Euromed", г.Баку
НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалея РАМН, г.Москва

Сегодня учение о вирусных гепатитах, отличающихся глобальным распространением, обрело статус междисциплинарной области медицинской науки, последовательная и всесторонняя разработка которой осуществляется усилиями тысяч исследователей во многих странах мира, работающих не только в области вирусологии, эпидемиологии, иммунологии и клиники инфекционных болезней, но и генетики, молекулярной биологии, гематологии, ревматологии и ряде других клинических отраслей современной медицины (13). Так, за последние четверть века стало очевидным, что инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) представляют определенный интерес и с точки зрения онкологов (15).

Во-первых, установлена тесная этиопатогенетическая связь инфекций, вызванных ВГВ и ВГС с первичным гепатоцеллюлярным раком печени, остающимся одной из 10 самых распространенных злокачественных опухолей человека. Кроме того, есть основания полагать, что существует некая связь между инфекцией, вызванной ВГС и некоторыми лимфомами (22).

Во-вторых, убедительно доказано, что онкологические больные (ОБ) формируют одну из самостоятельных групп высокого риска инфицирования этими вирусами, а эти инфекции широко распространены в стационарах данного профиля (4).

В-третьих, ОБ, инфицированные ВГВ и ВГС представляют собой особый контингент больных,

Таблица 1. Средняя частота выявления специфических маркеров инфицирования ВГА, ВГВ, ВГС, ВГД, ВГЕ, ВГГ и ПТУ у доноров крови и у ОБ

Специфический маркер инфицирования	У доноров крови		У ОБ	
	n	% выявления	n	% выявления
HBsAg	1000	3,1±0,5%	1089	12,6±1,0% +
анти-HBs	1000	18,3±1,2%	1089	16,5±1,1%
анти-HBc	1000	8,2±0,9%	1089	15,0±1,1% +
HBeAg	31*	3,2±3,2%	137*	10,9±2,7% +
IgM-анти-HBc	31*	6,5±4,4%	137*	14,6±3,0% +
анти-ВГД	31*	-	137*	3,6±1,6%
анти-ВГС	1000	6,0±0,8%	1089	16,3±1,1% +
анти-ВГС+HBsAg	1000	0,8±0,3%	1089	2,6±0,5% +
IgM-анти-ВГС	60**	5,0±2,8%	177**	15,8±2,7% +
анти-ВГГ	134	6,0±2,1%	127	13,4±3,0% +
ДНК TVV	100	19,0±3,9%	86	15,1±3,9%
анти-ВГА	592	97,0±0,7%	270	98,9±0,6%
анти-ВГЕ	592	3,9±0,8%	270	4,1±1,2%

n - число обследованных

* - число HBsAg-позитивных сывороток

** - число сывороток, содержащих анти-ВГС

+ - разница достоверна в интервале p<0,05

Таблица 2. Средняя частота выявления специфических маркеров инфицирования ВГВ, ВГС и ВГД у больных СЗО и ЛФ

Специфический маркер инфицирования	Средняя частота выявления маркеров у больных	
	СЗО (n=795)	ЛФ (294)
HBsAg	9,4±1,0%	21,1±2,4% +
анти-HBs	17,4±1,3%	14,3±2,0%
анти-HBс	11,9±1,1%	23,1±2,5% +
HBeAg *	8,0±3,1%	14,5±4,5%
IgM-анти-HBс *	10,7±3,6%	19,4±5,0%
анти-ВГД *	2,7±1,9%	4,8±2,7%
анти-ВГС	13,8±1,2%	22,8±2,4% +
анти-ВГС+HBsAg	1,9±0,5%	4,4±1,2%
IgM-анти-ВГС **	11,8±3,1%	22,4±5,1%
анти-ВГГ ***	10,8±3,2%	20,6±6,9%

* - число HBsAg-позитивных сывороток

** - число сывороток, содержащих анти-ВГС

*** - больных СЗО (93) и больные ЛФ (34)

+ - разница достоверна в интервале $p < 0,05$

у которых не только особенности распространения, но и клиническая картина, характер течения, подходы к диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов отличаются определенным своеобразием (21).

И, наконец, в-четвертых, за минувшие 15 лет выяснилось, что эти инфекции, протекая у ОБ, выступают в качестве одной из ведущих причин развития у них субклинически протекающих дисфункций печени (1) и не только могут ограничивать возможности проведения адекватной противоопухолевой терапии (2, 23), но и способны оказывать неблагоприятное влияние на течение и, даже, прогноз, по крайней мере, некоторых из этих заболеваний (7, 10, 11, 16).

Необходимо отметить, что многие аспекты эпидемиологии инфекций, вызванной ВГВ и, в меньшей степени, ВГС среди контингентов ОБ уже известны (4, 21, 22). Вместе с тем, ряд имеющих научно-практическое значение вопросов, относящихся к данной проблеме, до настоящего времени все еще не исследован.

Это побудило нас обобщить основные результаты ранее проведенных нами серологических исследований, посвященных определению широты и особенности распространения трансфузионных вирусных гепатитов и выяснению некоторых особенностей течения этих инфекций у ОБ и представить их в настоящем сообщении. Поскольку фрагменты этих исследований были опубликованы в работах, представленных в списке литературы (3, 6, 14, 17, 19, 20), в данном сообщении мы отказались от детального описания использованных нами диагностических методов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Как известно, широта распространения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС среди ОБ колеблется, будучи непосредственно

зависимой от эпидемиологических особенностей регионов, на территории, где эти больные живут и где проводятся исследования.

Учитывая, что нам предстояло оценить степень распространения указанных инфекций среди больных, постоянно проживающих в Азербайджане, нам, в первую очередь, предстояло определить широту их распространения среди здравого взрослого населения нашей страны и, в частности, частоту выявления серологических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС среди безвозмездных доноров крови, являющихся представительной группой населения в возрасте 16-60 лет.

Аналогичные исследования в Азербайджане проводились и ранее (8, 18). Однако, они были осуществлены более 10 лет назад (12), а их результаты отражали ситуацию того периода, в то время как эпидемиологическая ситуация в отношении вирусных гепатитов изменяется достаточно быстро (15). Кроме того, эти исследования были проведены с помощью тест-систем иммуноферментного метода, изготовленных на основе поликлональных антител и, с современной точки зрения, не являющимися достаточно специфичными и чувствительными.

Исходя из этих соображений мы осуществили целенаправленный сбор и последующее комплексное серологическое исследование сывороток крови 1000 безвозмездных доноров и 1089 сывороток крови ОБ, находившихся в клинических отделениях Онкологического научного центра (ОНЦ). Учитывая данные литературы о том, что больные солидными злокачественными опухолями (СЗО) и больные лимфомами (ЛФ) отличаются по частоте выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС, в группу ОБ были включены 795 больных СЗО и 294 больных ЛФ.

Все серологические исследования для выявления у них специфических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg, HBeAg, анти-HBs, анти-HBс и IgG-анти-HBс), вирусом гепатита D (анти-ВГД) и ВГС (анти-ВГС и IgM-анти-ВГС) были выполнены с помощью иммуноферментного метода (ИФМ) (5). Для этого были использованы соответствующие коммерческие наборы диагностических реагентов: DRG (США) и "Диагностические системы" (Н.-Новгород, РФ).

Исследование на присутствие антител к вирусу гепатита G (анти-ВГГ) были подтверждены сыворотки крови 134 доноров крови и 127 ОБ (у 93 были СЗО, а у 34 - ЛФ). Эти исследования были проведены с помощью тест-системы ИФМ на основе пептидов, копирующих антигенные детерминанты зоны E2 ВГГ (НПК "Препарат", СПб., РФ) (19).

Кроме того, располагая коммерческими наборами реагентов для выявления антител к вирусам гепатитов A (анти-ВГА) и E (анти-ВГЕ), мы осуществили исследование сывороток крови 592 доноров крови в возрасте 18-60 лет и 270 ОБ в возрасте 43-77 лет (24).

И, наконец, 100 сывороток крови доноров и 86 больных ЛФ были исследованы с помощью полимеразной цепной реакции с использованием адекватных праймеров для выявления в них ДНК ТТВ (25).

Часть отмеченных выше исследований проводилась в ОНЦ и медицинском центре "Euromed" в

г.Баку, а другая часть - в НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалея РАМН в г.Москве.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Основные результаты представлены в виде цифровых показателей на таблицах 1 и 2.

Сравнивая показатели, представленные на таблице 1 можно видеть, что частота выявления основных серологических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg), ВГС (анти-ВГС) и ВГГ (анти-ВГГ) в 4, 2,5 и 2 раза, соответственно, выше таковых у здоровых лиц. Более того, частота случаев одновременного выявления HBsAg и анти-ВГС у ОБ более, чем в 3 раза превосходила таковую у здоровых лиц. Это вновь подтвердило обоснованность мнения о том, что ОБ относятся к группе, отличающейся высоким риском инфицирования этими вирусами.

Учитывая, что частота выявления IgM-анти-НВс у ОБ более, чем в 2 раза превосходила ее у здоровых, можно было полагать, что репликативная "свежая" инфекция, вызванная ВГВ у ОБ отмечалась чаще, чем у здоровых лиц. Это же косвенно подтверждалось более частым выявлением у ОБ и НВeAg.

Частота выявления инфекции, вызванной мутантным вариантом ВГВ (дефектным по экспрессии НВcAg), идентифицируемой по отсутствию анти-НВс в HBs-антителенпозитивных сыворотках, у ОБ была выявлена у 3,2% инфицированных ВГВ здоровых лиц и у 4,4% инфицированных этим же вирусом ОБ (9).

Наличие в крови ОБ анти-ВГД и их отсутствие в крови у здоровых лиц мы объясняли тем, что в последнем случае число обследованных HBsAg-позитивных сывороток было недостаточным, поскольку известно, что ВГД обычно выявляется в 3-5% таких сывороток (12).

Тот факт, что у серопозитивных в отношении ВГС сыворотках крови ОБ IgM-анти-ВГС выявлялись более, чем в 3 раза чаще, нежели у здоровых лиц, свидетельствовал о более частом инфицировании ОБ и развитии к ним репликативной инфекции.

Здесь же необходимо подчеркнуть, что частота выявления специфических маркеров инфицирования ТТВ (ДНК), а также вирусами энтерально передающихся гепатитов (анти-ВГА и анти-ВГЕ) у ОБ не имела статистически устойчивого отличия от аналогичных показателей у здоровых лиц. Это косвенно указывало на то, что инфекции, вызванные указанными вирусами не имеют какой-либо "привязанности" к онкологическим заболеваниям.

И, наконец, сопоставление результатов серологического обследования HBsAg-позитивных и серонегативных в отношении ВГС сывороток с результатами определения в них активности аланин-аминотрансферазы позволило установить соотношение частот развития суб-

клинических и инаппарантных форм этих инфекций. Оказалось, что из 109 ОБ инфицированных только ВГВ (анти-ВГС в крови отсутствовали) инфекция сопровождалась гиперферментзией в 45,9% случаев (в 43,3% - у больных СЗО и в 48,9% - у больных ЛФ), а в остальных случаях протекала в форме "здорового" вирусоносительства. Среди 149 ОБ, инфицированных только ВГС (HBsAg не найден) в 57,7% случаях инфекция протекала в форме субклинического тирпида текущего гепатита с повышением активности АЛАТ, а в 42,3% случаев протекала латентно. Из 28 ОБ, у которых были обнаружены и HBsAg и анти-ВГС в 82,1% случаев было выявлено повышение активности АЛАТ и лишь в 17,9% случаев активность этого фермента оставалась нормальной.

Ознакомившись с цифровыми показателями, представленными в таблице 2 можно видеть, что результаты серологического обследования больных СЗО и ЛФ имели определенные различия. В частности, у больных ЛФ достоверно чаще выявлялись HBsAg, анти-НВс и анти-ВГС.

При этом, судя по результатам выявления различных маркеров инфекции, вызванные ВГВ и ВГС протекали в репликативной форме чаще у больных ЛФ, у которых кроме того, "свежее" инфицирование происходило ощутимо чаще, чем у больных СЗО.

Мы, как и ряд других исследователей, обратили внимание, что по мере увеличения клинической стадии онкологических заболеваний отмечалось частоты выявления HBsAg, на фоне малоизменяющейся частоты выявления IgM-анти-НВс. Аналогичная закономерность выявилась и в отношении частоты выявления анти-ВГС, которая с увеличением стадии заболевания повышалась. Обе указанные закономерности были более выражены у больных ЛФ. Эти факты косвенно указывали на то, что по мере возрастания клинической стадии как СЗО, так и ЛФ отмечалось увеличение частоты случаев течения этих инфекций в хронических репликативных формах и снижение частоты их течения в острых формах.

Таким образом, приведенные выше результаты серологического обследования ОБ позволили подтвердить тот факт, что инфекции, вызванные возбудителями трансфузионных вирусных гепатитов (В, С и Г) среди ОБ распространены значительно шире, нежели у здорового населения нашей страны. При этом, показатели инфицированности среди больных ЛФ были действительно существенно выше, чем у больных СЗО, что указывало на более высокий уровень риска инфицирования этими вирусами именно у больных ЛФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Джадаров Р.Д. Субклинические гепатопатии у онкологических больных: этиопатогенез и клиничес-

кое значение. - В кн.: Мат-лы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, ч.1, с. 394; 2. Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Горбунова В.А. Влияние субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С на проявления побочных эффектов химиотерапии при лечении рака желудка. - В кн.: Тез-сы докл. 4-й Российской научно-практ. конференции: Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 2001, с.80-81; 3. Горбунова В.А., Гиясбейли С.Р., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Частота выявления HBsAg у больных раком молочной железы, легкого и желудка. - Мир вирусных гепатитов, 2004, N.3, с.10-11; 4. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у онкологических больных. - Биомедицина, 2004, N.1, с.10-17; 5. Дадашева А.Э., Мамедова С.М. Методы лабораторной диагностики инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С и тактика их применения. - Здоровье (Баку), 2003, N.7, с.60-63; 6. Дадашева А.Э., Алиев А.Ю., Кадырова А.А. и др. Специфические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С и некоторые показатели иммунного статуса у больных лимфомами. - Биомедицина, 2003, N.4, с.36-37; 7. Дадашева А.Э., Оруджли Р.Н., Мамедов М.К., Михайлов М.И. Влияние субклинической инфекции, обусловленной вирусом гепатита С на результаты лечения болезни Ходжкина. - В кн.: Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тез. докл. 4-й Российской научно-практ. конференции. М., 2001, с.102; 8. Керимов А.А. Вирусные гепатиты в Азербайджане: аспекты изучения и перспективы борьбы. - Биомедицина, 2003, N.2, с.3-8; 9. Керимов А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. и др. Инфекция, обусловленная мутантным вариантом вируса гепатита В у взрослых и детей, живущих в г.Баку. - В кн.: Акт. проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 1998, с.29; 10. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. - Мир вирусных гепатитов, 2000, N.5, с.3-5; 11. Мамедов М.К., Михайлов М.К. Носительство поверхностного антигена вируса гепатита В как один из неблагоприятных прогностических факторов при раке молочной железы. - Вопр. вирусологии, 1992, N.1, с.71; 12. Мамедов М.К., Саилов М.Д. Вирусные гепатиты. Под ред. М.И. Михайлова. Баку: Билик, 1993, 208 с.; 13. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медико-социального значения. - Биомедицина, 2004, N.3, с.11-18; 14. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Оруджли Р.Н. и др. Маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных онкологическими заболеваниями. - В кн.: Достижения медицинской науки и практического здравоохранения Азербайджана. Баку, 2000, с. 319-321; 15. Михайлов М.И. Вирусные гепатиты - современные проблемы изучения. - Биомедицина, 2004, N.4, с.3-9; 16. Михайлов М.И., Оруджев Э.М., Дадашева А.Э. Влияние субклинической инфекции, обусловленной вирусом гепатита С на результаты лечения болезни Ходжкина. - В кн.: Мат-лы 2-го конгр. онкологов закавказских государств. Баку, 2001, с.125; 17. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова С.М. Серологи-

ческие маркеры инфицирования вирусами гепатитов А, В, С, D, E и G у здорового взрослого населения г.Баку. - Здоровье, 2004, N.9, с.70-73; 18. Мамедов М.К., Оруджли Р.Н., Рагимов А.А. и др. Серологические маркеры инфекций, вызванных вирусами гепатитов В, С и G у доноров крови в Г.Баку. - В кн.: Гепатиты В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тез. докл. 4-й Российской научно-практ. конференции. М., 2001, с.216; 19. Михайлов М.И., Гиясбейли С.Р., Рагимов А.А., Дадашева А.Э. Антитела к вирусу гепатита G среди доноров крови и онкологических больных. - В кн.: Мат-лы 2-го конгр. онкологов закавказских государств. Баку, 2001, с.126; 20. Рагимов А.А., Гиясбейли С.Р., А.Э.Дадашева, Мамедова С.М. Распространенность инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С среди онкологических больных. - Здоровье, 2003, N.1, с.37-39; 21. Рейзис А.Р., Нурумхаметова Е.А. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями. - В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001, с.539-552; 22. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков Ф.В. и др. Вирусные инфекции у онкологических больных. - В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И.Давыдова. М.: ООО РЛС-2004, 2004, с.888-894; 23. Dadasheva A., Giyasbeily S., Mamedov M., Semenenko T. Depression of the natural antitumor resistance in patients with chronic hepatitis B viral infection. - In: Immunology and liver. Falk Symp.N.114. Basel, 1999, p.115; 24. Gaibov N., Rahimov A., Mamedov M. Antibodies to hepatitis viruses A and E among adult inhabitants of Baku. - Azerb. J. oncology, 2001, N.1, p.53; 25. Mamedova S., Rahimov A., Mikhailov M., Dadasheva A. Serologic and molecular markers of infections caused by hepatitis B, C, G viruses and TTV among lymphoma patients. - Ibid., 2003. N.2, p.121-122.

SUMMARY

Comparative epidemiologic characteristics of infections caused hepatitis viruses at healthy blood donors and oncologic patients

M.Mamedov, M.Mikhailov, S.Giyasbely,
A.Dadasheva, S.Mamedova, A.Rahimov

The authors presented summarized data obtained during their own serologic and molecular examinations of the blood serums of 1826 healthy persons and 1572 patients with solid malignant tumors and lymphomas for detection specific markers of viral hepatitis A, B, C, D, E, G and TTV infection. They demonstrated main epidemiologic peculiarities of these infections among above mentioned groups peoples.

Поступила 17.11.2004

Хеликобактериоз как самостоятельное желудочно-кишечное заболевание и специфичность его клинических проявлений

М. Г. Алиев

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Исследования последних лет убеждают, что хеликобактериоз одно из наиболее распространенных заболеваний населения мира, а в развивающихся странах, к которым относится и наша республика, инфицированность им достигает 80-90%. При этом такие распространенные и значимые в социально-экономическом отношении заболевания, как гастриты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и другие желудочно-кишечные патологии, в более 80% случаев ассоциированы с возбудителем хеликобактериоза - *Helicobacter pylori*. Поэтому клинические проявления хеликобактериоза в основном изучались на фоне этих заболеваний, а введение в комплексную их терапию антихеликобактериозных средств приобретает обязательный характер (7, 4, 10, 9).

Однако хеликобактериоз многократно перекрывает желудочно-кишечную патологию и у многих инфицированных протекает самостоятельно. В связи с этим высказываются предположения, что часто выявляемый среди населения "диспептический синдром неясной этиологии" (3) среди лиц без какой-либо желудочно-кишечной патологии как раз обуславливается хеликобактериозом (6, 11, 2). Поэтому предлагается проводить лечение хеликобактериоза, что не только приведет к излечению диспептического синдрома, но и будет способствовать профилактике желудочно-кишечной патологии, учитывая высокую степень ее ассоциированности с *H.pylori* (5, 8, 12). В связи с этим выявление специфичной симптоматики хеликобактериоза, протекающего в самостоятельной форме, и обоснование на этой основе необходимости его лечения признается актуальной задачей гастроэнтерологии (3, 11), что и явилось предметом наших исследований, результаты которых изложены в настоящем сообщении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Диагностирование хеликобактериоза проводили при помощи иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Bio-Rad Gap IgG (США) и Immuncomb *H.pylori* IgG (Израиль). В общей сложности в г. Баку и ряде районов серологическое обследование провели среди 1786 человек, отобранных методом случайной выборки и не имеющих в анамнезе желу-

до-кишечной патологии (гастрит, язвы желудка и 12-перстной кишки и прочие заболевания). Взятие проб крови и постановку ИФА проводили по общепринятым стандартным методам (1). У всех серологически обследованных проводили тщательные запросы на наличие текущей клинической симптоматики. Их частоту и характер способы определяли среди 933 серопозитивных и 853 серонегативных лиц. При статистической обработке результатов использовали критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Параллельное проведение в разных регионах республики серологического и проспективного (анкетирование) обследования 1786 человек позволило выявить как уровень инфицированности, так и разнообразную их симптоматику. Согласно собранному анамнезу, жалобы отдельных обследованных столь многообразны, что полная их регистрация, и тем более обработка и анализ, был трудно осуществим. Поэтому мы сгруппировали их согласно принятой клинической симптоматики. Сопоставление выделенной симптоматики проводили между серопозитивными и серонегативными на хеликобактериоз лицами (табл. 1).

Перечисленная в таблице симптоматика была присуща обеим группам обследованных, причем у многих из них присутствовали одновременно два и более симптомов. Но при этом симптоматика явно преобладала среди серопозитивных, нежели среди серонегативных лиц - соответственно $94,7 \pm 0,7$ и $48,4 \pm 1,7\%$ ($t=25,16$; $p<0,001$). Обращает внимание то обстоятельство, что спектр выявленной симптоматики намного шире, чем обычно представлена традиционная симптоматика диспептического синдрома. Среди серонегативных лиц представительство симптомов невелико и их частоты варьируют в пределах от $4,8 \pm 0,7$ до $27,7 \pm 1,5\%$ ($t=13,80$; $p<0,001$). Среди серопозитивных же лиц ситуация несколько иная и всю симптоматику по уровню представительства можно разделить на 3 группы.

Симптомы, представительство которых обычно не превышает 30%, обычно являются проявлениями физиологических, возрастных, поведенческих, половых и прочих сдвигов в организме, носят кратковременный, слабо выраженный ха-

Таблица 1. Номенклатура жалоб серологических обследованных на *H.pylori*

Симптоматика	Частота симптоматики, %		Достоверность разницы	
	Серопозитивные, n=933	Серонегативные, n=853	t	p
Эпигастральные боли	72,0±1,3	16,9±1,3	29,45	<0,001
Тошнота	86,4±1,1	27,7±1,5	31,56	<0,001
Рвота	44,7±1,6	7,9±0,9	20,00	<0,001
Одышка	61,2±1,6	22,0±1,4	18,40	<0,001
Зловоние изо рта	74,4±1,4	26,4±1,5	23,41	<0,001
Метеоризм	88,7±1,0	27,0±1,5	34,28	<0,001
Запоры	55,3±1,6	22,6±1,4	15,35	<0,001
Диареи	13,0±1,1	17,2±1,3	2,47	<0,05
Головные боли	28,8±1,5	7,7±0,9	12,06	<0,001
Плохой аппетит	86,9±1,1	16,2±1,3	41,59	<0,001
Кожный зуд	26,7±1,4	7,3±0,9	11,69	<0,001
Плохой сон	20,0±1,3	8,7±1,0	6,89	<0,001
Нервозность	89,5±1,0	13,2±1,2	48,91	<0,001
Похудание	35,7±1,6	18,5±1,3	8,92	<0,001
Депрессия	8,8±0,9	4,8±0,7	3,51	<0,001
Утомляемость	43,1±1,6	9,3±1,0	17,88	<0,001
Всего:	94,7±0,7	48,4±1,7	25,16	<0,001

Примечание: сумма симптомов больше числа серопозитивных и серонегативных лиц из-за наличия у них одновременно двух и более симптомов

рактер и не отражают наличие патологического процесса в организме (3). Среди серопозитивных такими оказались 5 симптомов (1-я группа) - диарея, головные боли, кожный зуд, плохой сон и депрессия, их представительство варьирует от 8,8±0,9 до 28,8±1,5% ($t=8,70$; $p<0,001$). В общей сложности отмеченные симптомы были выявлены у 164 из 933 серопозитивных лиц (17,6±1,3%), примерно на таком же уровне они встречаются и среди серопозитивных лиц и поэтому не могут служить маркерами клинического проявления хеликобактериоза.

Представительство симптомов в пределах 30-70% считаются клинически и диагностически малозначимыми, а лечебные меры при их наличии проводятся по основательным показаниям (3). У 302 из 933 серопозитивных (32,4±1,5%; $t=7,47$; $p<0,001$) были выявлены 5 симптомов подобного представительства (2-я группа) - рвота, одышка, запоры, похудание и утомляемость, представительство которых варьирует от 35,7±1,6 до 61,2±1,6% ($t=11,28$; $p<0,001$). Хотя их частота намного превышает частоту аналогичной симптоматики среди серонегативных лиц, но и

они не могут служить убедительными маркерами клинических проявлений хеликобактериоза.

Такими маркерами могут служить следующие 6 симптомов, выявленные у 418 из 933 серопозитивных лиц (44,8±1,6%; $t=5,66$; $p<0,001$): эпигастральные боли, тошнота, зловоние изо рта, плохой аппетит, нервозность и метеоризм (3-я группа), их представительство варьирует от 72,0±1,3 до 89,5±1,0% ($t=10,06$; $p<0,001$). В пользу этого свидетельствует то, что подобная доминирующая симптоматика считается клиническим и диагностическим проявлением патологического процесса в организме и обуславливает необходимость проведения соответствующих лечебных мер (3). Как видно, инфицированность населения хеликобактериозом достигает высоких значений, но во многих случаях данная инфекция протекает самостоятельно, без общезвестных нозоформ желудочно-кишечной патологии, и часто с клиническими проявлениями. Одновременно с этим следует отметить, что у 49 из 933 серопозитивных лиц какая-либо симптоматика отсутствовала (5,3±0,7%; $p<0,001$), т.е. хеликобактериозу присущее и бессимптомное течение.

Таблица 2. Характер разных групп симптомов среди серопозитивных на хеликобактериоз лиц

Характер симптоматики	Группы симптомов, %		
	1-я группа n=164	2-я группа n=302	3-я группа n=418
Постоянная	2,4±1,2	8,9±1,5	25,1±2,1
Постоянная с ослаблениями	8,5±2,2	18,5±2,2	43,3±2,4
Прерывистая	23,2±3,3	42,4±2,8	18,9±1,9
Редко усиливающаяся	42,1±3,9	21,5±2,4	9,1±1,4
Редкая	23,8±3,3	8,6±1,6	3,6±0,9

Степень выраженности выделенных групп симптомов среди серопозитивных лиц также была неодинаковой, как и их представительство, что подтверждает их приуроченность к хеликобактериозу (табл. 2).

Симптоматика, выделенная в доминирующую и поэтому в клинико-диагностическом отношении наиболее значимая (3-я группа), в основном проявляется постоянно - $25,1 \pm 2,1\%$ или постоянно с периодами ослаблениями - $43,3 \pm 2,4\%$ ($-=5,71$; $p < 0,001$). Намного меньше в этой группе симптоматика, носящая прерывистый характер - $18,9 \pm 1,9\%$ ($--=2,19$; $p > 0,05$). Еще меньше представительство редко усиливающейся симптоматики - $9,1 \pm 1,4\%$ ($--=4,15$; $p < 0,05$), а представительство редко проявляющейся симптоматики составляет всего $3,6 \pm 0,9\%$ ($--=3,31$; $p < 0,01$). Т.е. симптомы, отражающие специфику клинических проявлений хеликобактериоза в той или иной степени постоянно присутствуют в анамнезе серопозитивных лиц. Однако, выраженность их не вызывает у них серьезных беспокойств и не активизирует их обращаемость за медицинской помощью. В случаях же обращаемости чаще всего выставляется диагноз гастрита, дисбактериозов, кишечных паразитозов и прочих патологий, а проводимое относительно их лечение приводит к кратковременному ослаблению симптоматики.

Полученные результаты можно оценить двояко. Во-первых, такие симптомы, как эпигастральные боли, тошнота, зловоние изо рта, плохой аппетит, метеоризм и нервозность, следует признать специфичным клиническим проявлением хеликобактериоза, они в той или иной степени носят постоянный характер. Учитывая сложность диагностирования хеликобактериоза, данную симптоматику можно использовать в качестве маркеров первичного скрининга инфекции. Во-вторых, отношение к хеликобактериозу, как к самостоятельной патологической нозологии, должно быть адекватным. В связи с этим своевременное диагностирование и лечение инфицированных не только важно относительно улучшения качества жизни населения, но и будет служить профилактике таких тяжелых желудочно-кишечных патологий, как гастрит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, учитывая, что *H.pylori* признан этиологическим фактором их развития.

ЛИТЕРАТУРА

- Жебрун А.Б., Александрова В.А., Гончарова Л.А., Ткаченко Е.И. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией. Санкт-Петербург, 2002, 44 с.;
- Ивашин В.Т., Метро Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. - М., 1999, 255 с.;
- Мак-Нелли П. Секреты гастроэнтерологии. - М., 2001, 486 с.;
- Осадчук М.А., Усик С.Ф., Кулиджанов А.Ю. Заболевания, ассоциированные с хеликобактерной инфекцией. - Самара, 2002, 246 с.;
- Пакарес-Гарсия Х. Геликобактерный гастрит с диспепсией или без диспепсии: морфологическая или клиническая единица? - Рос. журн. гастроэнтерол., 2002, N.6, с.76-81;
- Поташов А.В., Морозов В.П., Савранский В.М., Арутюнян А.А. Хеликобактериоз в хирургической гастроэнтерологии. - Санкт-Петербург, 1999, 143 с.;
- Ценева Г.Я., Рухлида Н.В., Назаров В.Е, и др. Патогенез, диагностика и лечение инфекции, обусловленной *Helicobacter pylori*. - Санкт-Петербург, 2003, 96 с.;
- Штыганова О.В., Цуканов В.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии. - Рос. журн. гастроэнтерол., 2004, N.1, с.33-36;
- Cohen H., Laine L. Endoscopic methods diagnosis of *Helicobacter pylori*. - Aliment. Parmacol. Ther., 2004, v.11, N.1, p.3-9;
- Lindholm C., Quiding-Jarbrink M., Lonroth H. et al. Local cytokine response in *Helicobacter pylori* - infected subjects - Infect.Immun., 1998, v.66, N.12, p.5964-5971;
- Maratka Z. *Helicobacter pylori* and new concept in gastroduodenal diseases. - Prague, 2004, p. 217;
- Rathone B., Heathley R. *Helicobacter pylori* and Gastrointestinal Disease. - Boston, 1999, p.371.

SUMMARY

Helicobacterioz as independent gastrointestinal disease and peculiarity by its clinical evidences
M.Aliyev

Nomenclature character by symptomatic by helicobacterioz have been studied in 1786 people on the base by sulfur and prospective examination.

*The obtained results may be estimated in two ways. The 1-st, such symptoms as epigastric pains, nausea, oral stink, bad appetite, nervousness are the clinical evidence of helicobacterioz, they have regular character. Taking into account the difficulty by the helicobacter diagnosing this symptomatic may be used as the sign of the first screening infection. Secondary, the relation to helicobacterioz, as to independent pathologic nozology must be adequate. So diagnosing and treatment of the infected people in time is important not only for improving the life of population, but also it will serve for the severe gastro-intestinal pathologies such as gastritis, stomach and duodenal ulcers, taking into consideration that *H.pylori* is acknowledged as etiological factor of its development.*

Поступила 19.11.2004

Сравнительно-гистохимический анализ секреторной функции слюнных желез крыс при внутрибрюшинном введении циклофосфана с пероральным применением витамина Е

Г. Э. Керимова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Согласно отдельным исследованиям, систематическое применение различных противоопухолевых препаратов, особенно - цитостатиков с побочными токсическими эффектами, вызывают также стоматиты (гингивиты и мукозиты). Есть сведения о возможном патогенном воздействии цитостатиков на состояние крупных слюнных желез, в первую очередь - околоушных (ОСЖ) и подчелюстных (ПСЖ), что связывают с возможной элиминацией метаболитов указанных препаратов также слюной (3, 6, 7). Вместе с тем, недостаточная изученность данного вопроса требует соответствующего уточнения. С другой стороны, не рассмотрено возможное защитное влияние одного из широко применяемых антиоксидантов и мембрано-протекторов - витамина "Е" на крупные слюнные железы в условиях применения циклофосфана.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Учитывая отмеченное, целью настоящего исследования явился сравнительный гистохимический анализ функциональной (секреторной) активности околоушных (ОСЖ) и подчелюстных (ПСЖ) слюнных желез у крыс при внутрибрюшинном введении циклофосфана изолированно и в сочетании с пероральным применением витамина Е.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперименты выполнялись на половозрелых белых беспородных крысах-самцах весом 200-220 гр. Животные были разделены на четыре группы 1) "интактные" (10 крыс) - без медикаментозного воздействия; для оценки состояния "интактных" желез; 2) контрольная

группа "плацебо" (10) - внутрибрюшинно вводилась дистиллированная вода для инъекций (по 0,12 мл; соответственно объему физиологического раствора - среды для циклофосфана); 3) группа "циклофосфана" (30 животных) - в течении 5 суток ежедневно внутрибрюшинно вводился циклофосфан в физиологическом растворе NaCl из расчета 6,0 мг сухого препарата на каждое животное (по 30,0 мг/кг); суммарная доза составляла 150 мг/кг; 4) группа "циклофосфан + витамин Е" (30 животных) - одновременно с внутрибрюшинным введением циклофосфана, но в течении 21 суток подряд повторяющим крысам ежедневно однократно (?) "регистр" вводился витамин "Е" в дозе 200мг на 1кг. Животные умерщвлялись под эфирным наркозом декапитацией на 5, 8, 11, 14 и 21 сутки введения циклофосфана. Крупные слюнные железы извлекались единым блоком с окружающими структурами, после чего каждая из них разделялась на 2 фрагмента. Первый из них фиксировался в растворе 10,0% нейтрального формалина, а второй - замораживался на твердой углекислоте ("сухом льду"). Для обзорно-гистологической оценки микротомные срезы (5,0-7,0 мкм) из парафиновых блоков окрашивались гематоксилином-эозином, метиловым синим-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Секреторная активность желез изучалась на микротомных и криостатных срезах гистохимически с помощью забуференного 0,05% раствора тионина по И.А. Гасанову и окрашиванием альциановым синим по Стидмэну (2, 4). Все гистохимические реакции выполнялись с обязательной постановкой контрольной пробы инкубацией срезов без субстрата или их предварительной обработкой расщепляющим ферментом (4).

Таблица 1. Гистохимическая характеристика серозной секреторной активности околоушной слюнной железы у крыс в динамике эксперимента (в балах; $X \pm S_x$)

Группы животных	Общее количество животных	Сутки опытов				
		5	8	11	14	21
Интакт	12	3,0±0,3	3,0±0,3	3,0±0,3	3,0±0,3	3,0±0,3
Плацебо	12	3,2±0,3	3,1±0,3	3,1±0,3	3,0±0,3	2,9±0,3
Циклофосфан	30	1,5±0,12	1,7±0,13	2,0±0,17	2,4±0,19	2,6±0,23
Циклофосфан+витамин Е	30	1,8±0,14*	2,3±0,16**	2,6±0,23*	2,7±0,24	2,8±0,25

Примечание: * - разница между соответствующими показателями 3 и 4-й строк (циклофосфан; циклофосфан + витамин «Е») статистически достоверна; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Таблица 2. Гистохимическая характеристика серозно-муцинозной секреторной активности поднижнечелюстной слюнной железы у крыс в динамике эксперимента (в баллах; $\bar{X} \pm S_x$)

Группы животных	Общее количество животных	Сутки опытов				
		5	8	11	14	21
Интакт	12	3,0±0,3	3,0±0,3	3,0±0,3	3,0±0,3	3,0±0,3
Плацебо	12	3,2±0,3	3,1±0,3	3,0±0,3	3,0±0,3	2,9±0,3
Циклофосфан	30	1,4±0,12	1,6±0,13	1,9±0,17	2,1±0,19	2,6±0,23
Циклофосфан+витамин Е	30	1,8±0,14**	2,3±0,16**	2,6±0,23**	2,7±0,21*	2,8±0,28

Примечание: * - разница между соответствующими показателями 3 и 4-й строк (циклофосфан; циклофосфан + витамин «Е») статистически достоверна; ** - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Состояние ОСЖ и ПСЖ изучалось также морфометрически. С помощью стандартной окулярной сетки-вставки (ЛОМО, Санкт-Петербург) определялись удельные площади паренхимы и стромы каждой железы (% от общей площади среза). Секреторная активность желез оценивалась визуально-полуколичественно по 4-балльной шкале: 0,0 - "отсутствие"; 1,0 - низкое; 2,0 - "умеренное", 3,0 - "высокое" и 4,0 - "очень высокое" содержание позитивно-окрашенного продукта (1, 2, 4, 5). Числовые данные обрабатывались методами статистики для параметрических и непараметрических критериев при уровне доверительной вероятности $P = 0,95$ (1, 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Установлено, у "интактных" крыс и животных, получавших инъекции "плацебо", обе слюнные железы характеризуются структурными и гистохимическими изменениями, укладывающимися в их модуляторные физиологические колебания. Так, ОСЖ у них обладает серозными, а ПСЖ - серозными и смешанными серозно-муцинозными секреторными отделами. Секреторная активность обеих желез высокая (около 3,0 б.; табл. 1, 2.). Обе железы характеризуются слабо-дольчатым микроскопическим строением с нежными прослойками стромы. Удельная площадь паренхимы - примерно 90,0%, а стромальных прослоек - около 10,0% (табл. 3, 4).

Пятикратное внутрибрюшинное введение циклофосфана без витамина Е вызывает выраженные изменения микроскопического стро-

ения и секреторной активности ОСЖ и ПСЖ у подопытных крыс. Так, наблюдаемая на 5 сутки эксперимента диффузная паренхиматозная зернистая дистрофия прогрессирует и к 11 суткам завершается некробиозом и даже некрозом отдельных микродолек обеих желез. Поддается выработка как серозного, так и серозно-муцинозного секрета, что наиболее заметно на 5, 11 и 14 сутки эксперимента (табл. 1, 2). Параллельно нарастают темпы фиброзного замещения некротизированных участков паренхимы желез, вследствие чего к 21 суткам эксперимента удельная площадь стромы увеличивается в несколько раз по сравнению с "интактными" животными (табл. 3, 4).

Несколько иная картина наблюдается при сочетанном применении циклофосфана и витамина Е. Так, в отличие от крыс, получавших только инъекции циклофосфана, непрерывное первоначальное применение витамина Е в течении 21 суток эксперимента в значительной степени стабилизирует секреторную активность обеих желез, препятствует повреждению их паренхимы и последующему фиброзированию (табл. 1-4).

Гистологическая и гистохимическая картина ОСЖ и ПСЖ у "интактных" белых лабораторных крыс указывает на асинхронно-дискретное функционирование их различных сегментов, что проявляется чередованием активно-секретирующих (2,0-4,0 б.) и "покоящихся" долек в составе обеих желез. Незначительное повышение на 5

Таблица 3. Динамика изменений удельной площади паренхимы и стромы околоушной слюнной железы у крыс в динамике эксперимента (в %; $\bar{X} \pm S_x$)

Морфометрические показатели ОСЖ	Дни наблюдений	Серии эксперимента			
		Интакт	Плацебо	Циклофосфан	Циклофосфан + витамин «Е»
Удельная площадь паренхимы	5	N=2 89,6±4,8	N=2 91,0±4,9	N=6 84,0±5,6	N=6 87,3±6,4
	21	N=2 89,0±5,0	N=2 88,1±4,1	N=6 72,0±4,5	N=6 84,5±4,4*
Удельная площадь стромы	5	N=2 11,4±1,3	N=2 9,0±1,0	N=6 16,0±1,7	N=6 12,7±1,4
	21	N=2 11,0±1,4	N=2 11,9±1,1	N=6 28,0±3,0	N=6 15,5±1,5*

Примечание: N - количество животных; * - разница между соответствующими показателями «циклофосфана» и «циклофосфана + витамина «Е» на 21 сутки эксперимента статистически достоверна

Таблица 4. Динамика изменений удельной площади паренхимы и стромы подчелюстной слюнной железы у крыс в динамике эксперимента (в %; $X \pm Sx$)

Морфометрические показатели ОСЖ	Дни наблюдений	Серии эксперимента			
		Интакт	Плацебо	Циклофосфан	Циклофосфан + витамин «Е»
Удельная площадь паренхимы	5	N=2 89,1±4,8	N=2 93,0±5,9	N=6 80,0±5,2	N=6 87,0±6,4
	21	N=2 89,4±5,0	N=2 88,1±4,5	N=6 71,0±4,5	N=6 85,0±4,4*
Удельная площадь стромы	5	N=2 10,9±1,1	N=2 7,0±1,0	N=6 20,0±2,2	N=6 13,0±1,4*
	21	N=2 10,6±1,4	N=2 11,9±1,4	N=6 29,0±3,0	N=6 15,0±1,5*

Примечание: N - количество животных; * - разница между соответствующими показателями «циклофосфана» и «циклофосфана + витамина «Е» на 21 сутки эксперимента статистически достоверна

сутки выработки серозного и серозно-муцинозного секрета указанными железами у животных, получавших инъекции "плацебо", по нашему мнению, носит лишь неспецифический реактивный характер. Как показывают полученные нами гистохимические данные, внутрибрюшинные инъекции циклофосфана вызывают однотипные сдвиги в секреторной активности обеих желез у крыс, а именно - необратимую ингибицию секреции серозного и слизистого компонентов слюны. Примечательно, что отмеченное подавление секреции ОСЖ и ПСЖ имеет место вплоть до конца наблюдений, точнее - спустя даже 15 суток (на 21 день опытов) после прекращения введения цитостатика. Очевидно, что угнетение секреции слюны указанными железами обусловлены стойкими и не до конца устранимыми повреждениями их составных частей, что было зафиксировано нами в виде дистрофии различной степени тяжести, некробиоза и некроза сероцитов, мукоцитов, деформации и частичной обтурации выводных протоков, изменений микрососудистого русла. Кстати, возможность альтеративного воздействия отдельных противоопухолевых препаратов на клеточные линии "паренхимы" околоушной и субмандибулярной желез подчеркивается также некоторыми другими авторами (6, 7). Постепенная редукция паренхимы и ее замещение волокнистой соединительной тканью сказываются на показателях удельной площади как паренхимы, так и стромы в обеих железах. Так, к 21 суткам опыта площадь функционирующей паренхимы ОСЖ у животных, получавших инъекции циклофосфана в первые пять дней эксперимента, уменьшается до 72,0% и значительно отстает от аналогичного показателя у "интактных" крыс.

Сочетание внутрибрюшинного введения циклофосфана с пероральным применением витамина Е, хотя и не предотвращает полностью, но значительно сглаживает выраженность повреждений паренхимы, что проявляется достоверно лучшими показателями выработки секре-

та и сохранением удельной площади функционирующей паренхимы в обеих железах. По-видимому, определенные мембрано-протекторные и антиоксидантные свойства витамина Е оказывают частичное защитное и восстанавливающее влияние на секреторные составные части ОСЖ и ПСЖ.

Полученные нами данные указывают на перспективность применения витамина Е в целях предотвращения сиалоаденопатии, развивающейся вследствие введения циклофосфана, не только в эксперименте, но и в клинических условиях. Вместе с тем, это предположение требует проведения дальнейших комплексных клинико-экспериментальных исследований.

ВЫВОДЫ: 1. Ежедневное внутрибрюшинное введение циклофосфана в физиологическом растворе в течение пяти суток подавляет выработку серозного секрета околоушными и серозно-муцинозными - подчелюстными слюнными железами у лабораторных крыс, как минимум, до 21 суток наблюдений. 2. Внутрибрюшинное введение циклофосфана формирует сиалоаденопатию у лабораторных крыс, обусловленную повреждающим воздействием указанного цитостатика. 3. Сочетание внутрибрюшинных инъекций циклофосфана с пероральным применением витамина Е частично предотвращает ингибицию секреторной активности околоушных и подчелюстных слюнных желез в условиях эксперимента. 4. Параллельное пероральное применение витамина Е с внутрибрюшинными инъекциями циклофосфана достоверно блокирует редукцию функционирующей паренхимы и фиброзирование околоушных и подчелюстных слюнных желез у лабораторных крыс.

ЛИТЕРАТУРА

- Автандилов Г.Г Медицинская морфометрия, М., "Медицина, 1990, 384 с.;
- Гасанов И.А. дис....д-ра мед. наук, Баку, 1997, с.72-78;
- Керимова Г.Э. Гистохимическая оценка состояния околоушной слюнной железы крыс после внутрибрюшинного введения циклофосфана. - Экспериментальная и клиническая медицина, 2003, N.1-2, с.43-45;
- Кононский А.И. - Гистохимия,

Киев, 1976, 278 с.; 5. Стефанов С.Б. Визуальная классификация при количественном сравнении изображения. - Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1985, N.2, с.78-83; 6. Jirakulsonchok D.Yu., Sheertz J.H., Schneyer C.A. Effects of adriamycin on calcium concentration and morphology of mouse salivary glands. - J. of Oral Pathol., 1983, v.12, N.6, p.491-501; 7. Quissell D.O., Turner J.T., Redman R.S. Development and characterization of immortalized rat parotid and submandibular acinar cell lines. - Europ. J. of Morphology, 1998, p. 50-54.

SUMMARY

Comparative histochemical analysis of secretorial function of saliva glands of rats in intraperitoneal administration of cyclophosphane with peroral vitamin E

G.Kerimova

The article shows experimental data about comparative study of secretorial functions of rat's saliva glands and it's histochemical changes.

Поступила 23.11.2004

Новые технологии восстановительного лечения в составе стандартов медицинской помощи

Н. Ю. Мамедова

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

В последние годы в системе медицинских дисциплин стало интенсивно развиваться новое направление, получившее название восстановительная медицина, основу лечебных технологий которой составляют природные лечебные факторы и факторы физической терапии.

Восстановительные технологии направлены не только на специфическое долечивание больных, но и на увеличение функциональных резервов, компенсацию нарушенных функций, вторичную профилактику заболеваний и их осложнений. Восстановительная медицина включает в себя корректирующие технологии, представляющие собой обширный арсенал традиционных и современных лечебно-оздоровительных методов, среди которых широкое применение находят использование природных и преформированных физических факторов.

В организме больного под действием физических факторов происходит существенная перестройка процессов управления саморегуляции на уровне обмена веществ, гормональной стимуляции, иммунокоррекции, которая трансформируется в клинический результат.

При этом, современная физиотерапия обладает достаточно большим арсеналом факторов воздействия, которые имеют свои отличительные особенности в механизмах достижения желаемого результата. Механизм действия лечебно-физических факторов на организм основывается на приложении теории функциональ-

ных систем к проблемам физической медицины (3). Основой этой концепции явилось доказательство того, что реакция организма не заканчивается на эффекторном аппарате, а приводит к адекватному приспособлению организма к вызванным изменениям (1, 2).

В клинической медицине нет области, где нельзя было бы широко использовать восстановительные технологии для сохранения здоровья, для раннего выздоровления и реабилитации больных с различными нозологиями. Однако, к сожалению не всегда, и не все врачи различных профилей, достаточно используют современные и физиологически близкие организму человека физические и природные факторы из-за отсутствия научно обоснованной сети физиотерапевтических подразделений, что указывает на необходимость широкого внедрения научно обоснованного подхода к организации такой сети.

Целью настоящего исследования была разработка научного обоснования потребностей больных в физиотерапевтической помощи в условиях эффективного функционирования лечебно-профилактических учреждений и определение принципов формирования сети физиотерапевтических подразделений в системе восстановительной медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Основой работы послужили результаты клинических наблюдений за больными в различных типах лечебно-профилактических учреждений, отчеты ЛГУ, учётные доку-

менты физиотерапевтических подразделений, данные о заболеваемости по обращаемости и госпитализации и прочие. В работе был использован комплекс клинических, статистических, аналитических, экспертных, экономических и нормативных методов.

Для оптимального удовлетворения потребности больных в физиотерапевтической помощи была необходимость обоснования стандартов объема физиотерапевтической помощи, которая предназначена для лечащих врачей.

С целью, разработки стандартов объема физиотерапевтической помощи, была создана группа экспертов в составе врачей-физиотерапевтов и специалистов, лечащих врачей в соответствии с профилем нозологической формы.

Работали 5 групп экспертов в основном специализированные по узким направлениям: терапия, хирургия, неврология, артрология и пр. Для экспертных оценок были использованы медицинские карты амбулаторного и стационарного больного по 109 нозологическим формам. Выбор нозологических форм был обусловлен распространностью данной патологии. Эксперты обосновали необходимость физиотерапевтических методов лечения, вид и количество процедур для каждого больного.

После составления стандартов объема физиотерапевтической помощи, для характеристики потребности больных в тех или иных назначениях, были вычислены 3 дополнительных показателя: широта назначения, объем физиотерапевтических назначений на одного больного и среднее количество видов процедур, рекомендованных экспертами по нозологическим формам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ полученного материала и его комплексная оценка позволила выяснить ряд важных положений, которые могут лежать в основу научно обоснованного подхода к оценке потребностей больных в физиотерапевтической помощи.

Прежде всего, необходимо отметить, что физиотерапевтическая служба, сформированная в условиях плановой экономики и административно-командной бюрократической системы управления, имеет существенные недостатки ограничивающие возможности лечебно-профилактической помощи, из числа которых наиболее заметным является: низкая обеспеченность ресурсами и их неравномерность по административно-территориальным единицам (6).

В лечебно-профилактических учреждениях, обеспеченных основными ресурсами физиотерапевтической помощи фактическое использование её как по объему, так и по структуре значительно отстаёт от истинной потребности больных, обусловленное неадекватной оценкой врачами основных лечебных профилей значимости физиотерапии (5).

Научная информация о возможностях физиотерапии для лечения больных, восстановления и укрепления здоровья не могут быть адекватно использованы врачами основных лечебных профилей, являющихся ведущими при определении не-

обходимости применения физиотерапевтических методов лечения. Стандарты объема физиотерапевтической помощи при различных заболеваниях, разработанные нами с участием квалифицированных экспертов, могут служить альтернативной, сгруппированной, уточнённой и доступной формой информационного обеспечения врачей лечебных профилей (4, 12).

На основе анализа ситуации по использованию физиотерапии в практической деятельности врачей, оценивая значимость стандартов объема физиотерапевтической помощи, обосновано, адекватное социально ориентированной маркетинговой системе понятие "потребность населения в физиотерапевтических процедурах", которое включает объективно обусловленную, состоянием здоровья, человека, необходимость применения физических методов лечения по выбору лечащего врача, в соответствии со стандартами, для достижения раннего выздоровления (11).

Стандарты объема физиотерапевтической помощи позволяют получить дополнительные, количественные характеристики физиотерапевтических методов лечения: частота назначения, в зависимости от нозологических форм, широта назначения в практике врачей, в зависимости от профиля специальности, объема процедур на одного пациента и количества видов процедур на лечение больного, которые комплексно оценивают их место на рынке физиотерапевтических услуг (15). В соответствии со стандартами объема физиотерапевтической помощи для лечения 109 экспертиз оцененных нозологических форм, широта применения выше для ультравысокочастотного тока и электрофореза, а частота назначения по нозологиям больше для ингаляции и УФО (8).

Суммарная потребность населения в отдельных видах физиотерапевтической помощи, как интегральный показатель, зависит от уровня распространения заболеваний и госпитализации населения, частоты назначения и широты применения физиотерапевтических процедур. В современных условиях её размеры составляют 43,35 УЕТ на 1 жителя в год в амбулаторно-поликлинических учреждениях и 603, 17 УЕТ на 1 койку в стационарных учреждениях (7). В структуре суммарной годовой потребности населения в физиотерапевтической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях основное место занимает УФ облучение, электроаэрозольтерапия, гальванизация, местная дарсонвализация, УВЧ терапия, ингаляция, ультразвуковая терапия, ДМВ и местная нафталановая процедура (9).

В структуре суммарной годовой потребности госпитализированных больных в физиотерапевтической помощи ведущими являются: гальванизация, электроаэрозольтерапия, УФ облуче-

ние, УВЧ терапия, местная нафталановая процедура, дарсонвализация, парафиновые аппликации, ультразвуковая терапия (10).

Потребность населения в физиотерапевтической помощи в связи с характером заболеваемости и уровнем госпитализации выше в амбулаторно-поликлинических, чем в стационарных учреждениях (число нуждающихся в физиотерапевтической помощи соответственно 418,8 и 45,8 на 1000 взрослого населения). Это требует увеличения существующих нормативов в амбулаторнополиклинических и уменьшения в стационарных учреждениях. Оптимальным считается 0,1 должности врача-физиотерапевта на 1000 населения в поликлинических, 0,5 должности врача-физиотерапевта на 250 коек в стационарах (14).

Типы, мощности и структура физиотерапевтических подразделений должны соответствовать реально существующим размерам суммарной потребности населения в физиотерапевтической помощи с учётом принципов максимальной доступности услуг, оптимальной загруженности персонала и техники, медицинской эффективности и экономической целесообразности. С учётом этих принципов обоснованы типы и структуры физиотерапевтических подразделений в количестве 8 для амбулаторно-поликлинических и 5 для стационарных учреждений (13).

И, наконец, расходы на оснащение физиотерапевтической техникой различных типов физиотерапевтических подразделений друг от друга отличаются более чем в 5 раз, что свидетельствует о целесообразности дифференцированного подхода при включении их в состав лечебно-профилактических учреждений с учётом реально существующих потребностей населения и объёма ожидаемых работ. Реорганизация структуры физиотерапевтических подразделений, изменение их типов и мощностей при реальной медицинской эффективности не будут требовать существенных финансовых затрат (не более 1 доллара США в расчёте на одного жителя) (13, 14).

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить степень и причины неадекватности использования физиотерапевтических методов в комплексном лечении больных и восстановлении здоровья населения, разработать стандарты объёма физиотерапевтической помощи по основным, наиболее распространённым нозологическим формам, показать возможность и преимущества использования стандартов объёма физиотерапевтической помощи для определения дифференцированных нормативов потребности населения в физиотерапевтических процедурах и планирования развития физиотерапевтических служб.

Кроме того, удалось установить показатели потребности населения в ресурсах физиотера-

певтических служб для амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждений, обосновать нормативное число врачебных должностей по физиотерапии и среднего медицинского персонала кабинетов и отделений физиотерапии, разработать перспективные модели развития и размещения сети физиотерапевтических отделений при лечебно-профилактических учреждениях и показать принципы формирования сети, обоснования типа, мощности, структуры и объёма деятельности физиотерапевтических служб в зависимости от состава по врачебным специальностям, типа и мощности амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждений.

Исходя из этих результатов можно прогнозировать потребность населения административно-территориальных единиц в физиотерапевтических процедурах на основе стандартов объема физиотерапевтической помощи и данных распространения заболеваний, проверить перспективы планирования и развития региональной системы восстановительной медицины и использовать их при реформировании существующей системы здравоохранения, с учётом реального разрыва с характером потребности населения.

Более того, можно будет определить ожидаемый размер объема физиотерапевтических процедур, для функционирования сети амбулаторно-поликлинических и стационарных лечебно-профилактических учреждений и использовать нормативы врачебных должностей по физиотерапии и среднего медицинского персонала физиотерапевтических подразделений, для оптимизации кадрового состава лечебно-профилактических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов В.М., Физические факторы в профилактике, лечении и медицинской реабилитации. М.: Медицина, 1987, 154 с.;
2. Карпухин И.В. Влияние бitemporального воздействия электрического поля УВЧ на сперматогенез, гормональный обмен и клеточный иммунитет у больных вторичным бесплодием. - Вопр. курортол., физиотер., ЛФК, 1987, N.1, с.43-46;
3. Крылов О.А. Проблемы теоретической физиотерапии. - В кн.: Мат-лы 9-го Всесоюзн. съезда физиотерапевтов и курортологов. М., 1989, т.1, с.11-12;
4. Мамедова Н.Ю. Влияние комплексной восстановительной физиотерапии на процессы регенерации нервных образований у больных после ампутации конечностей в результате огнестрельных ранений, полученных на Карабахском фронте. - Вопросы психоневрологии (Баку), 1995, N.1, с.72-74;
5. Мамедова Н.Ю. Неудовлетворенная потребность больных в физиотерапевтической помощи в условиях стационара. - Азрб. мед. Ж., 1996, N.12, с.85-88;
6. Мамедова Н.Ю. Методология перспективной модели физиотерапевтической службы в сельских районах Азербайджана. - Вопр. курортологии и физиотерапии, 1997, N.5, с.42-44;
7. Мамедова Н.Ю. Потребность в физиотерапевтической помощи больных с заболеваниями нервной системы в условиях стационара. - Здоровье, 1997, N.3, с.43-46;
8. Мамедова Н.Ю. Место физиотерапевтических технологий в отраслевых стандартах объема медицинской помощи. - Агрокурорт, 2001, N.4, с.34-38;
9. Мамедова Н.Ю. Применение восстановительных технологий в реабилитации инвалидов. - Там же, с.48-51;
10. Мамедова Н.Ю. Применение восстановитель-

ной технологии и их объем в реабилитации инвалидов. - В кн.: Международный форум: Новые технологии восстановительной медицины и курортологии. Тунис, 2002, с.275-278; 11. Мамедова Н.Ю. Новые аспекты планирования физиотерапии в системе медицинской реабилитации. - Там же, с.278-281; 12. Мамедова Н.Ю. Стандарты объема физиотерапевтической помощи в лечебно-профилактических учреждениях. Метод. рекомендации. Баку, 2002, 38 с.; 13. Мамедова Н.Ю. Теоретические основы новой концепции планирования физиотерапевтической помощи. - Здоровье, 2001, N.2, с.43-46; 14. Mamedova N. The methodic aspects of the study of the physiotherapeutic services volume during patients rehabilitation in the dispensary conditions. - In: Modern problems of population health care. Baku, 1997, p.129-132; 15. Mamedova N. During invalids rehabilitation because of bronchial asthma. - Ibid, 1998, p.47-49.

SUMMARY

*Novel technologies of the rehabilitative treatment in composition of the medical aid standards
N.Mamedova*

The article contains the description of process of creation of scientifically-based system of new technology of rehabilitative therapy' methods application in clinical medicine and the principles of population providing with his types of medical aid.

Поступила 27.11.2004

Современные подходы к выбору способа лечения больных с сочетанием глаукомы и катаракты

Н. З. Юсифова

Центральная больница нефтяников, г. Баку

Глаукома и катаракта, являясь заболеваниями, прежде всего, лиц пожилого возраста, часто носят сочетанный характер. Такое сочетание встречается до 77% случаев (1, 9, 10). Трудно определить, что возникает первично - глаукома или катаракта. Однако известно, что в 23,7-47,0% отмечается возникновение или прогрессирование катаракты после антиглаукоматозной операции (6, 7, 8). В связи с этим нередко приходится производить две операции - антиглаукоматозную и экстракцию катаракты - на одном глазу. В настоящее время имеется два подхода в хирургическом лечении больных с сочетанием катаракты и глаукомы на одном глазу: двухэтапный (6, 11, 19) и одномоментный (4, 5, 15, 16, 19, 20, 22, 23).

Двухэтапный метод лечения естественным образом сопряжен как с дополнительной физической и психологической травмой, так и с увеличением сроков медицинской и социальной реабилитации этой категории больных. Немаловажным обстоятельством являются и экономические затраты, связанные с увеличением общей продолжительности лечения (2, 18). Поэтому многие офтальмологи отдают предпочтение одномоментному способу.

В связи с этим разработаны методы одномоментной антиглаукоматозной операции и экстракции катаракты (12, 15, 19, 24, 25). Преимуществом их является возможность выполнения у лиц с осложненным соматическим статусом в связи с одномоментностью выполнения, малой

травматичностью для тканей глаза в отличие от двухэтапного вмешательства, быстрые сроки реабилитации. Однако многие авторы отмечают повышенный риск операционных осложнений в ходе одномоментных вмешательств (3, 8, 11).

В этой связи нами был проведен обзор по современной литературе для выяснения тактики лечения данных больных.

Сочетание катаракты и глаукомы настолько частое и типичное, что в литературе неоднократно поднимался вопрос о патогенетическом родстве этих заболеваний. По данным различных исследователей, катаракта осложняет глаукомную болезнь у 17-76% пациентов (1, 9, 10). Данный факт объясняется не только общностью некоторых звеньев патогенеза указанных заболеваний, приводящих к нарушениям кровообращения и гидродинамики глаза, но и широким использованием бета-блокаторов и миотиков, угнетающих окислительно-восстановительные процессы.

Развитие катаракты в глаукомном глазу даже при нормальном внутриглазном давлении, клинически маскирует прогрессирование глаукомы, усыпляя бдительность врача и больного. По мнению некоторых исследователей, в подобных ситуациях следует возможно раньше проводить экстракцию хрусталика, чтобы создать лучшие условия для наблюдения за дальнейшим течением глаукомы и для корректировки тактики ее лечения (21).

К настоящему времени определились два

варианта тактики лечения сочетания глаукомы и катаракты, заключающиеся в проведении однократных или двухэтапных вмешательств. Последние считаются безусловно целесообразными в случаях нестабилизированной глаукомы на единственном глазу, при остроте зрения более 0,3, при высоком ВГД на фоне усиленного гипотензивного режима, при тяжелых осложнениях экстракции катаракты, произведенной на другом глазу (3, 8, 11).

Однако при экстракции катаракты вторым этапом после антиглаукомного вмешательства, остается относительно высоким риск таких осложнений, как разрыв задней капсулы хрусталика, выпадение стекловидного тела, иридоцикличит, отек роговицы, гемофтальм (8). Все перечисленное связано с тяжестью исходного состояния глаз больных, выраженными дистрофическими изменениями тканей глаза, микроциркуляторными нарушениями.

В литературе также поднимается вопрос об утрате гипотензивного эффекта от предшествующей антиглаукомной операции в результате защемления фильтрационной подушечки после экстракции катаракты (14, 21). Причинами этого могут быть длительная интраоперационная гипотония, запустевание и слипание стенок полости фильтрационной подушечки; а также образование микротечей вокруг операционных швов и отток по ним внутриглазной жидкости, приводящие к тому же результату.

Существенным недостатком двухэтапной хирургии является продолжительность реабилитационного периода. По мнению Birge (1966), при уменьшении числа операций врач рискует один раз. При двухэтапной операции это происходит дважды, трижды, что небезразлично как для глаза, так и для общего состояния больного. Кроме того, эмоциональный стресс, связанный с операцией, возникает однократно, что важно, так как данная патология (катаракта и глаукома) чаще наблюдается в пожилом возрасте, который отягощен различными сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями.

С 50-х годов нашего столетия, однократные вмешательства все более завоевывают популярность и служат основным тактическим приемом офтальмохирургов у пациентов с глаукомой и катарактой (4, 7, 12, 18). Этому способствовали как совершенствование методов экстракции катаракты, так и внедрение новых антиглаукомных операций. Возможность с помощью одной операции избавить пациента от глаукомы и восстановить его зрительные функции, привлекательна с точки зрения уменьшения сроков зрительной, профессиональной и социальной реабилитации. Однако при этом усложняется и удлиняется сама операция, вследствие чего увеличивается риск операционных осложнений.

Основным пусковым моментом возникновения осложнений является длительная декомпрессия глаза в ходе катарактального компонента операции. Особую угрозу и опасность для зрения в этой связи представляют геморрагические осложнения, возникающие вследствие дезадаптации сосудистой стенки к операционной гипотонии.

Есть два пути преодоления данной проблемы. Первый - тщательный подбор пациентов и оперативное лечение на ранних стадиях глаукомы (17). Второй путь заключается в использовании операций, в ходе которых поддерживается постоянное положительное давление в передней камере, исключаются резкие перепады давления и гипотония, а также уменьшается время оперативного вмешательства. Подобным требованиям безусловно отвечают операции с использованием малых тоннельных разрезов.

В начале прошлого столетия сложилось представление, что экстракция катаракты может быть причислена к антиглаукоматозным операциям. Снижение офтальмотонуса после экстракции катаракты связано с угнетением продукции водянистой влаги при несколько большем или стабильном ее оттоке (11). Важную роль играет также расширение угла передней камеры глаза и улучшение условий фильтрации в трабекулярном аппарате. Однако, через некоторое время внутриглазное давление повышается, зрительные функции падают. К окончательно сформировавшимся представлениям в офтальмологии следует отнести вывод о том, что гипотензивный эффект после удаления хрусталика кратковременный и не предотвращает последующего прогрессирования глаукомного процесса (11, 12). Исключения составляют лишь факогенная и злокачественная глаукомы, когда удаление хрусталика является патогенетически обоснованным вмешательством.

Как уже отмечалось, необходимость в экстракции катаракты может возникать через 3-10 лет после антиглаукомной операции (6, 7, 8). Причина этого обусловлена катарактогенным влиянием глаукомной хирургии. В подобных ситуациях катаракта встречается в 30-50% глаз по сравнению с 8-24% случаев среди не оперированных больных и не получавших бета-блокаторов. Ряд офтальмологов отмечает корреляцию между стадией глаукомы и развитием катаракты. Так при развитой глаукоме катаракта формируется в 50% случаев, а при далекозашедшей - в 68% случаев (13).

Изменения хрусталика после антиглаукомных операций связаны с двумя основными факторами: относительной гипотензией и возрастом больных. Помутнение хрусталика при офтальмотонусе 21-25 мм рт.ст. прослеживается у 4%

больных, а при 14-16 мм рт.ст. - у 89% пациентов. С 70-летнего возраста в патогенезе катаракты ведущее место занимает старение организма. У таких больных, как в обычной популяции, так и в популяции лиц с открытоугольной глаукомой, катаракта развивается одинаково часто (24,1% по сравнению с 24,9%) (2).

Таким образом, обобщая сведения литературы о комбинированном лечении, сочетающем антиглаукоматозную операцию и экстракцию катаракты, следует признать эффективность одномоментного вмешательства. Стойкая и длительная нормализация внутриглазного давления и гидродинамики позволяют достичь высоких визуальных результатов у подавляющего числа больных. Вместе с тем, многие авторы использующие комбинированные операции, сходятся во мнении, что наиболее частые и тяжелые осложнения наблюдаются при проведении операции на высоком уровне внутриглазного давления. Поэтому необходим тщательный отбор больных для проведения одномоментных операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.Г., Вакурин А.Е., Жердецкий А.С. Исходы экстракции катаракты у лиц с хирургически нормализованным офтальмotonусом при открытоугольной глаукоме. - Офтальмол. Журн., 1993, N.2, с.83-86; 2. Алексеев Б.Н. Одномоментная микрохирургия катаракты и глаукомы - Проблемы катаракты, 1975, с.31-37; 3. Але-шаев М.И. Реабилитация больных при сочетании глаукомы и катаракты. Пенза: 1995, с.71-72; 4. Балмуханов А.Б. Комбинированная экстракция катаракты с синустрабекулэктомией. - В кн.: Актуальные вопросы хирургии. Алма-Ата, 1980, т.9, с.61-62; 5. Водовозов А.М., Давиденко В.М., Пономаренко С.Д. Комбинированная операция криоэкстракции катаракты с антиглаукоматозной гониотрепанацией. - В кн.: Эффективные методы диагностики и лечения катаракты и вопросы ее патогенеза. Одесса, 1987, с.106; 6. Галимулин Ф.А. Одномоментная экстракция катаракты роговичным разрезом с антиглаукоматозными операциями. - Дисс...канд.мед.наук, М.,1993, 126 с.; 7. Гуртова Е.Е., Могилевская Ф.Я., Федорова С.М. Экстракция катаракты после антиглаукоматозной операции. - Вестн. Офтальм., 1978, N.3, с.17-20; 8. Добромуслов А.Н., Квасова М.Д., Правосудова М.М. Экстракция катаракты при первичной глаукоме. - МРЖ, 1986, N.6, с.6; 9. Ершкович И.Г., Редкина Е.И. Экстракция катаракты у больных глаукомой. - Офтальмол. Журн., 1971, N.2, с.104-107; 10. Кадушкина Л.Ю., Нихмопов М.К.

Частота сочетания первичной глаукомы и катаракты. - Актуал. вопр. офтальм., 1991, N.4, с.86-88; 11. Кашиццева Л.Т., Телощенко В.Д. Состояние хрусталика после антиглаукоматозных операций при открытоугольной глаукоме по данным отдаленных наблюдений. - Офтальм.журн., 1993, N.2, с.65-70; 12. Копаева В.Г. Непосредственные и отдаленные результаты экстракции катаракты у больных глаукомой. - Дисс...канд.мед.наук, М.,1968, 19 с.; 13. Краснов М.М. Микрохирургия глауком. - М.: Медицина, 1980, 248 с.; 14. Кроль Д.С. Псевдоэксфолиативный синдром и эксфолиативная глаукома. - Дисс...канд.мед.наук, М., 1970, 32 с.; 15. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций. - Вест. Офтальм., 1993, N.1, с.36-39; 16. Лукова И.Б., Бакоева Б.Х. Комбинированная трабекулэктомия с экстракцией катаракты. - В кн.: Тез. докл. 5-го Всеросс. съезда офтальмолог. М., 1987, с.317-319; 17. Малинина В.В., Постранш В.А. Комбинированная хирургия катаракты и глаукомы. В кн.: Избр. вопр. офтальм. Тез. межрегион. научно-практ. конфер. Самара, !994, с.72-74; 18. Маркова Т.И., Ли М., Сосковец С.И. Профилактика осложнений при одномоментной антиглаукоматозной операции с экстракцией катаракты. В кн.: Матер. юбилейн. научно-практ. конф. Омск, 1994, с.242-244; 19. Махмуд Х.Ю. Современная экстракапсулярная экстракция катаракты с одномоментной антиглаукоматозной операцией. - Дисс...канд.мед.наук, М.,1987, 137 с.; 20. Мухина Э.А. Сравнительная оценка эффективности экстракции катаракты с различными антиглаукоматозными операциями. - Дисс...канд.мед.наук, М., 1982, 16 с.; 21. Хасанова Н.Х., Амирова Ф.С. Вариант сочетания антиглаукоматозной операции и экстракции катаракты роговичным разрезом. - Казан.мед.журн, 1993, N.1, с.50-51; 22. Alpar J.J. Cataract extraction and lens implantation in the eyes with pre-existing filtering blebs. - Am. Intraocular Implant Soc. J., 1979, v.5, N.1, p.33-35; 23. Hunsaker I., Kose M.A. Combined procedures for cataract and glaucoma. - Int. Ophtalmol. Clin., 1984, v.24, N.3, p.33-42; 24. Jerndal T., Lundstrom M. Trabeculectomy combined with cataract extraction. - Amer. J. Ophthalmol., 1976, v.81, N.2, p.227-231; 25. Klemen U.M. No-stitch combined glaucoma cataract surgery. - Doc. Ophthalmol., 1994, v.87, N.2, p.183-188; 26. Shilds M.B. Intraocular lens implantation in the glaucomatous eye with loss of capsular support. - Ophthalmic. Surgery, 1992, v.23, N.6, p.376-377.

SUMMARY

*The modern opinion in choice of methods treatment of glaucoma and cataract patients
N.Yusifova*

The article contained information about surgical treatment of glaucoma and cataract in one eyes. There are one-stage and two-stage methods in treatment this patients.

Поступила 03.12.2004

Фармакодинамика антигипоксантов пирролопирролидоновой структуры

З. Ш. Искендерова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Проблема фармакологической коррекции гипоксических состояний организма относится к числу приоритетных в ряду патологических нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также транспортной функции крови. На этой стадии гипоксии требуется рациональная фармакотерапия, которая должна ориентироваться на усиление компенсаторных механизмов организма, способствовать улучшению транспорта кислорода к тканям, оказывать антиоксидантную активность (2, 5).

Существующие антигипоксанты внесли весомый вклад в процесс коррекции биоэнергетических нарушений при гипоксическом синдроме. Внедренный в медицину в 80-90гг. прошлого столетия пирацетам, относящийся к группе пирролидонов, определил пути поиска новых противогипоксических средств в ряду рацетамов (13). Будучи циклическим производным ГАМК и обладая высоким тропизмом к мозговой ткани пирацетам легко проникает через ГЭБ, повышает утилизацию глюкозы, увеличивает скорость оборота АТФ и РНК, способствует синтезу фосфолипидов (6). В целом, препарат повышает устойчивость клеток мозга и сердца к различным неблагоприятным воздействиям (мозговая травма, ишемия сердца и мозга, алкоголь, наркотики и другие), активирует пластические процессы нервной ткани, т.е. действует по принципу повышения "активной резистентности" (12).

Известна роль пиррола в гомеостазе организма, в частности эритропоэзе, из-за присутствия в гемоглобине (тетрапиррол), хлорофилле. Пиррол входит в состав пигментов желчи, порфиринов, антибиотиков и другие (11, 14).

Сочетание двух активных структур с соответствующими фармакофорами в определенных положениях цикла, на наш взгляд, может привести к принципиально новым свойствам, конкретно к адаптогенному и корректирующим метгемоглобинемию эффектам.

Новый класс пирролопирролидонов, защищенный национальным патентом, синтезирован в Институте полимерных материалов НАН Азербайджана (1). Полученные на основе направленного синтеза соединения изучены в плане влияния на воспроизведенную гипоксию, анемию и свободно-радикальное окисление. Выяв-

леннию фармакологических аспектов действия наиболее активного соединения метилпиррол-пирролидона (МПРП), механизму его действия, переносимости и безопасности посвящено настоящее исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперименты проведены на 60 разнополых беспородных белых мышах массой 20-25 г, 20 половозрелых крысах массой 180-230 г и 4 кроликах породы "Шиншила" массой 2,5-3 кг. Гипоксию разного генеза моделировали на половозрелых белых мышах при внутрибрюшинном введении метилпирролпирролидона в дозе 20-200 мг/кг. Острую гипобарическую гипоксию воспроизвели в проточно-вытяжной барокамере, "поднимая" мышей на высоту 10-11 км. (разряжение воздуха достигала порядка 200-185 мм.рт.ст.). На данных высотах практически все контрольные животные погибли в течение первых 2-4 мин. Нормобарическую гипоксию с гиперкапническим компонентом осуществляли в герметических емкостях объемом 200 см³, учитывали время выживания контрольных и опытных групп. Гемическую или метгемоглобиновую гипоксию моделировали при подкожном введении нитрита натрия в дозе 240 мг/кг. Через 20-30 мин. у мышей наблюдали этапы возникновения гипоксического синдрома (10). Антиокислительную активность метилпирролпирролидона определяли на гомогенатах коры головного мозга крыс по уровнюнейтрализации малоносового дигидрогенала (МДА) и дигеновой конъюгации (8). Влияние на гематокрит и некоторые физиологические параметры при гемической гипоксии у кроликов изучали при субхроническом введении МПРП в дозе 50 мг/кг. Регистрировали частоту дыхания и сердцебиения, уровень гемоглобина, количество эритроцитов, свертываемость крови (9). Изучение переносимости и безопасности в острых опытах и повторных введениях МПРП в нарастающих дозах осуществляли на мелких лабораторных животных (3, 7). Действие МПРП сопоставлено с эффектами известных прототипов в соответствующих дозах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В проведенных исследованиях установлено, что МПРП в изученных дозах обладает ярко выраженным противогипоксическим эффектом, выражаясь как в увеличении продолжительности выживания в минутах, так и в процентах выживших мышей после 30-ти минутной экспозиции (табл. 1). Из приведенных результатов четко прослеживается защитное действие нового соединения, особенно

Таблица 1. Защитное действие метилпирропирролидона и препаратов сравнения при гипобарической гипоксии в барокамере в опытах на мышах ($M\pm m$ (min-max), n=10)

Препараты	Доза		Продолжительность выживания		Процент выживаемых животных после 30 мин.экспозиции
			в минутах	в % к своему контролю	
Контроль 0,9% NaCl	0,2 мл	-	2,8±0,5		
МПРП	30 мг/кг	2	20,5±4,1**	732%	23%
Контроль 0,9% NaCl	0,2 мл	-	2,5±0,3		
МПРП	50 мг/кг	2	18±2,9**	720%	15,6%
Контроль 0,9% NaCl	0,2 мл	-	2,8±0,7		
МПРП	100 мг/кг	2	12±3,6*	428%	
Контроль 0,9% NaCl	0,2 мл	-	3,2±0,7		
МПРП	200 мг/кг		8,1±2,5	253%	
Контроль 0,9% NaCl	0,2 мл	-	3,0±0,5		
Пирацетам	250 мг/кг	2	5,8±1,0	193%	
Контроль 0,9% NaCl	0,2 мл	-	3,2±0,6		
Мексидол	50 мг/кг	2	16,3±2,2*	509%	12%
Контроль 0,9% NaCl	0,2 мл	-	2,9±0,6		
Натрия оксибутират	50 мг/кг		9,9±2,1*	341%	
Никоморфорлин	20 мг/кг		10±3,2*	344%	10%

Примечание: статистическая достоверность разницы с показателями контрольных групп вычислена по U-критерию Уилкоксона (Манн-Уитни) при $P<0,001^{**}$ и $P<0,05^*$

в небольших дозах (30-50 мг/кг); именно в этих дозах наблюдается высокий процент оставшихся в живых мышах, который в среднем равнялся 18%. С увеличением дозы испытуемого вещества до 100-200 мг/кг резервное время защиты снижалась, однако была выше, чем у пирацетама (250 мг/кг). Другие препараты сравнения в аналогичных условиях проявляли активность, которая соответствовала литературным данным (4, 6). К примеру, мексидол - активный антигипоксант пиридиновой структуры, превосходящий по антигипоксическому эффекту пирацетам в 3 раза, уступал по абсолютной активности МПРП как по дозам, так и элементам токсикогипоксического проявления.

Для подтверждения противогипоксической активности был использован другой, достаточно информативный метод гипоксии с гиперкапническим компонентом действия. Опыты выявили, что МПРП в широком диапазоне доз (30-200 мг/кг) обладает значительным защитным эффектом, увеличивая продолжительность выживания мышей в гермообъеме в среднем на 160%.

Наибольший интерес представляло выявление толерантности при "жесткой" гемической гипоксии. Известно, что метгемоглобинемия, образующееся при алиментарных отравлениях нитратами и нитритами, особенно в педиатрической практике, нередко приводит к летальному исходу. В этом аспекте выявление средств даже с незначительной защитой при гемической гипоксии представляет повышенный интерес. Метгемоглобинемию моделировали у мышей путем подкожного введения нитрита натрия в дозе 240 мг/кг. Наблюдали этапы возникновения гипоксического синдрома (отышка, возбуждение, судороги и смерть в характерной позе). Эксперименты выявили некоторую защиту МПРП в продолжительности жизни мышей. Наиболее активной оказалась доза 30 мг/кг, при которой выживаемость во времени достигала 135% по отношению к контролю, принятому за 100%. Некоторая толерантность у животных наблюдалась при более высоких дозах (50 мг/кг). В сравнительном аспекте с мексидолом и натрия оксибутиратом новое вещество оказалось более активным. По

Таблица 2. Влияние метилпирропирролидона (30 мг/кг) на параметры гематологических показателей, дыхательных и сердечных сокращений у кроликов с воспроизведенной гемической гипоксией ($M\pm m$), n=12

Показатели	Исходные параметры	Параметры на фоне нитрита натрия 70 мг/кг	После воспроизведенной гипоксии на фоне МПРП				
			Через 30 мин.	Через 2 часа	Через 6 часов	1 сутки	3 суток
Частота дыхательных движений в мин.	55±15	90±20*	82±9*	90±11*	75±8*	70±15	60±10
Частота пульсовых ударов в мин.	120±25	170±10*	172±8*	161±15*	160±20*	154±8	140±20
Гемоглобин в г%	8,5±0,9	5,5±0,6*	7,9±1,0	8,6±1,1	10,5±0,8	9,5±1,0	9,2±1,2
Количество эритроцитов в млн/мкл	550x10 ⁶	390x10 ⁶ *	570x10 ⁶	575x10 ⁶	590x10 ⁶	570x10 ⁶	560x10 ⁶
Свертываемость крови в сек.	60±8,5	30±6,3*	62±4,5	90±10,2*	70±8,1	72±6,0	80±12

Статистическая достоверность разницы с показателями контрольных групп вычислена по U-критерию Уилкоксона при $P<0,05^*$
Примечание: венозная кровь на фоне нитритной гипоксии темно-черная, после введения МПРП красно-бордовая

абсолютной эффективности МПРП в равной дозе уступал никоморфолину как по продолжительности, так и силе действия (2). Учитывая, что метгемоглобинемия относится к наиболее острым формам гипоксии, даже некоторое увеличение толерантности животных под влиянием МПРП может считаться приемлемым (13).

Для углубления и расширения представлений о действии МПРП при гемической гипоксии проведены дополнительные субхронические исследования на кроликах с целью изучения некоторых физиологических параметров сердечно-сосудистой, дыхательной и кроветворной системы. У кроликов предварительно определяли исходные параметры дыхательных экскурсий, частоту пульса, количество гемоглобина и эритроцитов, а также время свертываемости крови. Внутрибрюшинно вводили нитрит натрия в субтоксической дозе (70 мг/кг), при которой развивались элементы гипоксического возбуждения, компенсаторной недостаточности дыхательной и сердечной деятельности; резко ухудшились показатели гематокрита. Кровь взятая из ушной вены для анализа была густой и темной, общее состояние характеризовалось крайне тяжелым состоянием.

В динамике, на фоне воспроизведенной метгемоглобинемии, введение МПРП приводило к постепенному восстановлению нарушенных показателей. Так, уже через 30 мин. после введения испытуемого средства, повысилось количество гемоглобина и эритроцитов, практически восстановилась свертываемость крови, последняя приобрела цвет красно-бордового оттенка (табл. 2). Другие показатели, такие как частота пульса и дыхания, т.е. физиологические, отставали от гематологических, которые, возможно связаны с адаптогенной перестройкой. К концу первого дня экспериментов изученные параметры продолжали восстанавливаться. Например, количество гемоглобина не только нормализовалось, но имело тенденцию к повышению (124% против 65% на фоне гипоксии). Такая же картина наблюдалась при подсчете эритроцитов (107% против 71%). Свертываемость крови несколько повысилась, пульс и дыхание приблизились к исходным позициям. Еще более весомыми были изменения через 1 и 3 суток, когда на фоне относительной стабильности частоты дыхания и пульса, продолжалось увеличение количества гемоглобина и эритроцитов. Схожая картина отмечалась при изучении свертываемости крови, т.е. практически на протяжении всего опытного времени регистрировалось сгущение крови. Последнее, на наш взгляд, может служить основой повышения гемоглобина и количества эритроцитов.

Последействие нового средства в изученные сроки наблюдения не претерпевало суще-

ственных изменений, тенденция восстановления физиологических и гемореологических показателей продолжалось, кролики нормально развивались, адекватно реагировали на внешние и внутренние раздражители, алиментарный и водный режим полностью восстановился.

В механизме противогипоксической активности испытуемого вещества важная роль может принадлежать антиокислительной активности, которая выявлена по тесту изменения диеновой конъюгации (начального этапа ПОЛ) и малонового диальдегида (конечного продукта окисления липидов). Данный тезис подтверждается наличием активных радикалов (фармакофоров), которые входят в состав МПРП, и возможно, отвечают за антирадикальную активность. На гомогенатах коры головного мозга крыс, богатые липидами, показано, что на стадии образования свободных радикалов под действием небольших доз МПРП происходит разрыв сопряженных двойных связей, что сопровождается исчезновением волн в спектре поглощения. Последнее способствует уменьшению диеновой конъюгации по сравнению с контролем на 14%, одновременно снижается уровень малонового диальдегида на 21%. Примечательно, что повышение дозы МПРП в несколько раз существенно не влияет на эффект стабильного снижения продуктов ПОЛ. Данное заключение, возможно, указывает на особое свойство молекулы пирролопирролиона, которая, как показано, препятствует повреждению липидного биослоя клеточных структур при свободно-радикальном окислении (2). В идентичных условиях наблюдалось высокодостоверное ингибиование продуктов ПОЛ под действием эталонного α -токоферола ацетата. Препарат практически в 2 раза снижал как уровень диеновой конъюгации, так МДА. Другой национальный ноотропный аналог - никоморфолин обладал несколько меньшей активностью, чем витамин Е, но превосходил испытуемое соединение по изученным параметрам свободно-радикального окисления.

Изучение переносимости и возможной токсичности МПРП проведены посерийно в острых и субхронических опытах на белых мышах и крысах при разных способах введения. Результаты опытов указывают, что МПРП введенный однократно и повторно в течение 2-х недель не оказывает необратимого действия на организм подопытных, не вызывает патологических изменений в состоянии и поведении животных, кроме некоторого возбуждения в малых дозах и нормализации в последующие сроки наблюдения. В среднем LD₅₀ МПРП при внутрибрюшинном введении мышам и крысам равнялась соответственно 445 и 401 мг/кг. Данные параметры по существующей классификации GLP позволяют считать новое соединение умеренно безопасным (7). Это

положение позволяет в эксперименте широко варьировать терапевтическими дозами в диапазоне от 5 до 100 мг/кг без обнаружения токсических эффектов.

Таким образом, изучен механизм фармакологического действия метилпирролпирролидона, который включает защиту от повреждающего действия гипоксии разного генеза, в особенности при воспроизведенной метгемоглобинемии. В основе действия, возможно, лежит антиокислительная активность нового средства, которая защищает клетки от повреждения при образовании свободнорадикального окисления. Примечательно, что варьирование дозами не существенно сказывается на активности МПРП в плане влияния на продукты ПОЛ. Последнее может быть связано с самой молекулой пирролпирролидона, которая отвечает за противогипоксическую и антирадикальную активность. Острые и субхронические опыты выявили относительную безопасность нового соединения при повторном введении животным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hajlı R.Ə., Axundov R.A., Nəjəfova R.Ə., İsgəndərova Z.Ş. və başqaları. Adaptogen və antihipoksik fəallıq göstərən 2'- metilpirrol-1-etylpirrolidon-2. Azərb. Resp. Patenti №2004 0146, 07.09.2004, Bakı; 2. Ахундов Р.А. Гипоксия: стратегия фармакологической регуляции. - Биомедицина, 2003, N.1, с.12-17; 3. Беленький М.Л. - В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта, Л., 1963, 75 с.; 4. Власов А.П., Березин А.В. и другие. Коррекция гипоксических нарушений при остром воспалении. - В кн.: Мат. III Всеросс. Конф. "Гипоксия: механизмы, адаптация и коррекция", М., 2002, с.27-28; 5. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Ганиев М.М. и другие. Перспективы применения антиоксидантов при гипоксии мозга. - Там же, 2002, с.32-33; 6. Воронина Т.А.,

Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. - Экспер. и клинич. фармакол., 1998, N.4, с.3-9; 7. Гуськова Т.А. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения. - Химико-фармацевтический журнал, 1990, N.8, с.10-15; 8. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс, М., 2001, 343 с.; 9. Ибрагимов Р.И. Влияние производных пирролинопиридинов на свертывающую активность крови. - Азерб. Фармацевт. журн., 2001, N.3-4, с.28-30; 10. Кораблев В.М., Лукиенко П.И. Противогипоксические средства. - Минск, 1976, 195 с.; 11. Коробченко Л.В., Владыко Г.В., Бореко Е.Н. и другие. Синтез и противовирусная активность пирролкарбоновых кислот и их производных. - Хим. фарм. журн., 1992, N.11-12, с.57-59; 12. Лукьяннова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. - Бюлл. Экспер. биол. и мед., 1997, N.9, с.244-254; 13. Лукьянчук В.Д., Савченко Л.В. Антигипоксанты: состояние и перспективы. - Экспер. и клинич. фармакол., 1998, N.4, с.72-79; 14. Собенина Л.Н., Михалева А.И., Бахарева Е.В. и другие. Фармакологическая активность производных пиррола. - Хим. фарм. журн., 1992, N.6, с.26-29.

SUMMARY

Pharmacodynamics of antyhypoxic agents with pyrrolopyrrolidons structure

Z.Iskenderova

In this work are cited data on analysis of pharmacodynamics aspects new synthesized of the new class agents with the pyrrolopyrrolidons structure, which is protected by the national patent. It is showed that the most active compound methylpyrrolpyrrolidone has pronounced antihypoxic and adaptogen activity that is comparable with the action of the known nootropic agent - pyracetam. The antioxidant activity has the main role in the mechanism of action of the new adaptogen. Toxicological researches have shown satisfactory survivability and relative safety of the new agents at the repeated injection to animal.

Поступила 07.12.2004

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Значение теста на парамециях в оценке токсичности перitoneального эксудата

**Г. Ш. Гараев, С. Д. Алиев, Н. Р. Дадашова, Д. А. Пиреева,
А. Г. Алиев, С. Г. Гараева, Д. Д. Джавадова**
Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку

Перitoneальный эксудат образованный при перитоните является основой для развития эндогенной интоксикации. В трудах известных хирургов уже давно установлено, что в результате появления патогенной микрофлоры в брюшной полости, а также происходящих деструктивных процессов образовались токсические продукты (5, 1, 6).

Всасывание этих продуктов через кровь и лимфу в организме способствует развитию синдрома эндогенной интоксикаций (7). Последнее является развитием полиорганной недостаточности что увеличивает риск смертельных случаев (2, 3, 4).

По этому борьба с развитием эндогенной интоксикации, а так же ликвидация ее последствий является важным этапом лечения в послеоперационном периоде.

До сих пор проведение лечебных дезинтоксикационных мероприятий основано на клиническом состоянии больного и биохимических анализов крови. Не умаляя достоинства этих методов следует отметить, что проведение дезинтоксикационных мероприятий должно основано на токсических показателях перitoneальных эксудатов, потому что основные токсические продукты содержатся в перitoneальном эксудате и оттуда всасываются в организм.

Исходя из выше изложенного важным является выбор методов для определения токсичности перitoneальных эксудатов.

С этой целью нами выбраны парамециновый тест предложенной Т.Л.Пафомов с соавт. (1980).

Перitoneальный эксудат было взят из брюшной полости больных с перитонитом, а также раком яичника осложненным асцитом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. Опыты поставлено на 22 беспородных собаках, у которых смоделирован перитонит по методу Ф.Ф.Усикова (1984). Для сбора перitoneального эксудата в динамике у всех животных в брюшной полости оставлена дренажная трубка. Сбор материалов проведен через 3, 6, 24 и 72 часов после моделиро-

вания перитонита. Результаты исследований показали, что в перitoneальной жидкости, которая собрана в брюшной полости у животных в интактном состоянии длительность максимальной продолжительности парамеций равнялась 33,05 минутам. При этом $min=29,5$ мин; $max=36,7$ мин. Через 3 часа после моделирования жизнь парамеций укоротилось на 6,36% и равнялась 30,95 минутам ($min=2,5$ мин; $max=36,7$ мин). Через 6 часов продолжительность жизни парамеций перitoneального эксудата укоротилась еще на 16,38 по отношению интактному состоянию. При этом средний показатель ее равнялся 27,64 минутам, а минимальный и максимальный показатели соответственно составляли 20 и 34,67 минуты. Через 24 часа после моделирования перитонита в перitoneальном эксудате жизнь парамеций сократилась на 29,68% и равнялась 23,24 минуты. Укорочение жизни парамеций наблюдалось у всех подопытных животных и связи с ней изменилась минимальная и максимальная продолжительность жизни простейших. Она соответственно равнялась 15 и 28,33 минутам.

В токсической фазе перитонита (через 48 часов после моделирования) еще более резок гибель парамеций в среде изготовленных из перitoneальных эксудатов. В терминальной фазе перитонита (через 72 час после моделирования) токсичность перitoneального эксудата резко повышалась. И связи с этим резко сократилось проживание парамеций в среде, взятых из брюшной полости. У всех 5 собак, которые наблюдались в терминальной фазе перитонита самое высокая продолжительность жизни парамеций равнялась 12,5 минутам ($max=12,5$ мин), а самая меньшая 11,67 минут ($min=11,67$). Следует отметить что из 5 проб у 3-х взятых перitoneальной жидкости из брюшной полости жизнь парамеций составляла 11,67 минут.

Таким образом в терминальной стадии перитонита в перitoneальном эксудате проживание парамеций в среде составляет 14,4 минуты. Значит по отношению интактному состоянию жизнь парамеций в среднем перitoneального эксудата, взятых в терминальной фазе перитонита сократилась на 56,43%.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ. Как известно из литературных данных этиология перитонитов разноб-

разна. В отличии от экспериментальных исследований токсичность перitoneального экссудата носит индивидуальный характер. Поэтому оценка токсичности перitoneальных экссудатов должна проведена индивидуально. Мы считаем, что эти требования отвечают тест парамецию. Выполнение его не требует сложной аппаратуры и реактивов. Кроме того в течении часа можно получить ответы.

Приемлемость данной методики мы установили у 12 больных, страдающих перитонитом и 7 больных с карциномой серезных опухолей яичников, осложненных асцитом.

В отношении этиологии больных с перитонитом их разделили: 1) перфорация язвы желудка - 2 больных; 2) перфорация желчного пузыря - 2 больных; 3) непроходимость тонкой кишки - 2 больных; 4) перфорация гангренозного аппендицита - 2 больных; 5) перфорация толстой кишки - 2 больных; 6) несостоятельность кишечного шва - 2 больных.

По морфологическому строению карцинома из серезных опухолей яичников разделена: 1) аденокарцинома - 3 больных; 2) цистоадено-карцинома - 2 больных; 3) папиллярная карцинома - 2 больных.

В результате исследования выявлено, что у больных с перфорацией язвы желудка перitoneальный экссудат был высокотоксичным. Проживание парамеций в этой среде составляет от 15,6 до 16,2 минуты.

Однако у больных с перфорацией желчного пузыря, где в перitoneальном экссудате в основном содержится желчь, жизнь парамеций составляет 21-23 минуты.

Больные, у которых перитонит развивался в результате непроходимости тонкой кишки перitoneальный экссудат состоит в основном, из геморрагической жидкости. В этой среде проживание парамеций составляет 17-18 минут. Перфорация гангренозного аппендицита вызвало более резкие повышение токсичности перitoneального экссудата. Изготовленная среда из этих экссудатов в течение 11-12 минут гибнут все парамеции. Перфорация толстой кишки вызывает еще большей токсичность в перitoneальном экссудате. Жизнь парамеций, изготовленной из этой среды составляет 9-10 минут. Перитонит развивающийся в результате несостоятельности кишечных швов также своим токсическим действием не уступает при перфорации толстой кишки. При этом в течение 9-10 минут гибнут все парамеции находившиеся в среде

изготовленной из перitoneального экссудата.

Следует отметить, что результаты полученных данных на основе тест парамеций соответствовали степени интоксикаций и клинического состояния больного.

У больных карциномой из серезных опухолей яичников, которые осложнялись асцитом были следующее результаты. Во-первых токсичность перitoneальных экссудатов в отличие от перitoneальных больных была очень низко. Так как перitoneальном экссудате взятых у больных аденокарциномой жизнь парамеций составляет от 22 до 23 минуты. Во-вторых морфологических различия не влияли на токсичность асцита.

Таким образом, результаты наших исследований показали что тест парамеций является достоверным маркером токсичности перitoneального экссудата. С ее помощью можно быстро определить степень токсичности перitoneального экссудата и использовать ее в хирургической и онкологической клиниках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахунбаева Н.И., Ашимов И.А. Опыт экстракорпоральной детоксикации при острых экзо и эндотоксикозах. - Клиническая Хирургия, 1983, N. 3, с.67-69; 2. Бондарев В.И., Тараненко Л.Д. Анализ летальности при остром разлитом перитоните. - Клин. Хирургия, 1990, N.1, с.21-23; 3. Гельфанд Б.Р., Матвеев Д.В., Сергеева Н.А. Роль портальной бактеремии и эндотоксиномии в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните. - Вестник хирургии, 1992, N.1, с.21-27; 4. Ерюхин И.А. Синдром полиорганной недостаточности. Сущность понятия и корректность обозначения. - Вестн. Хир., 2000, N.4, с.12-19; 5. Кузин М.И., Шкроб О.С., Сорокина М.И., Колесников А.И. Лечение распространенного гнойного перитонита в терминальной стадии. - В кн.: Тез. Док. XXXI Всесоюз. Съезд. Хирургов, Ташкент, 1986, с.45-46; 6. Луцевич О.Э., Петров В.И., Пауков В.С. и др. патогенетические аспекты лечения разлитого перитонита. - Хирургия, 1990, N.7, с.50-56; 7. Пауков В.С., Кауфман О.Я., Ермаков Н.Г. и др. Изучение иммуно-реактивности у больных разлитым гнойным перитонитом при комплексном лечении, включающем гелий-неоновый лазер. - В кн.: Тез. Док. Междунар. Конф. по проблеме "Лазеры и медицина", Ташкент, 1989, с.125-126.

SUMMARY

Significance of the test on paramecia in the estimation of the toxic of peritoneal exudation

*G.Garayev, S.Aliev, N.Dadashova, D.Piriyeva,
A.Aliev, S.Garayeva, J.Javadova*

The life of paramecia in peritoneal exudation was studied like a billiard-scorch of his intoxication. The test-paramecial determines exactly the toxic of peritoneal exudation. It suitable for the determination of intoxication of patients with peritonitis and ascites in dynamics.

Поступила 11.12.2004

Выживаемость при метастазах саркомы неясного генеза

Ф. А. Аббасов

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

В данное исследование также вошли 6 больных с невыясненным как морфологически, так и гистологически, диагнозом нозологической формы злокачественной опухоли кости. Эти больные были объединены в единую группу как группа больных "саркомой неясного генеза" (СНГ).

Хотя количество наблюдений в этой группе являлось относительно небольшим, тем не менее, как нам представлялось, вопросы лечения данного контингента больных привлекают определенный интерес, поскольку как в отечественной, так и в зарубежной литературе встречаются лишь единичные описания о попытках лечения больных с метастазами представленной формы костных новообразований.

Эта группа по полу и возрасту распределилась следующим образом: 4 мужчины в возрасте от 22 до 36 лет и 2 женщины - 16 лет.

У 5-ти больных были выявлены, клинически и рентгенологически, множественные метастазы в легкие, причем в 3 случаях наблюдений двусторонние и 2 - односторонние. У одного больного наблюдалось множественное двустороннее поражение легких с метастатическим поражением позвоночника.

Двое больных из вышеуказанной группы получили лучевую терапию, 1 больному выполнена операция с последующей химиотерапией, 1 - проведено химиолучевое лечение, 1 - получил симптоматическое лечение и 1 больной отказался от предложенного лечения.

На графике показана кривая выживаемости больных с метастазами саркомы неясного генеза.

Как видно из представленного графика ни один больной из указанной группы не пережил

3-летней рубеж. Показатель 2-х летней выживаемости составил $16,7\% \pm 15,2$.

Малое количество наблюдений исследуе-

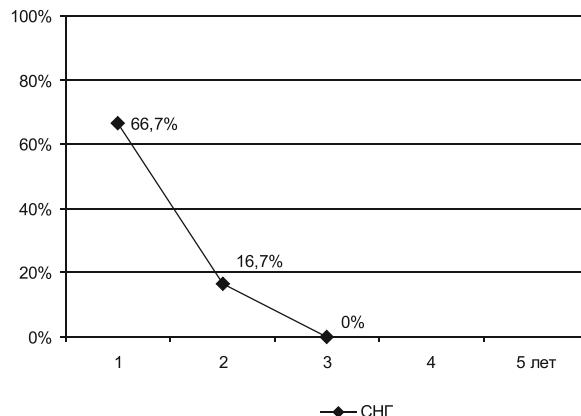


График. Общая 5-летняя выживаемость больных саркомами неясного генеза

мой группы не позволило нам представить сравнительный анализ прогностических факторов, такие как пол, возраст, распространенность метастатического процесса и метод лечения.

В связи с выше изложенным характеристика данной группы носит, в основном, описательный характер.

Однако, при этом хотелось бы отметить, что вероятно в силу своих биологической особенности и активности у больных саркомой неясного генеза наблюдалось не благоприятное течение. Ни один больной с метастазами саркомы неясного генеза не пережил 3-летний барьер.

Поступила 17.12.2004

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 95-ТИ ЛЕТИЮ ВЫВЕДЕНИЯ ПЕРВЫХ ЛИНЕЙНЫХ МЫШЕЙ

Линейные мыши: достоинства и недостатки

Важнейшим краеугольным камнем основополагающего базиса, на котором на протяжение более полувека происходило стремительное развитие экспериментальной онкологии и современной иммунологии были и остаются линейные мыши.

Как известно, самым распространенным видом среди лабораторных животных является домашняя мышь (*Mus musculus L.*). Первоначально использовались почти исключительно белые лабораторные мыши (альбиносы), иногда называемые беспородными, а по современной терминологии они именуются нелинейными, или аутбредными мышами. Более того, разведение белых мышей в условиях относительно замкнутых колоний на протяжение более 100 лет привело к тому, что их популяции сегодня рассматриваются как устойчивая порода этого вида животных и, даже как своеобразная поликлональная линия, иногда обозначаемая аббревиатурой SHK.

В то же время, по мере расширения круга экспериментальных задач, решаемых с помощью этих животных становилось все очевиднее, что эти животные, взятые из популяций, обитающих в дикой природе или живущих и свободно размножающихся в неволе, непригодны при выполнении целого ряда биомедицинских исследований. Важнейшей причиной этому было то, что животные из подобных популяций, представленных генетически разнородными особями, по-разному "отвечали" на те или иные экзогенные воздействия, что препятствовало получению воспроизводимых результатов в экспериментах. Именно это обстоятельство способствовало целенаправленному созданию линейных мышей.

Первые линейные мыши были выведены 95 лет назад группой американских онкологов-экспериментаторов во главе с Алексом Литтлем, которые в 1909 г. методом скрещивания и отбора получили пару мышей со светло-коричневой окраской шерсти, несущих рецессивные гены *dd, bb* и *aa*, которые легли в основу названия этой линии "*dba*". За последующие 5 лет, более, чем в 20 поколениях этих животных, осуществляя "братско-сестринское" спаривание и последующую селекцию потомства на выживаемость и

на наличие опухолей молочных желез эти исследователи вывели исторически первую линию мышей, которая с 1950 г. обозначается как DBA.

В тот же период, известный датский генетик Бьерн Иоганссен, который, кстати в 1909 г. впервые предложил термины "ген", "генотип" и "фенотип", разработал теоретические основы концепции о "чистых линиях" организмов. Согласно этой концепции, инбридинг (аналог инцеста у человека), т.е. близкородственное (например, братско-сестринское) скрещивание особей повторяющееся в последовательном ряду поколений, способно любую генетически разнородную популяцию расчленять на ряд генетически однородных (инbredных) организмов. Такой ряд может рассматриваться как генетически "чистая" линия. В пределах этих линий происходит снижение частоты гетерозиготности и, соответственно, увеличение гомозиготности. Поскольку исходные популяции организмов в природе являются гетерозиготными, т.е. состоят из генетически разнородных особей, то и в линиях в гомозиготное состояние переходят разные аллеи генов.

Применение тесного инбридинга обуславливает формирование инbredных линий, не различающихся по генотипу и фенотипу. В пределах инbredной линии гомозиготные особи генетически однородны, подобно однояйцевым близнецам. Полная или 100%-ная гомозиготность у многих животных в отсутствие тормозящих факторов достигается после разведения таким скрещиванием в течение не менее, чем в 20 поколениях. Такие, генетически и фенотипически идентичные животные, относящиеся к одной генетически "чистой" линии именуются "изогенными" или "сингенными". Важнейшим признаком их сингенности является возможность пересадки от одних особей другим тканей, например, кожного лоскута, поскольку наличие такой возможности демонстрирует идентичность генов в системе главного комплекса гистосовместимости. Сегодня известно, что детерминатором гомогенности инbredных линий у мышей является система гистосовместимости H-2, представляющая собой сцепленный лоскут, расположенный

в 9 хромосоме. Это система является аналогом главного комплекса тканевой совместимости (HLA) человека.

Зачастую основой выведения новой инбредной линии мышей становились нелинейные мыши, у которых возникали различными спонтанные мутации, приводящие к появлению у них тех или иных, целесообразных с точки зрения исследователя, свойств. Скрещивая их с другими особями в нескольких поколениях путем имбридинга обычно удается генетически закрепить это свойство или признак у группы животных, которые становятся основой для выведения соответствующей линии животных, у которых данный признак отличается устойчивой пенетрантностью.

С помощью подобного подхода были выведены и многие другие линии мышей. В частности, с 1913 г. А.Багг разводил белых мышей как закрытую колонию и основал линию Bagg ALbino C, которая с 1932 г. широко известна под названием BALB/c. В 1920 г. Дж.Стронг скрещиванием мышей Bagg albino C с мышами линии dba получил новые высокораковые линии, названные им A, C, CBA, C₃H, C₃HA и др. Начиная с 1921 г. на основе длительного инбридинга однопометных черных мышей из колонии Ласроп было выведено несколько новых линий: C57Bl (black), C57Br (brown), C57L (leaden) и C58, характеризующихся низкой частотой рака молочных желез или полным его отсутствием и склонностью к лейкозам. На основе мышей линии A была получена другая высоколейкозная линия, первоначально обозначенная как AK, а позднее - AKR. В 1968 г. Эрвин Пантелорис вывел линию безволосых мышей, лишенных тимуса, получивших название "nude" (голые), или "бестимусных". Они отличаются полным отсутствием клеточных факторов иммунитета (в их крови содержится лишь около 3% Т-лимфоцитов, тогда как у обычных мышей этот показатель достигает 85%). В силу этого, они не отторгают аллогенные кожные трансплантанты, что позволяет трансплантировать им и серийно выращивать клетки злокачественных опухолей человека. К настоящему времени в литературе приводятся данные более, чем о трех сотнях различных линий мышей, используемых в экспериментах.

Линейные мыши отличаются определенными биологическими (морфологическими, биохимическими, иммунологическими и др.) признаками, передающимися по наследству из поколения в поколение, например, склонностью к возникновению тех или иных заболеваний и т.д. Каждая линия мышей имеет свои, иногда весьма характерные, внешние особенности (масть, аномалии и др.), а также особенности в наборе генов, реактивности на различные антигенные и иные стрессорные факторы. Так, известны линии мышей, которым свойственно спонтанное воз-

никновение злокачественных опухолей определенных локализаций, а также линии, для которых характерно высокая частота развития иммунопатологических состояний. Существуют линии мышей, отличающихся повышенной чувствительностью или, наоборот, устойчивостью к воздействию определенных инфекционных агентов, химических соединений или ионизирующему излучению.

Однако, важнейшими особенностью и достоинством инбредных мышей, характеризующихся генотипической однородностью и, соответственно, необычайным близким фенотипическим сходством, является малая широта нормы реакции на экзогенные воздействия, а также в качественном и количественном отношении весьма близкий или даже полностью идентичный биологический ответ на эти воздействия. Благодаря этому обеспечивается высокая воспроизводимость результатов, получаемых при их использовании в экспериментальных исследованиях и, тем самым, повышается эффективность и надежность этих исследований. Результаты исследований, выполненных на линейных мышах, будучи сопоставимыми, могут быть повторены в любое время и в любом научном центре. Так, в экспериментальной онкологии использовании линейных мышей и штаммов сингенных для них перевиваемых опухолей, в силу генетической (а, значит и гистогенетической) тождественности животных и опухолевых клеток позволяет минимизировать искажающее влияние на результаты антиген-зависимых иммунных факторов и, в итоге, на эффективность перевивки опухолей. В силу этого, постепенно, и особенно в последние десятилетия, инбредные линии и получаемые на их основе гибриды стали использоваться, практически, во всех областях биологии и экспериментальной медицины.

Вместе с тем, из-за инбрединговой депрессии линейные мыши отличаются пониженной жизнеспособностью, низкой плодовитостью и замедленным развитием, что находит выражение в их исключительно высокой чувствительности к изменениям внешней среды и неблагоприятному воздействию ее факторов (к температуре и влажности в помещениях содержания), в большей подверженности эпизоотиям, а также повышенной требовательностью к питанию. Случайно попадая в дикую природу, они, обычно, быстро погибают. Поэтому, требования к условиям содержания линейных мышей как в питомниках, так и в процессе выполнения экспериментов являются намного более жесткими, нежели в отношении таковых для беспородных животных.

На основе инбредных животных получены широко используемые в различных биомедицинских исследованиях популяции так называемых коизогенных животных (инбредные животные, носящие в генотипе дополнительный чужой ген),

мутантных стоков (потомки линейных животных, у которых спонтанно или под воздействием экзогенных факторов возникли мутации, приведшие к изменениям в фенотипе), а также гибридов.

Среди гибридов наибольшее распространение в экспериментальных исследованиях получили "гибриды 1-го поколения", обозначаемые символом "F1". Их выводят путем скрещивания мышей двух "чистых" линий, представляют собой генетически однородных животных, гетерозиготных по тем парам генов, по которым отличаются друг от друга две скрещиваемые линии. Такие гибриды "гемисингенны" (полусингенны) по отношению к животным каждой из этих двух линий. Гибриды F1 наследуют генетические особенности исходных линий, но не сохраняют всех их характеристик. Воспроизводимость результатов исследования, выполненного на гибридах F1, отличающихся высокой фенотипической однородностью, такая же высокая, как и у линейных жи-

вотных. Преимуществом таких гибридов является более высокие жизнеспособность и устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Вместе с тем, гибриды F1 не могут быть использованы для размножения, поскольку у их потомков (F2, F3 и т.д.) будет происходить менделевское расщепление как по генотипу, так и по фенотипу.

В заключение отметим, линейные мыши и сегодня остаются весьма ценным инструментом в руках исследователей, без которого невозможно представить современную экспериментальную медицину, а целенаправленное выведение новых линий мышей с нужными свойствами должно быть признано одним из важных направлений дальнейшего развития науки.

Н.О.Гудратов
Онкологический научный центр, г.Баку
