

КУРСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

Ежеквартальный рецензируемый журнал

Основан в 1998 году

№ 3

2006

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор – А.В. Завьялов, член-корр. РАМН
Зам. главного редактора – В.А. Лазаренко, профессор
Ответственный секретарь – И.И. Бобынцев, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.А. Должиков, профессор
С.В. Иванов, профессор
П.В. Калущий, профессор
В.П. Михин, профессор
Е.Н. Пашин, доцент
В.В. Плотников, профессор
М.В. Покровский, профессор
Н.Г. Филиппенко, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ю.Б. Белоусов, член-корр. РАМН (Москва)
И.В. Гайворонский, профессор (Санкт-Петербург)
В.С. Гасилин, академик РАМН (Москва)
В.К. Гостищев, академик РАМН (Москва)
И.И. Долгушин, член-корр. РАМН (Челябинск)
В.Г. Кукес, академик РАМН (Москва)
А.И. Лазарев, профессор (Курск)
Г.З. Пискунов, член-корр. РАМН (Москва)
Г.В. Порядин, член-корр. РАМН (Москва)
Ю.К. Скрипкин, академик РАМН (Москва)
К.В. Судаков, академик РАМН (Москва)

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и
средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации:
ПИ № 77-3066 от 10.04.2000 г.

Подписной индекс 60013 в каталоге
"Почта России"

Подписано в печать 20.09.2006 г.
Тираж 1000 экз.

Адрес редакции:

305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала
"Курский научно-практический вестник "Человек и
его здоровье".
Тел. (07122)2-12-26.
Факс (0712)56-73-99.
e-mail: bobig@mail.ru
www.kurskvestn.narod.ru

© Редколлегия Курского научно-практического
вестника "Человек и его здоровье"
(составитель), 2006 г.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE

Диндяев С.В., Виноградов С.Ю.

Биогенные амины крови и перитонеальной жидкости крыс в процессе полового цикла.....5

Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Курцева А.А., Чердаков В.Ю.

Репаративная активность пептидов различных функциональных групп при гепатопатиях.....11

Суняйкина О.А., Быстрова Н.А., Бровкина И.Л.

Иммуномодулирующее действие гликозаминогликанов и гликозидаз при тепловых поражениях.....18

Dindyayev S.V., Vinogradov S.Yu.

Biogenic amines of blood and peritoneal fluid in rats in the process of sexual cycle.....5

Smakhtin M.Yu., Konoplya A.I., Severyanova L.A., Bobyntsev I.I., Kurtseva A.A., Cherdakov V.Yu.

Reparative activity of different functional group peptides in hepatopathies.....11

Sunyaikina O.A., Bystrova N.A., Brovkina I.L.

The immunomodulating action of glycosaminoglycans and glycosidases under thermal defeat.....18

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Мишустин В.Н., Мишустина Н.Н., Федосов С.А., Маркин А.П.

Изучение давления внутри мышечно-фасциальных футляров голени при глубоких окклюзионных венозных тромбозах нижних конечностей.....24

Орлова С.Н., Рывкин А.И.

Этапы формирования дисбиоза верхних дыхательных путей у детей с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами.....30

Сергеев С.С., Денисюк Т.А., Кобзева Г.Д., Прокopenko Л.Г.

Иммунометаболические эффекты, вызываемые орлистатом, антиоксидантами и регуляторами энергетического обмена при ожирении.....34

Mishustin V.N., Mishustina N.N., Fedosov S.A., Markin A.P.

Study of pressure inside the shank's muscular-fascial compartment on the occlusive venous thromboses of inferior limbs.....24

Orlova S.N., Ryvkin A.I.

The stages formation microbiocenosis of respiratory tracts in children with recurrent stenosing laryngotracheitis.....30

Sergeev S.S., Denisjuk T.A., Kobzeva G.A., Prokopenko L.G.

Immunometabolic effects induced orlistate, antioxidants and regulators of the catabolism in the obesity.....34

ВОПРОСЫ ФАРМАЦИИ

QUESTIONS OF PHARMACY

Дремова Н.Б., Овод А.И.

Маркетинговые исследования лекарственного обеспечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.....41

Dremova N.B., Ovod A.I.

Marketing researches of drugs maintenance of the patients of prostatic hyperplasia.....41

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

TECHNICAL CONTRIBUTIONS

Корневский Н.А., Лазурина Л.П.

Проектирование полифункциональных систем поддержки принятия решений для управления состояниями сложных медико-экологических и социотехнических систем.....55

Korenevsky N.A., Lazurina L.P.

Projecting polyfunctional systems of support of making decisions for management of complex medico-ecological and socio-technical systems.....55

ОБЗОР

REVIEW

Северьянова Л.А., Бобынцев И.И.

Механизмы действия аминокислоты L-аргинина на нервную и иммунную регуляторные системы.....60

Severyanova L.A., Bobyntsev I.I.

The mechanisms of the amino acid L-arginine effects on the nervous and immune regulatory systems.....60

ХРОНИКА

Юдина С.М.

Российская научно-практическая конференция
"Новые технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия" (16-18 мая 2006 г., Курск).....76

CHRONICLE

Yudina S.M.

The Russian scientific conference "New technologies in immunology: immunodiagnosics & immunotherapy" (16-18 May, 2006, Kursk).....76

УДК 612.1:616-003.725:612.621.5.]001.6

БИОГЕННЫЕ АМИНЫ КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ КРЫС В ПРОЦЕССЕ ПОЛОВОГО ЦИКЛА

© Диндяев С.В., Виноградов С.Ю.

Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии
Ивановской государственной медицинской академии

В результате нейрогистохимического цитоспектрофлуориметрического исследования установлено, что содержание биогенных аминов (катехоламинов, серотонина и гистамина) в перитонеальной жидкости (тучных клетках и их микроокружении) и периферической крови (суммарное содержание в форменных элементах и плазме) крыс динамично в течение эстрального цикла. Выявлена положительная линейная корреляция между уровнями серотонина и катехоламинов в крови, перитонеальных тучных клетках, их микроокружении. Динамика изменений концентрации биоаминов в исследованных субстратах носит колебательный сопряженный во времени характер. Эта закономерность может отражать и определять интеграцию морфофункционального состояния крови, перитонеальной жидкости и органов репродуктивной системы при фазовых переходах организма на новые уровни гомеостаза, соответствующие половой цикличности.

Ключевые слова: гистамин, серотонин, катехоламины, кровь, перитонеальная жидкость, половой цикл.

BIOGENIC AMINES OF BLOOD AND PERITONEAL FLUID OF RATS IN THE SEXUAL CYCLE

Dindyaev S.V., Vinogradov S.Yu.

Histology, Embryology and Cytology Department of the Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

After neurohistochemical cytospectrofluorometric research the content of biogenic amines (catecholamines, serotonin, histamine) in the peritoneal fluid (mast cells and their microsurrrounding) and in the peripheral blood (total content in formed elements and plasma) has been determined dynamic during the estral cycle in rats. Positive linear correlation between serotonin and catecholamine levels in blood, peritoneal mast cells and their microsurrrounding has been revealed. The dynamics of bioamines concentration changes in substrata examined has variable, time-combined character. This correlation may reflect and determine the integration of blood morphofunctional state, that of peritoneal fluid and reproductive organs in the organism periodic transitions to the new hemostasis levels corresponding to the sexual cyclicity.

Key words: histamine, serotonin, catecholamines, blood, peritoneal fluid, sexual cycle.

Перитонеальная жидкость, реагируя на все изменения в генеративном аппарате женщины, во многом определяет условия для жизнеобеспечения гамет, зиготы и эмбриона на ранних этапах развития [9]. Изменения отдельных параметров перитонеальной жидкости могут быть не только диагностическим критерием заболевания, но и одновременно показателем состояния эффекторного звена регуляции функций половой системы. Одним из ведущих компонентов в цепи факторов гуморальной регуляции общего и местного гомеостаза являются биогенные амины [1, 2, 3, 4, 10, 12]. Установлено участие моноаминов в регуляции овариально-менструального цикла.

Определение концентраций и соотношений содержания различных биогенных аминов в тканях и тканевых жидкостях позволяет оценить участие каждого из них в процессе сохранения гомеостаза и выявить способность организма к компенсаторным и приспособительным процессам. В имеющихся работах, посвященных данной проблеме, отсутствует системный подход, не учитывается взаимосвязь динамики уровней биогенных аминов крови и перитонеальной жидкости в процессе эстрального цикла.

Цель работы: изучить динамику и корреляционные связи изменений содержания серотонина, катехоламинов и гистамина в перитонеальной жидкости и периферической крови крыс по периодам полового цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 75 интактных самках крыс репродуктивного возраста в осенне-зимний период. Исследуемые крысы были распределены на группы по следующим стадиям: ранний эструс, эструс, метаэструс, ранний диэструс, поздний диэструс, проэструс. Стадия эстрального цикла определялась по влагиалищным мазкам, окрашенным 1% раствором метиленового синего [6].

Материал исследования:

1) перитонеальная жидкость – мазок полученной с помощью микропипетки жидкости через срединный разрез брюшной стенки из околоматочной области;

2) периферическая кровь – мазок крови, полученной после отсечения части хвоста.

Забор материала производился под глубоким нембуталовым наркозом (50 мг/кг).

Методы исследования:

1) параформальдегидный метод Фалька-Хилларпа в модификации Е.М. Крохиной [7] для выявления биоаминсодержащих тканевых элементов в нефиксированных мазках крови и перитонеальной жидкости. С целью исключения аутофлуоресценции часть препаратов зондировалась без обработки параформом;

2) флуоресцентно-гистохимический метод Кросса-Эвена-Роста [11] для дифференцировки гистамина в нефиксированных мазках крови и перитонеальной жидкости.

Материал изучался на люминесцентном микроскопе ЛЮАМ-ИЗ с набором светофильтров, адекватных режиму флуоресценции биоаминов [5]. Цитоспектрофлуориметрию производили при помощи фотометрической насадки ФМЭЛ-1А зондом 0,5 (для структур перитонеальной жидкости) и 1,5 (для структур крови) с интерференционным фильтром 8 (525 нм) для определения серотонина, с фильтром 7 (517 нм) для гистамина и с фильтром 6 (480 нм) для катехоламинов. Регистрацию фототока осуществляли в условных единицах шкалы регистратора. Уровень биогенных аминов определялся в тучных клетках перитонеальной жидкости, их микроокружении (МТК), мазке крови (суммарное содержание).

Статистический анализ (математическое ожидание, дисперсия, коэффициенты параметрической и ранговой корреляции) осуществляли с помощью электронных таблиц Excel. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В мазках перитонеальной жидкости, обработанных с целью выявления серотонина и катехоламинов, тучные клетки хорошо дифференцируются по специфической желто-зеленой интенсивной флуоресценции зернистости в цитоплазме и нефлуоресцирующему ядру (рис. 1). Клетки округлой или овальной формы, 1-5 в поле зрения. В некоторых отмечаются признаки дегрануляции.

Содержание биогенных аминов в перитонеальной жидкости динамично и зависит от стадии полового цикла (рис. 2). Наиболее высокий уровень серотонина и катехоламинов в перитонеальных тучных клетках наблюдается в раннем эстресе ($p < 0,005$). В последующие стадии он постепенно снижается и достигает минимального значения в проэстресе ($p < 0,05$).

Количество катехоламинов в микроокружении минимально в проэстресе ($p < 0,005$), максимально – в позднем эстресе и позднем диэстресе ($p < 0,05$). Почти аналогично изменяется уровень серотонина.

Необходимо отметить отсутствие статистически достоверной разницы концентрации указанных биоаминов в тучных клетках и их микроокружении на стадии раннего и позднего диэстреса.

Значения коэффициентов линейной параметрической корреляции показывают сильную положительную степень тесноты связи содержания серотонина и катехоламинов по точкам зондирования в тучных клетках ($r = 0,8-0,89$), близкую к сильной – в МТК ($r = 0,65-0,83$) во всех стадиях цикла.

По данным рангового корреляционного анализа между сопряженными изменениями средних концентраций катехоламинов и серотонина в течение эстрального цикла выявляется высокая степень положительной хронозависимости ($R = 0,886$) в тучных клетках и близкая к высокой ($R = 0,671$) - в МТК (рис. 3).

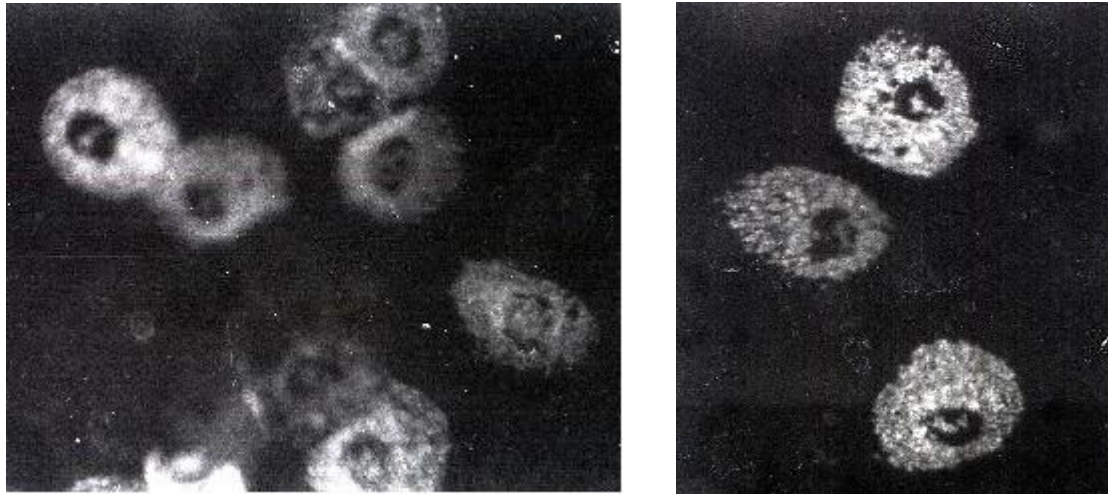


Рис. 1. Тучные клетки перитонеальной жидкости крыс, проэструс. Метод Фалька-Хилларпа, об. 90, гомаль 3.

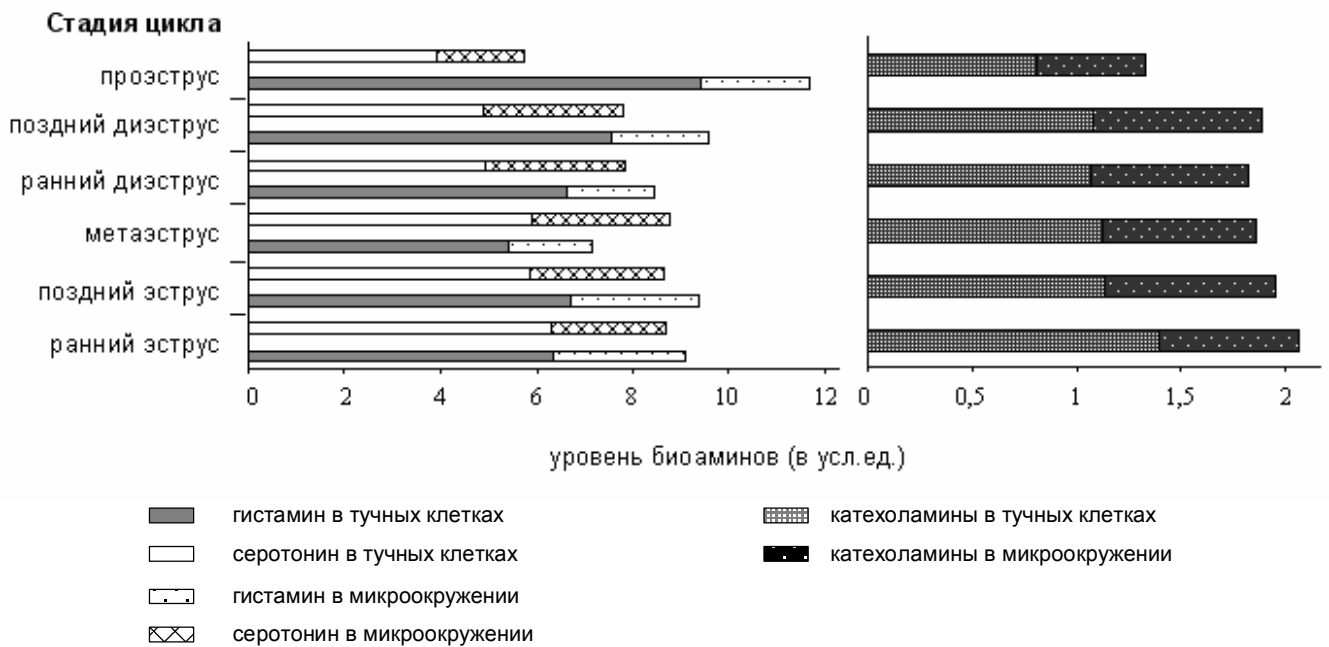


Рис. 2. Динамика содержания биогенных аминов в перитонеальных тучных клетках и их микроокружении в процессе эстрального цикла крыс.

В то же время не установлено статистически достоверной взаимосвязи изменений содержания одноименных биоаминов в перитонеальных тучных клетках и в их микроокружении.

Наибольшее содержание гистамина в тучных клетках перитонеальной жидкости отмечается в проэструс, в МТК – в ранний и поздний эструс ($p < 0,005$) (рис. 2). Минимальный уровень этого биоамина во всех исследуемых

структурах перитонеальной жидкости приходится на метаэструс ($p < 0,005$).

Ранговый корреляционный анализ выявляет высокую степень отрицательного хроносопряжения изменений в течение цикла содержания в тучных клетках гистамина и серотонина ($R = -0,88$) и близкую к высокой – катехоламинов и гистамина ($R = -0,6$). При увеличении содержания гистамина в перитонеальных тучных клетках наблюдается

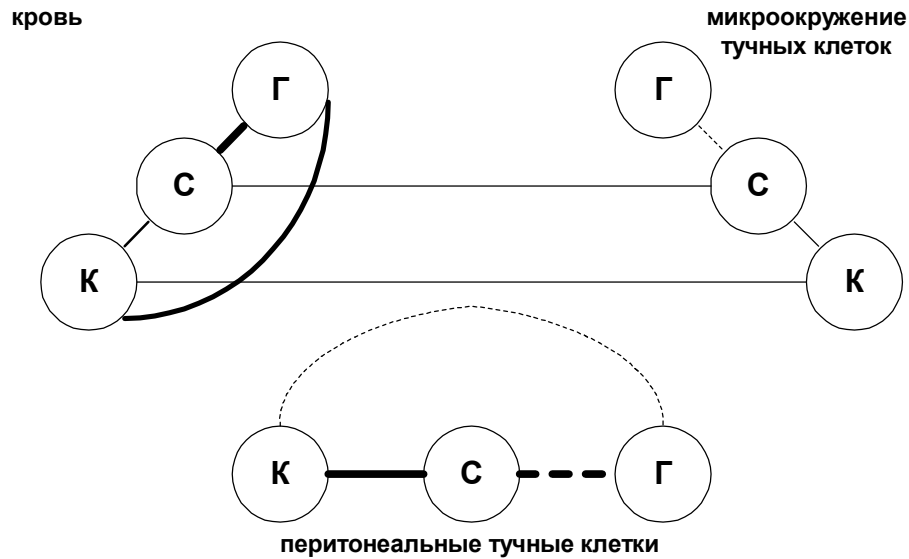


Рис. 3. Схема ранговых корреляционных связей изменений содержания биогенных аминов в крови, в перитонеальных тучных клетках и их микроокружении.
 Обозначения: К – катехоламины, С – серотонин, Г – гистамин.

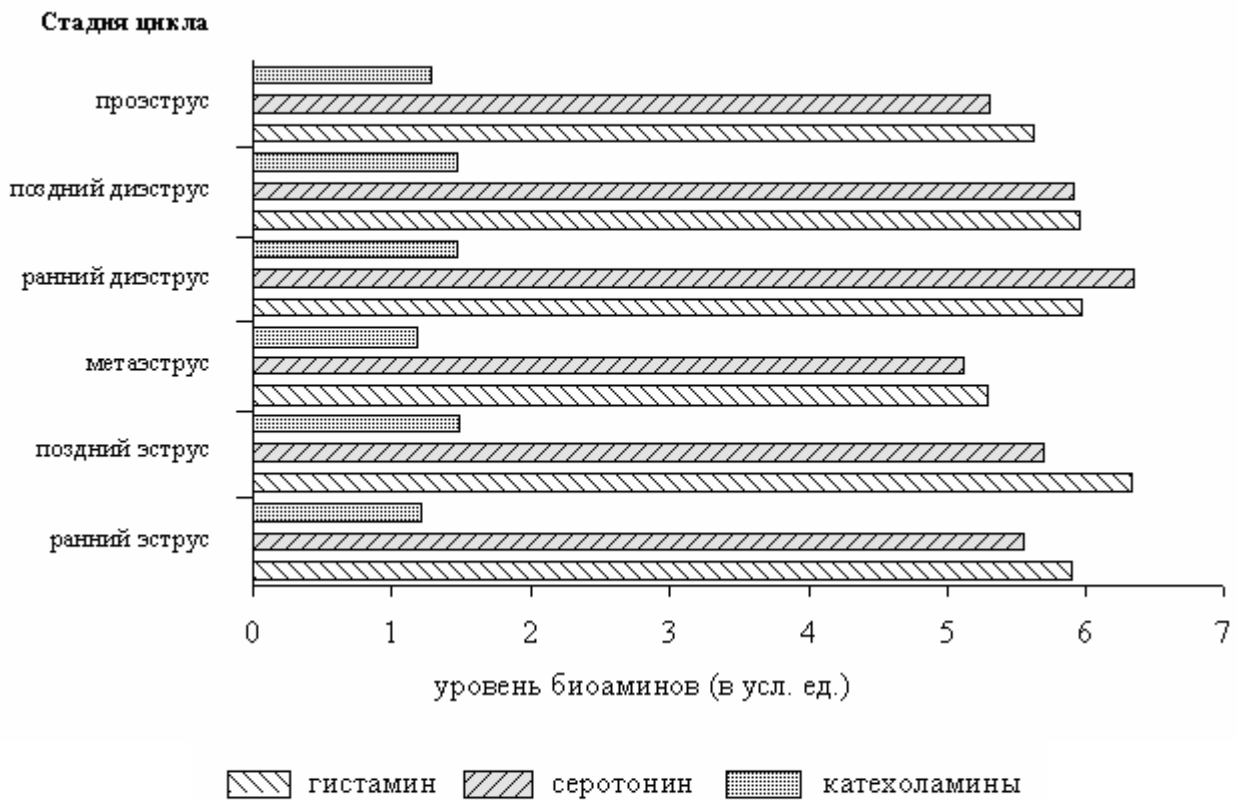


Рис. 4. Динамика содержания биогенных аминов в периферической крови крыс в процессе эстрального цикла.

уменьшение уровня в них серотонина и катехоламинов. В МТК аналогичная взаимосвязь выявлена только между изменениями содержания гистамина и серотонина ($R=-0,657$).

Наименьшее содержание всех исследуемых биогенных аминов в периферической крови наблюдается в метаэструс (рис. 4). Максимальный уровень катехоламинов ($p<0,005$) и гистамина ($p<0,001$) в крови при-

ходится на поздний эструс, а серотонина – на ранний диэструс ($p < 0,005$). Необходимо отметить отсутствие статистически достоверной разницы между содержанием биоаминов в стадии раннего и позднего диэструса.

Значения коэффициентов линейной параметрической корреляции характеризуют взаимосвязь количественных отношений серотонина и катехоламинов в крови по точкам зондирования от слабой положительной в метаэструсе и диэструсе ($r = 0,408-0,481$) до высокой положительной в проэструсе ($r = 0,781$). Очевидно, этот факт отражает частное проявление общей закономерности баланса механизмов, регулирующих полярные процессы анаболизма и катаболизма в гомеостатическом равновесии.

Данные рангового корреляционного анализа демонстрируют высокую степень положительного хроносопряжения изменений содержания в крови катехоламинов и гистамина ($R = 0,943$), серотонина и гистамина ($R = 0,886$), катехоламинов и серотонина ($R = 0,771$) в течение всего эстрального цикла.

Анализ динамики уровня исследуемых биогенных аминов в течение цикла выявляет относительно высокую положительную взаимосвязь между сопряженными изменениями суммарного содержания катехоламинов и серотонина в крови и в МТК перитонеальной жидкости ($R = 0,65-0,67$), отрицательную корреляционную тенденцию – между динамикой этих параметров в крови и в тучных клетках ($R = -0,14-0,26$) и слабую положительную – между колебаниями уровня в них гистамина ($R = 0,257$).

Предыдущими нашими исследованиями [4] выявлена параллель между содержанием половых стероидных гормонов в плазме крови и уровнем насыщения биоаминопозитивных структур яичника моноаминами. Было показано, что нарастание эстрогенового фона и повышение гормонпродуцирующей активности яичников в фазу проэструса сопровождается значительным увеличением содержания серотонина и катехоламинов в структурах овариального внутриорганного комплекса биоаминового обеспечения. Потребность яичников в повышенных концентрациях моноаминов [4, 8] перед овуляцией может объяснить выявленное в настоящем исследовании снижение уровня биогенных аминов в

крови и перитонеальной жидкости в стадиях позднего диэструса и проэструса как отражение их полезной утилизации структурами гонад.

Таким образом, содержание катехоламинов, серотонина и гистамина в перитонеальной жидкости и периферической крови не равнозначно в течение периодов эстрального цикла. Динамика изменений концентрации биоаминов в исследованных субстратах носит колебательный сопряженный во времени характер. Эта закономерность может отражать и определять интеграцию морфофункционального состояния крови, перитонеальной жидкости и органов репродуктивной системы при фазовых переходах организма на новые уровни гомеостаза, соответствующие половой цикличности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В., Капленко О.В.* Адренергические средства в акушерской практике. – СПб., ТОО ТК "Петрополис", 2000. – 272 с.
2. *Бабичев В.Н.* Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. – Пушкино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1995. – 227 с.
3. *Виноградов С.Ю., Погорелов Ю.В.* Морфогенез и нейромедиаторные биоамины // *Морфология*. – 1993. – Т. 105. – С. 9-11.
4. *Диндяев С.В., Погорелов Ю.В.* Внутриорганый комплекс биоаминового обеспечения (ВКБО) яичников: его составные элементы и их кооперация // *Успехи физиол. наук*. – 1993. – Т. 24, № 4. – С. 71-78.
5. *Диндяев С.В., Виноградов С.Ю., Погорелов Ю.В. и др.* Флуоресцентно-гистохимическое выявление катехоламинов и серотонина // *Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии*. – Сб. науч. работ, Томск, 2004. – Т. 4, № 1. – С. 84-85.
6. *Кабак Я.М.* Практикум по эндокринологии / М.: Изд-во Моск. ун-та, 1968. – 276 с.
7. *Крохина Е.М., Александров П.Н.* Симпатический (адренергический) компонент эффекторной иннервации сердечной мышцы // *Кардиология*. – 1969. – № 3. – С. 97-102.
8. *Леонтьев Л.А.* Функциональная морфология нервного аппарата яичников в онтогенезе / Минск: Наука и техника, 1977. – 121 с.
9. *Посисеева Л.В., Герасимов А.М., Назарова А.О., Шор А.Л.* Роль факторов перитонеальной жидкости в механизмах нарушения фертильности у женщин // *Российский вестник*

- ник акушера-гинеколога. – 2001. - № 1. - С. 36-38.
10. *Carretti N., Florio P., Bertolin A. et al.* Serum fluctuations of total and free tryptophan levels during the menstrual cycle are related to gonadotrophins and reflect brain serotonin utilization // *Hum. Reprod.* – 2005. – V. 20, № 6. – P. 1548-1553.
11. *Cross S.W.D., Ewen S.W.B., Rost F.W.D.* A study of the methods available for the cytochemical localisation of histamine by fluorescence induced with o-phthalaldehyde or acetaldehyde // *Histochem. J.* – 1971. – V. 3. – P. 471-476.
12. *Gordon D.S., Sergeeva V.E., Lubovtzeva L.A. et al.* Adrenergic innervation and bioamine containing Structures of the organs of the immune system // *Italian Journal of Anatomy and Embryology.* - 1999. – V. 104: Suppl. N 1: 239.

УДК 577.112.6:616.36-002

РЕПАРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП ПРИ ГЕПАТОПАТИЯХ

© Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Северьянова Л.А., Бобынцев И.И., Курцева А.А., Чердаков В.Ю.

Кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета

При гепатопатиях, как с повышенной активностью иммунной функции (тетрахлорметановая гепатопатия), так и со сниженной (гидразиновая гепатопатия), Gly-His-Lys активировал репаративную регенерацию гепатоцитов и снижал иммунную функцию вне зависимости от ее исходной активности. Он являлся более мощным стимулятором митотической активности гепатоцитов по сравнению с агонистом δ -опиатных рецепторов – пептидом DSLET и АКТГ₄₋₁₀. Направленность и выраженность эффектов DSLET и АКТГ₄₋₁₀ была неодинакова в разных моделях токсических гепатопатий, что свидетельствовало о регуляторном влиянии этих лигандов. DSLET более выражено, чем АКТГ₄₋₁₀, активировал репаративную регенерацию печени и обладал модуляторной активностью в отношении иммунной функции.

Ключевые слова: Gly-His-Lys, DSLET, АКТГ₄₋₁₀, гепатопатии, репаративная регенерация гепатоцитов, иммунный ответ.

REPARATIVE ACTIVITY OF DIFFERENT FUNCTIONAL GROUP PEPTIDES IN HEPATOPATHIES

Smakhtin M.Yu., Konoplya A.I., Severyanova L.A., Bobyntsev I.I., Kurtseva A.A., Cherdakov V.Yu.

Biochemistry Department of the Kursk State Medical University

Gly-His-Lys activated hepatocyte reparative regeneration and decreased the immune function in hepatopathies, both with the increased immune function (tetrachloromethane hepatopathy), and with the reduced one (hydrazine hepatopathy). It was the most potent activator of the hepatocyte mitotic activity comparing to an agonist of δ -opiate receptors – peptide DSLET and ACTH₄₋₁₀. The direction and expression of DSLET and ACTH₄₋₁₀ effects were not the same in differet toxic hepatopathy models that proved the regulatory influence of these peptides. In comparison to ACTH₄₋₁₀, DSLET was more potent in activating the reparative liver regeneration and had the immunomodulatory activity.

Key words: Gly-His-Lys, DSLET, ACTH₄₋₁₀, hepatopathies, reparative hepatocyte regeneration, immune response.

Пептидные молекулы являются важнейшими компонентами регуляторных систем организма и играют ключевую роль в поддержании гомеостаза [1, 3, 5, 7], в регуляции которого также участвует и печень [2, 6]. Учитывая постоянный рост заболеваемости этого органа, выявление регуляторных механизмов ее регенерации по-прежнему актуально. В связи с этим представляли интерес изучение и анализ эффектов пептидов различных функциональных групп. Трипептид Gly-His-Lys (GHL) обладает прямым гепатотропным действием, поскольку известно, что он повышает выживаемость гепатоцитов *in vitro* [12]. В то же время адаптация к изменяющимся условиям среды контролируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, одним из основных компонентов которой служит АКТГ [1, 7]. Фрагмент его молекулы – АКТГ₄₋₁₀, практически лишенный

стероидогенной активности, оказывает выраженное нейротропное действие [7]. С другой стороны, выраженность адаптивной реакции зависит и от активности стресс-лимитирующей системы, компонентами которой являются опиоидные пептиды, чьи рецепторы обнаружены, в том числе, и на мембране гепатоцитов [3]. При этом некоторые физиологические функции печени регулируются энкефалинами, испытывающими наибольшее сродство к δ -опиатным рецепторам, селективным агонистом которых является синтетический аналог энкефалинов – пептид DSLET [3].

В ранее проведенных исследованиях нами было показано различной степени выраженности стимулирующее влияние пептидов GHL, DSLET и АКТГ₄₋₁₀ в отношении физиологической регенерации гепатоцитов [8]. Отсутствие данных об эффектах этих пептидов

и подобных им лигандов в условиях патологии печени затрудняет дальнейшее изучение регуляторных механизмов ее регенерации, а также целенаправленный поиск новых гепатопротекторных препаратов пептидной природы. Учитывая тот факт, что иммунная система участвует в контроле процессов регенерации печени [2], а эффекты опиоидных пептидов могут зависеть от исходной активности иммунной функции [3], мы определили целью проведенного исследования изучение гепато- и иммуностропного действия пептидов GHЛ, DSLET и АКТГ₄₋₁₀ в условиях экспериментальных токсических гепатопатий, отличающихся исходным уровнем иммунной реактивности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на мышах СВА массой 22-25 граммов с использованием экспериментальных моделей острых токсических гепатопатий, сопровождающихся как повышением иммунной реактивности (тетрахлорметановая гепатопатия), так и ее снижением (гидразиновая гепатопатия) [9, 10]. Острое токсическое поражение печени вызывали внутрижелудочным введением 50% раствора тетрахлорметана в растительном масле по 3 мл/кг массы тела в течение 5 дней подряд или однократным внутрибрюшинным введением сернокислового гидразина (50 мг/кг). В экспериментах были использованы пептиды:

глицил-гистидил-лизин (GHЛ): H₂N – Gly - His - Lys - COOH

DSLET: H₂N - Tyr - D-Ser - Gly - Phe - Leu - Thr - COOH

АКТГ₄₋₁₀: H₂N - Met - Glu - His - Phe - Arg - Try - Gly - COOH

GHЛ был синтезирован в НИИ химии Санкт-Петербургского государственного университета, АКТГ₄₋₁₀ - в Институте молекулярной генетики РАН, а DSLET - в Кардиологическом научном центре РАМН. На основе ранее проведенных исследований гепато- и иммуностропных эффектов этих пептидов в физиологических условиях [8] были выбраны три дозы пептидов – 1,5, 50 и 150 мкг/кг массы, различающиеся по степени выраженности их эффектов. Навески растворяли в стерильном изотоническом растворе NaCl и

вводили внутривбрюшинно в объеме 0,1 мл десятикратно с интервалом в 24 часа между инъекциями - до, одновременно и после поступления гепатотропных ядов. Контрольные животные получали эквивалентные объемы физиологического раствора. На следующий день после последнего введения препарата животных забивали под эфирным наркозом и выделяли печень. Кусочки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине на 0,1M фосфатном буфере, pH = 7,2, и заливали в парафин по общепринятой методике. Парафиновые срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, после чего изучали общую морфологическую картину органа. Подсчитывали митотический индекс, отражающий активность клеточной формы регенерации, и индекс двуядерных гепатоцитов, показывающий выраженность ацитокинетической активности как формы внутриклеточной регенерации и резерва полиплоидизации [6]. Об интенсивности гуморального иммунного ответа судили по количеству антителообразующих клеток в селезенке на 5-й день после иммунизации эритроцитами барана [4]. Пептиды вводили до, одновременно и после иммунизации в течение десяти дней. Математическую обработку проводили, вычисляя M±m. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью *t* критерия Стьюдента и *U* критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пятидневное введение тетрахлорметана вызывало развитие центрлобулярных некрозов, выраженную жировую дистрофию гепатоцитов и компенсаторное усиление их репаративной регенерации. В этих условиях GHЛ в дозе 1,5 мкг/кг повышал митотическую активность гепатоцитов, не влияя на число двуядерных клеток (рис. 1). При повышении дозы пептида до 50 и 150 мкг/кг наблюдалась дальнейшая активация регенерации за счет ацитокинетических митозов. DSLET в тех же условиях при дозе 1,5 мкг/кг активировал репаративную регенерацию печени, повышая как число митозов, так и двуядерных гепатоцитов. Но при дозах 50 и 150 мкг/кг стимулирующий эффект пептида был менее выраженным, поскольку не происходило досто-

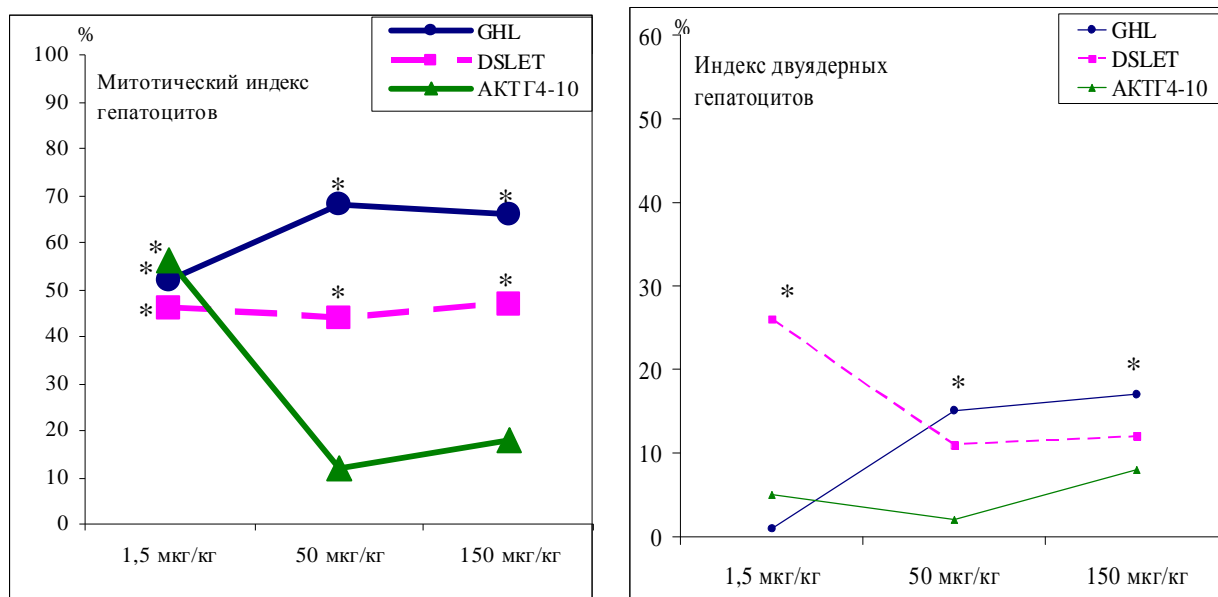


Рис. 1. Влияние GHL, DSLET и АКТГ₄₋₁₀ на репаративную регенерацию гепатоцитов в условиях острого отравления тетрахлорметаном.

Примечание: 1. Изменения показателей регенерации выражены в процентах по сравнению с контрольными группами (тетрахлорметан + NaCl); 2. * – $p < 0,05$ по сравнению с этими группами.

верного увеличения числа двуядерных клеток. Кроме того, при введении пептида в дозах 50 и 150 мкг/кг митотическая активность не изменялась по сравнению с ее уровнем в группе, получавшей пептид в дозе 1,5 мкг/кг, тогда как в физиологических условиях более выраженный митотический эффект отмечался именно при дозах DSLET 50 и 150 мкг/кг [8]. АКТГ₄₋₁₀ в малой дозе 1,5 мкг/кг активировал репаративную регенерацию гепатоцитов, повышая число митозов, но не количество двуядерных клеток. При повышении дозы пептида до 50 и 150 мкг/кг усиления репаративной регенерации не было выявлено, что могло быть обусловлено проявлением центрального модуляторного влияния АКТГ₄₋₁₀, возможно, более выраженного в высоких дозах.

Введение тетрахлорметана сопровождалось активацией гуморального иммунного ответа, о чем свидетельствовало повышение числа антителообразующих клеток в селезенке отравленных животных (табл.). В этих условиях DSLET и АКТГ₄₋₁₀ обладали более выраженным иммунокорректирующим эффектом по сравнению с GHL. Во всех изученных дозах они нормализовали количество антителообразующих клеток, тогда как GHL при дозе 1,5 мкг/кг снижал их число, но не до уровня контрольных животных, получавших

масло и изотонический раствор NaCl. Таким образом, в условиях острой тетрахлорметановой гепатопатии выбранные пептиды, ускоряя репаративные процессы в печени, обладают одновременно корригирующим эффектом в отношении иммунных реакций. Но, в отличие от GHL, увеличение дозы DSLET и АКТГ₄₋₁₀ не усиливало их репаративную и иммуносупрессирующую активность, в то время как в физиологических условиях наблюдалось усиление этих эффектов по мере повышения вводимой дозы [8], что указывает на зависимость влияния DSLET и АКТГ₄₋₁₀ от исходной активности компенсаторно-приспособительных реакций.

В условиях гидразиновой гепатопатии с исходно сниженной активностью иммунной функции также наблюдалась выраженная центрлобулярная жировая дистрофия гепатоцитов. При этом влияние GHL было аналогично его эффектам в условиях отравления тетрахлорметаном (рис. 2). В дозе 1,5 мкг/кг пептид обладал одинаковой митотической активностью с дозами 50 и 150 мкг/кг, начиная с которых проявлялось его действие и на ацитокинетические митозы гепатоцитов. DSLET же не оказывал существенного влияния на митозы гепатоцитов, но повышал число двуядерных клеток с наибольшей выра-

Влияние GHЛ, DSLET и АКТГ₄₋₁₀ на число антителообразующих клеток (M±m, n=9) в селезенке мышей, отравленных тетрахлорметаном или гидразином

Условия опыта	GHL	DSLET	АКТГ ₄₋₁₀
	АОК на селезенку 10 ³		
ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВАЯ гепатопатия			
1. Контроль (масло+ NaCl)	33,7±5,3	32,7 ±5,4	34,5 ±6,2
2. Тетрахлорметан + NaCl	88,2±11,2 * ¹	86,3±10,4* ¹	78,9 ±9,6* ¹
3. Тетрахлорметан + пептид (1,5 мкг/кг)	65,4±7,1* ^{1,2}	35,9 ±6,1* ²	33,4 ±5,6* ²
4. Тетрахлорметан + пептид (50 мкг/кг)	43,2±6,5* ^{2,3}	43,5 ±6,8* ²	41,9 ±6,7* ²
5. Тетрахлорметан + пептид (150 мкг/кг)	39,9±6,1* ^{2,3}	34,3 ±5,9* ²	36,9 ±6,4* ²
ГИДРАЗИНОВАЯ гепатопатия			
1. Контроль (NaCl)	35,4±5,3	30,2 ±5,8	29,4 ±5,2
2. Гидразин + NaCl	18,3±2,2* ¹	15,4±2,6* ¹	17,5±2,1* ¹
3. Гидразин + пептид (1,5 мкг/кг)	12,2±1,6* ^{1,2}	10,8±2,1* ¹	17,4±2,2* ¹
4. Гидразин + пептид (50 мкг/кг)	8,1 ±1,2* ¹⁻³	23,9±2,4* ^{2,3}	12,7±1,7* ¹⁻²
5. Гидразин + пептид (150 мкг/кг)	7,3 ±1,1* ¹⁻³	22,3±2,2* ^{2,3}	10,2±1,4* ¹⁻³

Примечание: 1. АОК - число антителообразующих клеток (10³ на селезенку), 2. * - показывает достоверные отличия, p<0,05.

Цифры рядом со звездочкой означают номера групп, с какими сравнивались различия.

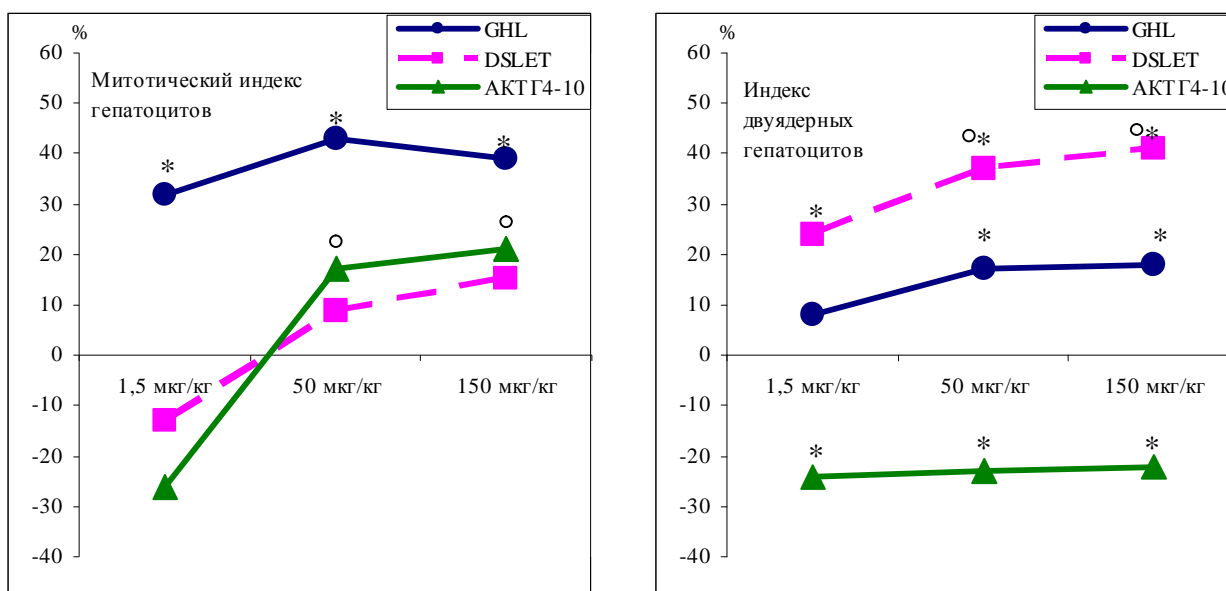


Рис. 2. Влияние GHЛ, DSLET и АКТГ₄₋₁₀ на репаративную регенерацию гепатоцитов в условиях острого отравления гидразином.

Примечание: 1. Изменения показателей регенерации выражены в процентах по сравнению с контрольными группами (гидразин + NaCl); 2. * – p<0,05 по сравнению с этими группами; 3^o – p<0,05 по сравнению с данными при дозе 1,5 мкг/кг.

женностью эффекта при введении в дозах 50 и 150 мкг/кг, что обуславливает усиление функции печени при сохранении числа функционирующих клеток [6]. Тогда как АКТГ₄₋₁₀ не только не проявлял стимулирующего эффекта, но даже ослаблял репаративную регенерацию, снижая количество двуядерных клеток. Поскольку регенераторные эффекты АКТГ₄₋₁₀ в этой модели противоположны его эффектам в условиях гепатопатии, вызванной тетрахлорметаном, можно предположить, что изменение направленности репаративных эффектов пептида зависит от механизма развития или тяжести гепатопатии.

Введение гидразина сопровождалось супрессией гуморального иммунного ответа, о чем свидетельствовало снижение числа антителообразующих клеток в селезенке отравленных животных (табл.). В этих условиях GHL и АКТГ₄₋₁₀ иммунокорректирующим эффектом не обладали, а напротив, усиливали супрессию иммунной функции, более выражено при дозах 50 и 150 мкг/кг. В отличие от них DSLET в тех же дозах нормализовал уровень гуморального иммунного ответа, о чем свидетельствовало повышение количества антителообразующих клеток в селезенке до их уровня у здоровых животных. Таким образом, в условиях гепатопатии, сопровождавшейся изначально сниженной иммунной функцией, в отличие от GHL и АКТГ₄₋₁₀, DSLET не только не проявлял иммуносупрессирующего влияния, но даже менял направленность эффекта в сторону повышения и нормализации иммунной реактивности, осуществляя тем самым иммуномодуляторную активность.

Необходимо подчеркнуть, что использованные модели гепатопатий значительно отличаются по состоянию иммунной функции. Так, пятикратное введение тетрахлорметана сопровождается более выраженным синдромом цитолиза, выходом протеаз, их воздействием на макрофаги и эритроциты, что приводит к усилению секреции иммуностимулирующих цитокинов (преимущественно интерлейкина-1), с чем, видимо, и связано повышение иммунной реактивности в этой модели [2, 9]. В экспериментальной модели с использованием гидразина даже его однократное введение приводит к развитию вторичного иммунодефицитного состояния, вы-

званного иммунотоксическим действием гепатотропного яда и выделением иммуносупрессирующих субстанций [2, 10]. Исходя из однонаправленности гепатотропных и иммуносупрессирующих эффектов GHL, возможно предположить, что в разных моделях поражения печени этот пептид обладает сходным механизмом их реализации. При этом он является наиболее мощным стимулятором митотической активности гепатоцитов по сравнению с другими изученными пептидами. Во всех моделях экспериментальных гепатопатий наблюдаются иммуносупрессирующие эффекты этого пептида вне зависимости от изначального состояния иммунной функции. Учитывая это, можно предположить, что основные эффекты GHL реализуются не на "центральной", а на "периферическом" уровне, в частности на уровне печени и иммунной системы. В пользу этого свидетельствует тот факт, что точно такая же последовательность аминокислот, как и в GHL, обнаружена в молекуле коллагена [11]. Вполне вероятно, что этот пептид образуется под влиянием протеаз в месте повреждения и стимулирует восстановительные процессы в поврежденном органе, что, очевидно, и является его физиологической функцией [11, 12]. Подобный механизм действия характерен для периферических пептидов, образующихся в результате частичного протеолиза соответствующих белков и осуществляющих аутокринную или паракринную регуляцию [13].

DSLET и АКТГ₄₋₁₀ проявляют регуляторное влияние на восстановление печени и иммунной функции, поскольку выраженность и направленность проявляемых ими эффектов зависит от модели токсической гепатопатии. Кроме того, их эффекты в условиях поражения печени отличаются от эффектов этих пептидов у животных без патологии [8], что указывает на участие этих или подобных им лигандов в механизмах адаптации организма к различным токсическим агентам. Так, в условиях тетрахлорметановой гепатопатии DSLET стимулировал репаративную регенерацию гепатоцитов и нормализовал иммунологическую реактивность, препятствуя тем самым гиперактивации иммунной функции. Тот факт, что повышение дозы пептида не усиливало его эффекты, может быть следствием механизма обратной отрицательной свя-

зи, который существенно снижает экспрессию δ -опиатных рецепторов при длительном воздействии их агонистов [14]. Известно, что в условиях иммунодефицита регенераторные процессы протекают менее интенсивно [2]. Возможно, что с этим фактом связаны менее выраженные репаративные эффекты DSLET, а именно отсутствие влияния пептида на митозы гепатоцитов при отравлении гидразином. В то же время усиливалась ацитокинетическая активность пептида в отношении гепатоцитов и изменялась направленность иммуотропного действия, что могло быть связано с выраженным стресс-лимитирующим действием, характерным для опиоидов, и ослаблением секреции глюкокортикостероидов, обладающих иммуносупрессорной активностью [5]. Есть основание сделать заключение о модуляторном влиянии опиоидного пептида DSLET на репаративную регенерацию печени и иммунную реактивность в условиях токсических гепатопатий, поскольку известно, что опиоидные пептиды выступают в качестве регуляторов биологических систем, способных изменять их уровень функционирования в зависимости от исходного состояния [3].

По сравнению с DSLET, репаративные и иммуномодуляторные эффекты АКТГ₄₋₁₀ значительно менее выражены. В условиях тетрахлорметановой гепатопатии АКТГ₄₋₁₀ стимулирует репаративную регенерацию печени, повышая митотическую активность гепатоцитов, только в малой дозе (1,5 мкг/кг). В условиях же отравления гидразином наблюдалось даже ослабление регенерации за счет снижения количества двуядерных гепатоцитов. Скорее всего, определенный вклад в ослабление репаративной регенерации печени в этом случае вносит усиливающаяся под влиянием АКТГ₄₋₁₀ иммуносупрессия [2]. Вероятно, при этом большее действие на иммунитеты оказывают прямые, а не центральные эффекты этого пептида, обладающего модуляторным влиянием на мозговые структуры [7].

Таким образом, эффект GHL – активаторный в отношении репаративной регенерации гепатоцитов и иммуносупрессорный вне зависимости от исходной активности иммунной функции, что приводит к предположению о преимущественно местном действии этого

пептида. Направленность и выраженность эффектов DSLET и АКТГ₄₋₁₀ неодинакова в разных моделях токсических гепатопатий, что свидетельствует о регуляторном влиянии этих лигандов, при этом DSLET, активируя репаративную регенерацию печени, обладает модуляторной активностью и в отношении иммунной функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневиц // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 1. – С. 22-32.
2. Алексеева И.Н., Брызгина Т.М., Павлович С.И., Ильевич Н.В. Печень и иммунологическая реактивность – Киев, 1991. – 168 с.
3. Зозуля А.А. Опиоиды и иммунитет / А.А. Зозуля, С.Ф. Пшеничкин // Итоги науки и техники: Сер. "Иммунология". - 1990.- Т 25, С. 48-120.
4. Иммунологические методы: Пер. с нем. / Под ред. Г. Фримеля. – М.: Мир, 1987.
5. Меерсон Ф.З. Стрессорные нарушения в системе противоопухолевого иммунитета и их ограничение стресслимитирующими факторами / Ф.З. Меерсон, Г.Т. Сухих // Вестн. АМН СССР. – 1985. – № 8. – С. 23-29.
6. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций – М., 1987.
7. Регуляторные пептиды: влияние на иммунную систему и репаративные процессы / Л.А. Северьянова, И.И. Бобынцев, Ю.Д. Ляшев и др. // Мед. академ. журн. – 2003. - Т. 3, № 3. Прилож. 4. – С. 74-75.
8. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Северьянова Л.А., Швейнов И.А. DSLET и АКТГ₄₋₁₀ стимулируют митотическую активность гепатоцитов и снижают антителогенез // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 5. – С. 505-507.
6. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Северьянова Л.А., Швейнов И.А. Фармакологическая коррекция пептидом GLY-HIS-LYS иммунометаболических нарушений в условиях поражения печени тетрахлорметаном // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 2. – С. 19-21.
9. Смахтин М.Ю., Конопля А.И., Швейнов И.А. Стимуляция репаративной регенерации фактором роста клеток печени и его иммунометаболические эффекты в условиях гепатопатии, вызванной гидразином // Вестн. новых медицинских технологий. – 2003. - Т. 10, № 1-2. –

- C. 22-23.
7. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ / F.X. Maquart, L. Pickart, M. Laurent et al. // FEBS Lett. – 1988. – Vol. 238, № 2. – P. 343-346.
 8. In vivo stimulation of connective tissue accumulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ in rat experimental wounds / F.X. Maquart, G. Bellon, B. Chaqour et al. // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 92, № 5. – P. 2368-2376.
 9. Influence of syntetic peptide corresponding to the ACTH-like sequence of human immunoglobulin G1 on activity of murine thymocytes and peritoneal macrophages / E.V. Navolotskaya, T.A. Zargarova, T.N. Lepikhova et al. // Immunol. Lett. – 2000. – Vol. 72, № 2. – P. 93-99.
 10. Wang Y., Wang X.M., Han J.S. Inhibition of the expression of delta opioid receptor mRNA by long-term exposure of NG-108-15 cell line to delta opioid agonists // Sheng Li Xue Bao. – 1998. – Vol. 50, № 2. – P. 217-221.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ И ГЛИКОЗИДАЗ ПРИ ТЕПЛОВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

© *Суняйкина О.А., Быстрова Н.А., Бровкина И.Л.*

Кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета

Изучено иммуномодулирующее действие гликозаминогликанов и гликозидаз при тепловых поражениях (тепловой стресс, тепловой шок). Исследовались показатели гуморального и клеточного иммунитета, функционально-метаболическая активность (ФМА) полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), окислительный резерв нейтрофилов. Установлено, что растительные гликозаминогликаны, N-ацетилнейраминная кислота, гиалуронидаза и лизоцим вызывают иммуномодулирующий эффект при тепловом стрессе и тепловом шоке. Сочетанное введение N-ацетилнейраминной кислоты и лизоцима нормализует ФМА ПЯЛ, стимулирует развитие обеих форм иммунного ответа. N-ацетилнейраминная кислота усиливает иммуномодулирующее действие лизоцима.

Ключевые слова: тепловое поражение, гликозаминогликаны, гликозидазы, N-ацетилнейраминная кислота, иммуномодуляция.

THE IMMUNOMODULATING ACTION OF GLYCOSAMINOGLYCANS AND GLYCOSIDASES IN THERMAL DAMAGE

Sunyaikina O.A., Bystrova N.A., Brovkina I.L.

Biochemistry Department of the Kursk State Medical University

The immunomodulating action of glycosaminoglycans and glycosidases has been studied in thermal damages (thermal stress, thermal shock). The indices of humoral immune response and hypersensitivity of the delayed type, functional and metabolic activity of polymorphonucleus leucocytes, and the oxidative reserve of neutrophils have been investigated. It has been established that plant glycosaminoglycans, N-acetylnuromine acid, gyaluronidase and lysozyme cause the immunomodulating effect in thermal stress and thermal shock. The combinatory administration of N-acetylnuromine acid and lysozyme normalizes functional and metabolic activity of polymorfonucleus leucocytes, stimulates the development of generous forms of immune response. N-acetylnuromine acid enhances the immunomodulating action of lysozyme.

Key words: thermal damage, glycosaminoglycans, glycosidases, N-acetylnuromine acid, immunomodulation.

Действие на организм высокой температуры окружающей среды в режиме, вызывающем возникновение теплового стресса и теплового шока, приводит к снижению фагоцитарно-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов, подавлению пролиферативной активности лимфоцитов, угнетению развития гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа [10].

Уменьшение выраженности нарушений иммунологических функций, вызываемых тепловым стрессом, наблюдается при введении животным стабилизаторов клеточных мембран – эссенциале и рибоксина. При тепловом шоке применение этих препаратов малоэффективно [2].

Целью настоящей работы было изучение иммуномодулирующей эффективности гли-

козаминогликанов и гликозидаз при действии на организм высокой температуры, вызывающей возникновение теплового стресса и теплового шока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на крысах Вистар массой 180-200 г. Животных прогревали в тепловой камере 60 мин при 40⁰С или 60 мин при 42⁰С. Прогревание при 40⁰С не приводило к обездвиживанию и гибели животных, после прогревания при 42⁰С крыса в течение 5-6 мин не двигалась, 20-30% животных погибали в течение 5 суток. Учитывая это состояние, животных после прогревания при 40⁰С условно обозначали как тепловой стресс (ТС), а при 42⁰С - как тепловой шок (ТШ)

(Соловьев А.С., 1994). Крыс иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ) непосредственно после температурных воздействий. О выраженности гуморального иммунного ответа (ГИО) судили по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке [7], интенсивность гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали по разнице массы регионарных и контралатеральных лимфатических узлов (РМЛ) [11]. О функционально-метаболической активности (ФМА) полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) судили по величинам фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Окислительный резерв нейтрофилов (ОРН) оценивали по показателям спонтанного и индуцированного зимозаном НСТ-тестов [12].

Изучали иммуномодулирующее действие гликозаминогликанов (ГАГ), выделенных из соцветий лекарственных растений семейств Asteraceae, Tuliaceae и Polygonaceae (ГАГ-А, ГАГ-Т и ГАГ-Р) [5], мономеров ГАГ глюкозамина (ГА), N-ацетилнейраминовой кислоты (АНК), гиалуронидазы (лидазы) и лизоцима. Препараты вводили внутримышечно 5-кратно с 12-часовым интервалом. Разовые дозы ГАГ равнялись 5 мг/кг, ГА – 5 мг/кг, АНК – 5 мг/кг, гиалуронидазы – 2 ИЕ/кг, лизоцима – 1 мг/кг.

Результаты подвергали статистической обработке с применением критериев Стьюдента и Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ большого числа работ (более 300), опубликованных за последние 10 лет, показал, что эффективными иммуномодуляторами являются выделяемые из лекарственных растений биофлавоноиды, сапонины и ГАГ [9]. Кислые и нейтральные полисахаридные комплексы усиливают поглотительную и переваривающую функции мононуклеаров крови, макрофагов печени и селезенки, повышают спонтанную и митоген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов, стимулируют развитие различных форм иммунного ответа. Растительные ГАГ вызывают иммуномодулирующий эффект при интенсивных физических нагрузках, токсическом поражении печени, холодном стрессе [1, 4, 5]. Не изучено влияние растительных полисахаридов на иммунологическую реактивность организма и на функции иммуноцитов при тепловых поражениях организма.

Прогревание в режиме, вызывающем ТС, угнетало функции мононуклеаров, супрессировало развитие ГИО и ГЗТ. Введение после прогревания ГАГ-А, ГАГ-Т и ГАГ-Р усиливало, но не нормализовало ФМА ПЯЛ, развитие ГИО и ГЗТ (табл. 1). Прогревание, вызывавшее тепловой шок, усиливало выраженность супрессирующих эффектов, наблюдавшихся при тепловом стрессе. При тепловом

Таблица 1

Влияние гликозаминогликанов на функционально-метаболическую активность полиморфноядерных лейкоцитов, развитие гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа при тепловом стрессе

Условия опыта	ИАФ, ед	ОРН, ед	АОК, тыс/селезенка	РМЛ, мг
1. Контроль	70,1±7,3	17,3±1,8	28,2±3,0	4,8±0,5
2. Тепловой стресс	33,2±3,6 ^{*1}	9,5±1,0 ^{*1}	16,3±1,9 ^{*1}	3,4±0,3 ^{*1}
3. ТС, введение ГАГ-А	53,4±4,8 ^{*1,2}	12,2±1,3 ^{*1,2}	23,4±2,5 ^{*1,2}	4,1±0,4 ^{*1}
4. ТС, введение ГАГ-Т	49,7±5,0 ^{*1,2}	11,7±1,5 ^{*1,2}	21,7±2,3 ^{*1,2}	3,3±0,4 ^{*1}
5. ТС, введение ГАГ-Р	52,6±5,4 ^{*1,2}	13,0±1,4 ^{*1,2}	23,1±2,4 ^{*1,2}	4,0±0,4 ^{*1}

Примечание: индекс активности фагоцитов ИАФ – (ФИ x ФЧ); окислительный резерв нейтрофилов ОРН – (НСТинд. – НСТсп.).

* - $p < 0,05$, цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к показателю какой группы различия достоверны.

Влияние гликозаминогликанов на функционально-метаболическую активность полиморфноядерных лейкоцитов, развитие гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа при тепловом шоке

Условия опыта	ИАФ, ед	ОРН, ед	АОК, тыс/селезенка	РМЛ, мг
1. Контроль	70,1±7,3	17,3±1,8	28,2±3,0	4,8±0,5
2. Тепловой шок	11,9±1,3 ^{*1}	5,9±0,7 ^{*1}	11,7±1,4 ^{*1}	2,3±0,2 ^{*1}
3. ТШ, введение ГАГ-А	12,5±1,5 ^{*1}	5,7±0,8 ^{*1}	12,9±1,5 ^{*1}	2,1±0,2 ^{*1}
4. ТШ, введение ГАГ-Т	11,3±1,5 ^{*1}	6,2±0,9 ^{*1}	12,2±1,4 ^{*1}	2,4±0,3 ^{*1}
5. ТШ, введение ГАГ-Р	12,2±1,4 ^{*1}	6,0±0,8 ^{*1}	13,1±1,6 ^{*1}	2,2±0,2 ^{*1}

Обозначение: см. таблицу 1.

шоке все исследованные препараты ГАГ оказались не эффективными (табл. 2).

Постоянными компонентами молекулярного окружения клеток разных органов человека и животных являются гликозаминогликаны, протеогликаны и продукты их гидролиза, участвующие в сложных процессах регуляции пролиферации клеток, межклеточного узнавания и взаимодействия [3]. Эти соединения синтезируются и выделяются стимулированными макрофагами [13]. Действие на организм стрессирующих агентов приводит к изменению концентрации гликозаминогликанов, а также их фрагментов в крови и содержанию их в клетках.

Изучена иммуномодулирующая активность мономеров гликозаминогликанов –

глюкозамина и ацетилнейраминовой кислоты (АНК) на ФМА ПЯЛ, развитие различных форм иммунного ответа в норме и при тепловом стрессе и тепловом шоке (табл. 3).

Введение глюкозамина не влияло на ФМА ПЯЛ и иммунологическую реактивность интактных крыс и животных, подвергнутых действию высокой внешней температуры. В отличие от этого, инъекции АНК повышали ФМА ПЯЛ и стимулировали развитие ГИО и ГЗТ у здоровых животных и уменьшали выраженность угнетения этих процессов при тепловом стрессе. Введение АНК не влияло на показатели, характеризующие ФМА ПЯЛ, а также развитие ГИО и ГЗТ при тепловом шоке.

Таблица 3

Влияние глюкозамина и ацетилнейраминовой кислоты на функционально-метаболическую активность полиморфноядерных лейкоцитов, развитие гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа при тепловом стрессе и тепловом шоке

Условия опыта	ИАФ, ед	ОРН, ед	АОК, тыс/селезенка	РМЛ, мг
1. Контроль (без прогревания и введения ГАГ)	70,1±7,3	17,3±1,8	28,2±3,0	4,8±0,5
2. Тепловой стресс	33,2±3,6 ^{*1}	9,5±1,0 ^{*1}	16,3±1,9 ^{*1}	3,4±0,3 ^{*1}
3. ТС, введение глюкозамина	34,8±3,9 ^{*1}	10,1±1,2 ^{*1}	18,0±2,1 ^{*1}	3,6±0,3
4. ТС, введение АНК	52,6±5,7 ^{*1-3}	13,7±1,4 ^{*1-3}	23,4±2,5 ^{*1-3}	4,1±0,4 ^{*1-3}
5. Тепловой шок	11,9±1,3 ^{*1-4}	5,9±0,8 ^{*1-4}	11,7±1,4 ^{*1-4}	2,3±0,2 ^{*1-4}
6. ТШ, введение АНК	13,2±1,4 ^{*1-4}	6,4±0,8 ^{*1-4}	12,9±1,5 ^{*1-4}	2,5±0,2 ^{*1-4}

Обозначение: см. таблицу 1.

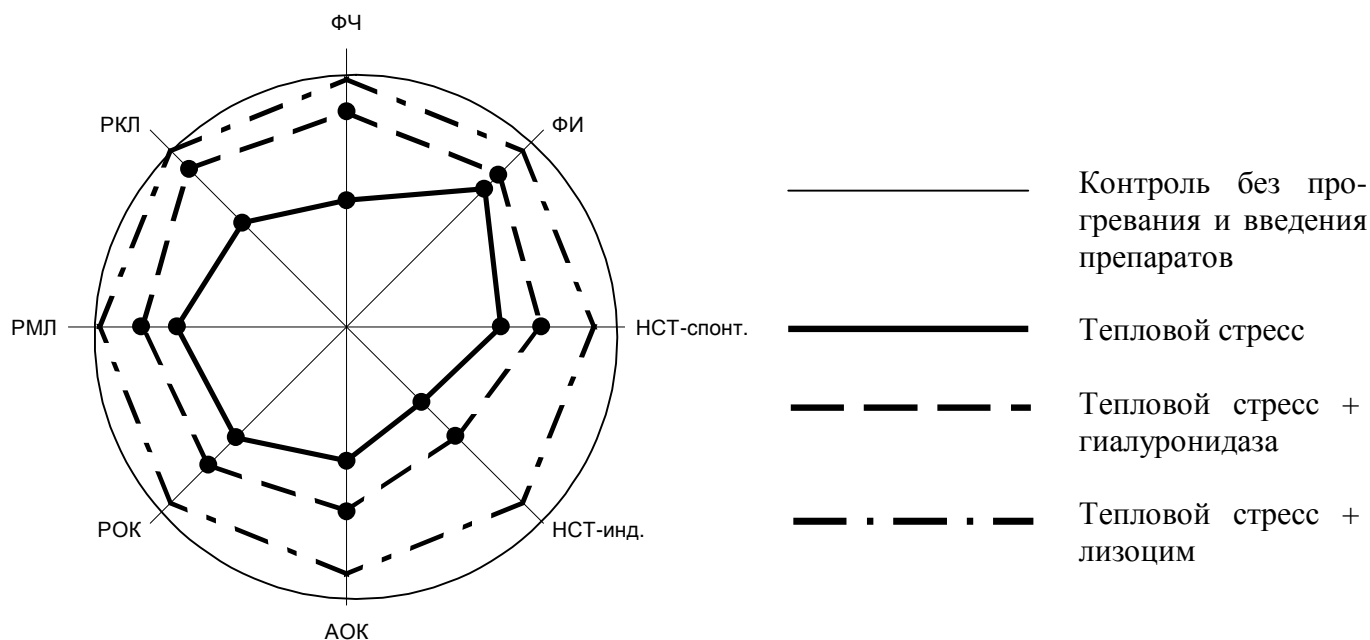


Рис. 1. Иммуномодулирующее действие гиалуронидазы и лизоцима при тепловом стрессе.

Фрагментация ГАГ осуществляется набором ферментов, важнейшим из которых является гиалуронидаза. Этот фермент расщепляет гиалуроновую кислоту до тетрасахарида, содержащего по 2 остатка глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Другой гликолитический фермент, лизоцим, катализирует гидролиз гликозидной связи С-4 N-ацетилглюкозамина. Можно было предположить, что продукты катализируемого гиалуронидазой и лизоцимом гидролиза ГАГ вызывают иммуностимулирующий эффект в норме и при различных состояниях, характеризующихся возникновением иммунодефицита.

Изучено влияние препарата гиалуронидазы (лидазы) и лизоцима на ФМА мононуклеаров крови и развитие различных форм иммунного ответа в норме и при тепловых поражениях. Препараты вводили по схеме, указанной для ГАГ.

Установлено, что инъекции гиалуронидазы или лизоцима повышали ФМА мононуклеаров, стимулировали развитие ГИО и ГЗТ у здоровых животных. Гиалуронидаза уменьшала выраженность угнетения ФМА мононуклеаров, ГИО и ГЗТ при тепловом стрессе. Лизоцим нормализовал ФМА мононуклеаров, развитие ГИО и ГЗТ при тепловом стрессе (рис. 1). Введение гиалуронидазы не оказывало влияния на ФМА ПЯЛ, развитие ГИО и

ГЗТ при тепловом шоке. Инъекции лизоцима повышали ФМА мононуклеаров, усиливали (но не нормализовали) развитие ГИО и ГЗТ в условиях теплового шока.

Сочетанное введение АНК и лизоцима в дозах, равных половине тех, которые применяли по отдельности, нормализовали показатели, характеризующие активность ФМА ПЯЛ и иммунологическую реактивность при тепловом шоке (рис. 2).

Результаты проведенных экспериментов позволяют считать, что АНК усиливает иммуномодулирующее действие лизоцима. Это обосновывает перспективность дальнейшего изучения влияния совместного применения лизоцима и АНК на иммунометаболическое состояние организма при различных формах стресса и патологии.

Принципиальное значение для понимания механизмов действия лизоцима и АНК имеет выяснение следующих вопросов: 1) оказывают ли эти соединения прямое влияние на функции иммунцитов или действие их опосредуется цитокинами лейкоцитов крови и макрофагов лимфоидных органов; 2) участвуют ли эритроциты в реализации иммуномодулирующего действия лизоцима и АНК и выделяющихся под их влиянием цитокинов. Принимая во внимание данные литературы о механизме иммуномодулирующего действия протеолитических ферментов, вероятной

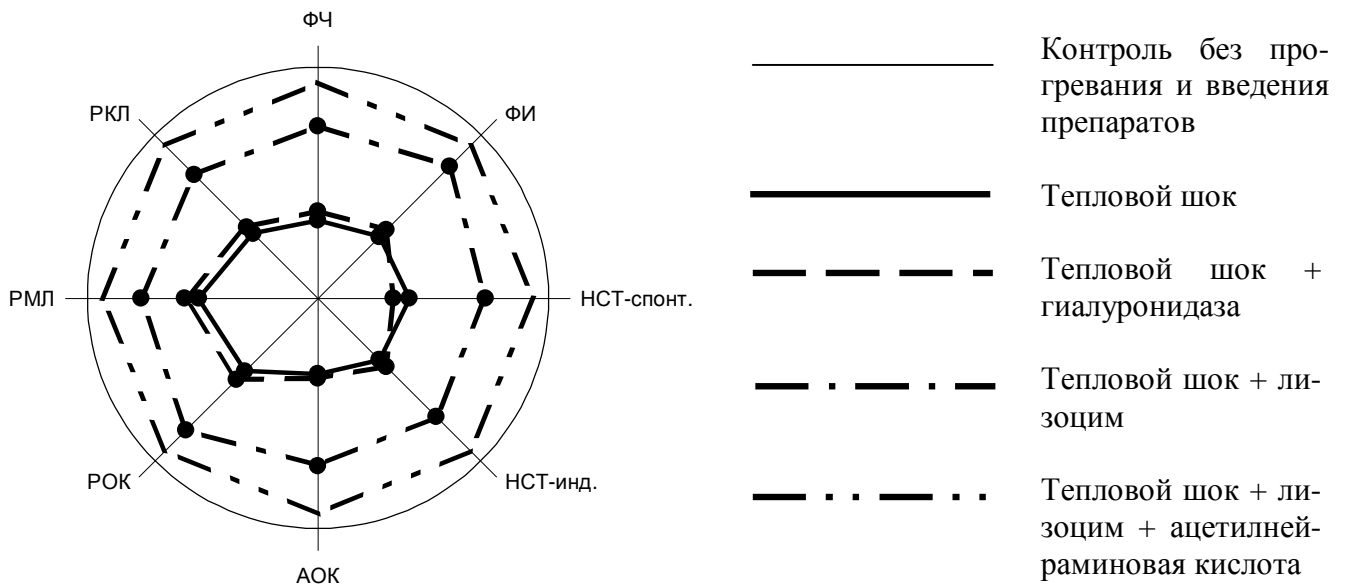


Рис. 2. Иммуномодулирующее действие гиалуронидазы, лизоцима, ацетилсалициловой кислоты при тепловом шоке.

представляется такая последовательность событий, приводящая к усилению иммунологических функций после введения лизоцима: фермент → эритроциты → клетки селезенки → цитокины → клетки-эффекторы. Неясной остается точка приложения действия АНК. Это соединение может влиять на активность свободного лизоцима или лизоцима, фиксированного на мембране клеток. Не исключено также, что АНК повышает чувствительность макрофагов к модифицированным лизоцимом эритроцитам или клеток-эффекторов к цитокинам моноцитов. Выяснение этих вопросов позволит обосновать схемы сочетанного применения лизоцима и АНК для эффективной иммунокоррекции при различных формах стресса и патологии.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о высокой иммуномодулирующей эффективности цитокинов прилипающих к стеклу клеток селезенки при сложных формах иммунодефицита, не поддающихся коррекции с помощью препаратов, индуцирующих выделение таких цитокинов [1]. Изучение иммуномодулирующей активности цитокинов прилипающих и неприлипающих клеток лимфоузлов крыс, получавших инъекции лизоцима, показало, что введение супернатантов прилипающих клеток лимфоузлов этих животных прогретым крысам не влияло на развитие у них ГИО, индуцированного ЭБ, а

инъекции супернатанта неприлипающих клеток уменьшали выраженность угнетения ГИО и ГЗТ. При совместном введении супернатантов прилипающих и неприлипающих к стеклу клеток имела место нормализация величин показателей, характеризующих ГИО, а также существенное усиление интенсивности ГЗТ у прогретых крыс. Результаты этих экспериментов позволяют считать, что при резко выраженных иммунодефицитах цитокины могут оказаться более эффективными иммуномодуляторами, чем средства, индуцирующие выделение клетками этих цитокинов. Особенно выраженное иммуномодулирующее действие в условиях этих экспериментов оказывало не раздельное, а совместное введение цитокинов, выделяемых прилипающими и неприлипающими к стеклу клетками периферических лимфатических узлов. Это находится в соответствии с сетевым принципом реализации действия цитокинов, согласно которому передаваемая клеткой информация заключена не в индивидуальном пептиде, а в наборе регуляторных молекул. При этом цитокины действуют как синергисты или антагонисты, каскадно индуцируя выработку друг друга и трансмодулируя мембранные рецепторы к другим медиаторам [10].

Контроль функции нелимфоидных клеток осуществляется сложной сетью как позитивных, так и негативных взаимодействий. Эф-

фективность действия цитокинов в значительной степени зависит от типа клеток-мишеней, их функциональной активности, экспрессии мембранных цитокиновых рецепторов, локальной концентрации цитокинов, присутствия других взаимодействующих с клетками информонов. Цитокины в комбинации дают количественно и качественно иные эффекты, чем каждый в отдельности. При взаимодействии цитокинов их эффект проявляется в более низких дозах [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Быстрова Н.А., Князев А.И.* Иммунометаболический эффект тепловых воздействий // Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция). – Курск, 2003. – С. 171–200.
2. *Зими́на Н.П., Рыкова В.И., Архипов И.А.* Протеогликаны животных тканей как нерегуляторные биополимеры: информативность структуры и контроль биосинтеза // Успехи современной биологии. – 1992. – Т. 112, вып. 4. – С. 571-590.
3. *Ласкова И.Л., Сипливая Л.Е.* О взаимосвязи иммунологической реактивности физической работоспособности организма // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1993. – Т. 79, № 2. – С. 76-82.
4. *Мальберг К., Зигль Э.* Иммунологические методы (ред. Г. Фримель). – М.: Медицина, 1987. – С. 57-72.
5. *Мецлер Д.* Биохимия. Химические реакции в живой клетке / Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – Т. 2, 606 с.
6. *Прокопенко Л.Г., Конопля А.И., Бровкина И.Л.* Средства метаболической иммуномодуляции // Метаболическая иммуномодуляция. – Курск, 2000. – С. 27-44.
7. *Соловьев А.С.* Состояние клеточного и гуморального иммунитета при общей экзогенной гипертермии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1994. – № 2. – С. 31-33.
8. *Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др.* Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях. – М., 1993. – 319 с.
9. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И.* Экологическая иммунология. – М., 1995. – 220 с.
10. *Kittlick P., Engelmann D.* The glycosaminoglycans in cultures of stimulated rats peritoneal macrophages. Patten and biosynthesis of glycosaminoglycans // Exp. and Toxicol. Pathol. – 1992. – V. 44, № 7. – P. 407-413.

ИЗУЧЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ ВНУТРИ МЫШЕЧНО-ФАСЦИАЛЬНЫХ ФУТЛЯРОВ ГОЛЕНИ ПРИ ГЛУБОКИХ ОККЛЮЗИОННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© *Мишустин В.Н., Мишустина Н.Н., Федосов С.А., Маркин А.П.*

**Кафедра хирургических болезней факультета постдипломного образования
Курского государственного медицинского университета**

У 58 больных с окклюзионными венозными тромбозами нижних конечностей произведено измерение давления внутри мышечно-фасциальных футляров (компарментов) голени. Определены показатели давления в норме и при различной локализации венозного тромбоза. Установлена четкая связь между локализацией венозного тромбоза и давлением в скомпрометированном мышечно-фасциальном футляре.

Ключевые слова: тромбоз окклюзионный, давление, футляр мышечно-фасциальный.

THE STUDY OF PRESSURE INSIDE THE CRURAL MUSCULAR-FASCIAL COMPARTMENT IN THE OCCLUSIVE VENOUS THROMBOSIS OF INFERIOR LIMBS

Mishustin V.N., Mishustina N.N., Fedosov S.A., Markin A.P.

Surgery Department of Postgraduate Faculty of the Kursk State Medical University

The pressure inside the crural muscular-fascial compartments has been measured in 58 patients with the diagnosis of the occlusive venous thrombosis of inferior limbs. The indices of pressure have been determined in the normal state and in venous thromboses of various localization. The direct association between the localization of venous thrombosis and the pressure in the compromised muscular-fascial compartment has been found.

Key words: occlusive thrombosis, pressure, muscular-fascial compartment.

Изучение данных литературы показывает, что ранее неоднократно проводились исследования по изучению состояния венозной системы нижних конечностей при острых венозных тромбозах [1, 2]. Однако динамическое измерение давления в компарментах голени при окклюзионных острых венозных тромбозах для оценки состояния венозной гемодинамики нижней конечности широко не исследовалось. Целью данного исследования явилось изучение роли давления внутри мышечно-фасциальных футляров голени в механизме возникновения глубоких окклюзионных венозных тромбозов нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено систематическое исследование показателей внутримышечного давления в мышечно-фасциальных футлярах (компарментах) голени в двух группах пациентов:

1 группа (контрольная) - 40 здоровых людей без венозного тромбоза нижних конечностей;

2 группа - 58 больных с окклюзионными венозными тромбозами нижних конечностей различной локализации.

Теоретической предпосылкой для изучения роли давления внутри мышечно-фасциальных футляров нижних конечностей при посттравматических венозных тромбозах явилось то, что венозный дренаж из каждого компармента осуществляется в определенные глубокие вены нижней конечности. Из переднего компармента голени венозная кровь оттекает в передние большеберцовые вены (vv. tibialis anterior), из наружного фасциально-мышечного футляра - в малоберцовые вены (vv. peronea), а из заднего поверхностного и заднего глубокого компарментов - в задние большеберцовые вены (vv. tibialis posterior). Исходя из этого, нами было выдвинуто предположение, что при тромбозе передних большеберцовых вен (vv. tibialis anterior) повышается давление в переднем фасциальном футляре. При тромбозе малоберцовых

вен (vv. peronea) повышается давление в наружном фасциальном футляре голени. При тромбозе задних большеберцовых вен (vv. tibialis posterior) повышается давление в поверхностном заднем или глубоком заднем фасциальных футлярах голени. При тромбозе подколенной или бедренной вен повышается давление во всех мышечно-фасциальных футлярах голени.

Измерение давления внутри фасциально-мышечных футляров голени проводили по методике, предложенной Т.Е. Whitesides (1975) и усовершенствованной нами в 2003 году (патент РФ № 2218074 2003 г.). Для исключения оттока крови по поверхностным венам накладывали компрессионную манжету с давлением внутри 40 мм рт.ст. на на нижней трети бедра. Измерение проводится после предварительного нахождения пациента в течение 15 минут в состоянии покоя в горизонтальном положении. В стерильных условиях производят пункцию мышечно-фасциальных футляров (компарментов) голени.

Переднего - в точке на 18 см ниже щели коленного сустава и на 2 см латеральнее гребня большеберцовой кости на глубину 2 см.

Наружного - в точке на 18 см ниже вершины головки малоберцовой кости на линии, соединяющей ее и наружную лодыжку, на глубину 2 см.

Заднего - поверхностного в точке на 18 см ниже подколенной ямки на средней линии на глубину 3 см.

Заднего глубокого - в точке на 18 см ниже щели коленного сустава на глубину 4 см по медиальному краю большеберцовой кости.

Пункция производится иглой размером 14 G, соединенной гибким катетером длиной 30 см и диаметром 5 мм с ртутным манометром. Производили измерение давления внутри компарментов в покое, давление при 10 движениях стопой, имитирующих ходьбу, давление при напряжении мышц голени, давление при тракции грузами от 6 и более килограммов, а также давление при поднятии конечности выше 40 см.

Сравнительная диагностическая ценность измерения давления внутри мышечно-фасциальных футляров голени при венозных тромбозах нижней конечности в сравнении с

ультразвуковой диагностикой глубоких вен представлена в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 2, показатели давления внутри фасциально-мышечных компарментов голени у здоровых людей в четырех основных фасциально-мышечных футлярах существенно не отличаются, и эти различия не являются статистически достоверными. При движении стопой происходит снижение давления во всех мышечных компарментах в среднем на 30% от исходного ($p < 0,05$). При напряжении мышц голени давление внутри всех компарментов голени не возрастает. С помощью системы манжеточного вытяжения мы выполняли тракцию голени с различными грузами с одновременным измерением внутрикомпарментного давления. Нами было установлено, что при тракции с грузом до 6 кг давление возрастало в среднем на 20% от исходного ($p < 0,05$), за исключением заднего глубокого и наружного футляров, давление в которых не возросло. При тракции грузом от 6 до 8 кг давление в компарментах голени возрастало в среднем на 30-33% от исходного ($p < 0,05$), а при тракции с грузом более 8 кг отмечалось повышение давления до 138-140% и более от исходного ($p < 0,001$). Достоверной разницы в повышении давления при тракции грузами в 6 кг и более 6 кг нами не отмечено. При поднятии конечности давление в мышечных компарментах падало до 18-20% от исходного ($p < 0,05$). Наименее чувствительными к изменению давления при тракции грузом в 6 кг явились задний глубокий и наружный фасциальный футляры. Для поверхностного заднего футляра не существует статистически значимого различия между давлением при тракции грузом от 6 кг и выше. После измерения давления по вышеописанной методике нами было выполнено аналогичное измерение, но с использованием пневматического турникета с давлением внутри 40 мм рт.ст., наложенного в нижней трети бедра тотчас выше надколенника. При этом было установлено, что первоначальное давление в мышечных футлярах и давление после наложения жгута существ-

Таблица 1

Сравнительная диагностическая ценность предложенного метода при различных типах тромбоза вен нижних конечностей

Характеристика	Тромбоз подколенной вены N=20	Тромбоз ЗББВ N=40	Тромбоз ПББВ+МБВ N=30	Илеофemorальный тромбоз N=40
Чувствительность, %	90%	70%	91%	96%
Специфичность, %	88%	95%	83%	93%
Прогностичность положительного результата, %	90%	92%	95%	96%
Прогностичность отрицательного результата, %	88%	81%	71%	93%

Примечание: ЗББВ – задние большеберцовые вены, ПББВ – передние большеберцовые вены, МБВ – малоберцовые вены.

Таблица 2

Показатели давления внутри компартментов голени у здоровых людей

	Без компрессии N=40	С компрессией N=40
Давление в покое, мм рт.ст.		
Давление после 10 движений стопой, мм рт.ст.		
передний фасциальный футляр	4,626±0,997	4,086±0,760
наружный фасциальный футляр	4,572±1,312	4,328±1,172
поверхностный задний футляр	3,696±0,890	4,403±0,807
глубокий задний футляр	5,644±1,360	3,690±1,382
Давление при напряжении мышц голени, мм рт.ст.		
передний фасциальный футляр	7,128±1,514	7,014±1,235
наружный фасциальный футляр	7,012±1,156	7,116±1,874
поверхностный задний футляр	7,016±1,211	7,528±1,705
глубокий задний футляр	7,215±1,624	7,014±1,214
Давление при трaкции грузом, мм рт.ст.		
До 6 кг		
передний фасциальный футляр	7,714 ±2,166	7,222±1,324
наружный фасциальный футляр	7,624±2,102	7,215±2,286
поверхностный задний футляр	6,161±1,782	8,526±2,301
глубокий задний футляр	9,407±2,312	9,842±1,261
От 6 до 8 кг		
передний фасциальный футляр	8,611±1,823	8,060 ±1,482
наружный фасциальный футляр	8,509±2,417	8,053±2,286
поверхностный задний футляр	6,768±1,654	9,523±2,507
глубокий задний футляр	10,484±2,538	10,983±1,415
Более 8 кг		
передний фасциальный футляр	9,123±1,926	8,741±1,570
наружный фасциальный футляр	9,017±2,563	8,612±2,506
поверхностный задний футляр	7,172±1,754	9,988±1,441
глубокий задний футляр	10,104±2,389	11,626±1,500
Давление при поднятии конечности выше 40 см, мм рт.ст.		
передний фасциальный футляр	5,460±1,154	5,112±9,382
наружный фасциальный футляр	5,404±1,537	5,108±1,620
поверхностный задний футляр	4,304±1,050	6,040±0,862
глубокий задний футляр	6,648±1,602	6,970±0,897

венно не отличаются и разница между ними не превышает 15% от исходного.

Аналогичным образом было изучено состояние давления внутри всех компартментов голени при различных типах острого венозного тромбоза нижней конечности. Анализ представленных в таблице 3 данных показывает, что при развитии тромбоза НПВ, илеофemorального венозного тромбоза бедра и тромбоза подколенной вены, давление в основных компартментах голени повышается в среднем на 62% от исходного ($p < 0,05$). Наличие изолированного венозного тромбоза задних большеберцовых вен приводило к повышению давления в поверхностном и глубоком заднем компартментах голени по сравнению с контрольной группой, и эти различия были статистически значимыми ($p < 0,05$). Измерение давления у 10 больных с тромбозами в области малоберцовой и передней большеберцовой вен голени показал, что по сравнению с контрольной группой у них отмечается повышение давления в переднем и наружном фасциальных футлярах голени ($p < 0,05$). После наложения на нижнюю треть бедра компрессионной венозной манжеты, перекрывающей венозный отток по поверхностным венам голени, нами отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение давления более чем на 16% исходного в заинтересованных компартментах голени в зависимости от локализации тромбоза. При тромбозе НПВ и илеофemorальном тромбозе во всех компартментах голени, при тромбозе задних большеберцовых вен - в поверхностном и глубоком заднем компартментах, а при тромбозе малоберцовых и передних большеберцовых вен - в переднем и наружном компартментах. Подобная закономерность отмечена и при тракции голени с помощью больших грузов. В заинтересованных компартментах давление при этом повышается в среднем на 18-30-55% от исходного. Искусственное прекращение поверхностного венозного оттока с помощью компрессионной манжеты еще более увеличивает это давление.

Проведя анализ показателей давления внутри компартментов голени и бедра в норме, а также при возникновении острого венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей и при наиболее распространенных переломах голени, осложнившихся и неосложнившихся венозным тромбозом, в заклю-

чение можно сделать следующие обобщения и выводы.

1. В норме показатели давления внутри мышечно-фасциальных футляров (компартментов) голени составляют в среднем $6,425 \pm 1,357$ мм рт.ст. (95% доверительный интервал от 6,018 до 6,885 мм рт.ст.). Причем не отмечено статистически значимых различий при сравнении давления внутри всех компартментов.

2. Прекращение венозного оттока от голени и бедра по поверхностным венам не вызывает статистически значимого увеличения давления внутри компартментов бедра и голени. При движении стопой, имитирующем ходьбу, происходит снижение давления во всех мышечных компартментах в среднем на 30% от исходного и составляет в среднем $6,246 \pm 1,658$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). При поднятии конечности давление в мышечных компартментах голени падало до 18-20% от исходного ($p < 0,05$). При тракции грузом от 6 до 8 кг давление в компартментах голени возрастало в среднем на 30-33% от исходного ($p < 0,05$) и составляло в среднем $8,661 \pm 1,823$ мм рт.ст. (95% доверительный интервал от 7,91 до 9,08 мм рт.ст.), а при тракции с грузом более 8 кг отмечалось повышение давления до 138-140% и более от исходного ($p < 0,001$). Компрессия поверхностных вен достоверно не изменяла это давление.

3. При венозном тромбозе голени повышение давления в компартментах статистически значимо коррелирует с локализацией тромбоза. При тромбозе подколенной вены давление достоверно повышается во всех компартментах голени. При тромбозе ЗББВ давление статистически значимо повышается только в задних компартментах голени, при тромбозе МБВ и ПББВ - в переднем и наружном компартментах. Искусственное прекращение кровотока по поверхностным венам голени вызывает значительное (от 15 до 20%) повышение давления внутри тех компартментов голени, которые дренируются в пораженную тромбозом вену.

4. Если давление внутри всех мышечно-фасциальных футляров голени превышает 10 мм рт.ст и увеличивается более чем на 15% от исходного при компрессии поверхностных вен с целью прекращения по ним венозного оттока, то диагностируется

Показатели давления внутри мышечно-фасциальных футляров голени у больных с различной локализацией тромбоза глубоких вен

Показатели (фасциальный футляр)	ТРОМБОЗ N=58									
	НПВ N=8		илеофеморальный N=16		подколенный N=12		ЗББВ N=12		МБВ+ ПББВ N=10	
	Компрессия 40 мм рт.ст.		Компрессия 40 мм рт.ст.		Компрессия 40 мм рт.ст.		Компрессия 40 мм рт.ст.		Компрессия 40 мм рт.ст.	
	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да
Давление в покое, мм рт.ст.										
передний	10,432 ±1,965	11,046 ±2,143	11,124 ±1,783	11,876 ±1,873	10,183 ±1,674	12,726 ±1,678	6,425 ±1,357	6,648 ±1,896	10,034 ±1,655	11,840 ±1,231
наружный	10,128 ±2,003	11,495 ±2,142	10,579 ±1,745	11,342 ±1,674	11,058 ±1,943	13,162 ±1,964	6,35± 1,805	7,748 ±2,058	9,458 ±1,762	11,368 ±1,322
поверхностный задний	11,082 ±1,487	11,000 ±1,932	10,786 ±1,983	11,854 ±1,962	9,062 ±1,739	10,593 ±1,783	5,052 ±1,235	9,695 ±2,048	6,786 ±1,737	7,021 ±1,742
глубокий зад- ний	9,0123 ±1,698	10,043 ±1,648	9,652 ±1,674	10,247 ±1,438	9,002 ±1,871	10,087 ±1,473	7,82± 1,895	9,590 ±1,756	6,342 ±1,328	6,543 ±1,437
Давление при тракции грузом, мм рт.ст.										
До 6 кг										
передний	12,500±1,235	13,807 ±1,280	13,350 ±1,236	14,487 ±1,324	12,423 ±1,234	15,645 ±1,004	7,645 ±1,023	8,002 ±1,262	12,141 ±1,007	14,918 ±1,090
наружный	12,155 ±1,462	14,253 ±1,645	12,800 ±1,545	13,950 ±1,150	13,600 ±1,428	16,452 ±1,246	7,468 ±1,001	9,375 ±1,004	11,350 ±1,068	14,230 ±1,154
поверхностный задний	13,400 ±1,542	13,750 ±1,435	13,158 ±1,376	14,248 ±1,020	10,874 ±1,258	12,605 ±1,004	6,061 ±1,100	12,118 ±1,768	8,140 ±1,004	8,458 ±1,300
глубокий зад- ний	10,900 ±1,200	12,450 ±1,208	11,775 ±1,200	12,300 ±1,000	10,712 ±1,024	12,003 ±1,006	9,384 ±1,178	11,998 ±1,430	7,673 ±1,240	7,851 ±1,125
От 6 до 8 кг										
передний	13,978 ±1,246	15,022 ±1,050	15,017 ±1,105	16,032 ±1,186	13,645 ±1,186	16,925 ±1,670	8,545 ±1,548	8,909 ±1,542	13,646 ±1,346	16,102 ±1,080
наружный	13,572 ±1,243	15,633 ±1,108	14,387 ±1,085	15,200 ±1,550	14,928 ±1,048	17,768 ±1,286	8,509 ±1,254	10,460 ±1,489	12,768 ±1,320	15,460 ±1,100
поверхностный задний	14,960 ±1,100	14,850 ±1,042	14,561 ±1,250	16,004 ±1,654	12,143 ±1,350	14,300 ±1,075	6,820 ±1,307	13,310 ±1,190	9,025 ±1,050	9,326 ±1,250
глубокий зад- ний	12,076 ±1,245	13,457 ±1,020	12,933 ±1,190	13,935 ±1,190	11,972 ±1,086	13,618 ±1,253	10,400 ±1,100	12,850 ±1,253	8,500 ±1,550	8,702 ±1,658
Более 8 кг										
передний	14,813 ±1,746	15,570 ±1,258	15,571 ±1,345	16,745 ±1,760	14,358 ±1,420	17,816 ±1,500	8,995 ±1,400	9,240 ±1,043	14,147 ±1,279	16,459 ±1,057
наружный	14,078 ±1,560	16,322 ±1,450	14,916 ±1,540	15,990 ±1,376	15,480 ±1,465	18,426 ±1,670	8,826 ±1,478	10,982 ±1,540	13,246 ±1,238	16,041 ±1,012
поверхностный задний	15,626 ±1,080	15,730 ±1,100	15,208 ±1,238	16,832 ±1,078	12,868 ±1,578	14,936 ±1,420	7,022 ±1,564	13,573 ±1,217	9,658 ±1,545	9,830 ±1,254
глубокий зад- ний	12,617 ±1,690	14,160 ±1,075	13,705 ±1,543	14,235 ±1,467	12,602 ±1,206	14,323 ±1,050	11,026 ±1,432	13,396 ±1,328	8,815 ±1,542	9,225 ±1,175
Давление при поднятии конечности выше 40 см, мм рт.ст.										
передний	9,432 ±1,965	11,046 ±2,143	10,124 ±1,783	11,876 ±1,873	9,183 ±1,674	12,726 ±1,678	6,425 ±1,357	6,648 ±1,896	9,034 ±1,655	11,840 ±1,231
наружный	9,128 ±2,003	11,495 ±2,142	9,579 ±1,745	11,342 ±1,674	10,058 ±1,943	13,162 ±1,964	6,350 ±1,805	7,748 ±2,058	8,458 ±1,762	11,368 ±1,322
поверхностный задний	9,082 ±1,487	11,000 ±1,932	9,786 ±1,983	11,854 ±1,962	8,062 ±1,739	10,593 ±1,783	5,052 ±1,235	9,695 ±2,048	6,786 ±1,737	6,021 ±1,742
глубокий зад- ний	8,0123 ±1,698	10,043 ±1,648	8,652 ±1,674	10,247 ±1,438	8,002 ±1,871	10,087 ±1,473	7,82 ±1,895	9,590 ±1,756	6,342 ±1,328	6,543 ±1,437

тромбоз подколенной вены.

5. Если давление внутри переднего компартмента голени увеличивается до $10,034 \pm 1,655$ мм рт.ст. и выше (95% доверительный интервал от 8,84 до 11,21 мм рт.ст.), а давление в других компартментах остается в норме, причем это давление после компрессионной пробы увеличивается более чем на 15% от исходного, то диагностируется тромбоз передних большеберцовых вен.

6. Увеличение давления внутри наружного компартмента голени от $8,458 \pm 1,762$ мм рт.ст. и выше с последующим его увеличением более чем на 15% от исходного позволяет диагностировать тромбоз малоберцовых вен.

7. Тромбоз задних большеберцовых вен диагностируется при повышении давления

внутри задних компартментов голени (поверхностного и глубокого) более чем на 15% от исходного давления после выполнения компрессионной манжеточной пробы. Причем обязательным является не только измерение давления внутри поверхностного, но и глубокого заднего компартмента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадярис Й.П. Болезни вен и лимфатической системы конечностей. - М.: Медицина, 1984. - 192 с.
2. Полуэктов Л.В., Цуканов Ю.Т. Ангиографическая диагностика заболеваний вен нижних конечностей. - Омск, 1983. - 124 с.

ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИСБИОЗА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ЛАРИНГОТРАХЕИТАМИ

© Орлова С.Н., Рывкин А.И.

Кафедра педиатрии ФДПО Ивановской государственной медицинской академии, Иваново

Изучено микрoэкологическое сообщество биотопа респираторного тракта и некоторые другие его параметры (постоянство, клинические взаимосвязи) у 158 детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом.

Были установлены значительные изменения микробиоценоза, причиной которого стало снижение роли индигенной микрофлоры и увеличение доли патогенных микроорганизмов. Эти изменения зависят от количества эпизодов болезни и влияют на клиническое течение инфекции. Наблюдалось последовательное формирование микробиоценоза респираторного тракта у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом.

Ключевые слова: микробиоценоз, респираторный тракт, дети, рецидивирующий стенозирующий ларинготрахеит.

THE STAGES OF FORMING THE MICROBIOCENOSIS OF RESPIRATORY TRACTS IN CHILDREN WITH RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS

Orlova S.N., Ryvkin A.I.

Pediatric Department of the Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

We studied microecology of the biotopes of the respiratory tract and other parameters (constancy, clinical interrelations) in 158 children with recurrent stenosing laryngotracheitis.

The study revealed the significant changes of the microbiocenosis of the respiratory tract, caused by the decline of indigenous microflora and the increase in the content of conditionally pathogenic microorganisms. These changes depend on the number of the cases and they influence the clinical progress of the infection. We established the stages of forming the microbiocenosis of the respiratory tract in children with recurrent stenosing laryngotracheitis.

Key words: microbiocenosis, respiratory tract, children, recurrent stenosing laryngotracheitis.

Одним из чувствительных индикаторов физиологии и патологии мукоидного тракта является состояние его микробиоценоза. Слизистые оболочки респираторного тракта выполняют барьерную функцию, заключающуюся в предотвращении фиксации и проникновения чужеродных веществ и микроорганизмов во внутреннюю среду организма человека [1, 3].

Количественные и качественные показатели флоры служат интегративным отражением здоровья и его нарушений, сопряженных с изменениями микрoэкологии слизистых оболочек. Вторичные по своей природе сдвиги нормальной флоры могут брать на себя патогенетическое лидерство, инициируя патологические процессы или усугубляя базисное заболевание [4].

Соотношение индигенных и условно патогенных микроорганизмов, формирующих

биотопы, предопределяет возникновение, тяжесть и длительность течения воспалительных процессов [1, 3].

Целью исследования было установить особенности формирования дисбиотических нарушений верхних дыхательных путей и их влияние на характер и течение острой вирусной инфекции, протекающей с синдромом стеноза гортани у детей, страдающих рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами (РСЛТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 158 детей в возрасте от 6 месяцев до 13 лет со сформировавшимся рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом проведено изучение микробного пейзажа слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП)

общепринятыми методами бактериологического исследования, включающего посевы отделяемого носо- и ротоглотки на питательные среды с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Микробный пейзаж оценивался впервые возникшем стенозе гортани и при его рецидиве на фоне ОРВИ в острый период (с 1 по 7 день болезни) до начала антибактериальной терапии и в период полного здоровья (не менее чем через 10-14 дней после перенесенной респираторной вирусной и/или бактериальной инфекции). Учитывался не только качественный микробиологический пейзаж, но и его количественное содержание с учетом существующих норм, рассчитанных в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе № 535 от 22.04.85 г. В соответствии с методическими рекомендациями были приняты следующие нормативы: *S. aureus* – 10^1 - 10^2 ; *S. haemolyticus* – 10^3 - 10^4 ; *Enterococcus* – 10^1 - 10^2 ; *E. coli* – 10^1 - 10^2 ; *Candida* sp. – 10^1 ; *Klebsiella* – 10^1 - 10^2 ; *Streptococcus* – 10^3 - 10^4 ; *Staph. Saprophyticus* – 10^1 . Регистрировались только те колонии микроорганизмов, количественное содержание которых было выше указанных, что является диагностическим и подтверждает этиологическую значимость и патогенность изолятов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.0. с использованием параметрических и непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В остром периоде вирусной инфекции только у 32% детей в носоглотке и у 18% в ротоглотке отмечался нормальный состав микрофлоры.

Дисбиотические процессы характеризовались заселением слизистых оболочек верхних дыхательных путей патогенной и условно патогенной грамположительной и грамотрицательной флорой, уменьшением выделения сапрофитной и нормальной микрофлоры. Несомненное лидерство в этом процессе имеет золотистый стафилококк. Он встречается как в виде монокультуры, так и в виде ассоциаций – в сочетании с другими патогенными

возбудителями. Наряду с грамположительными бактериями определялись грибы рода *Candida*, а также *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Moraxella*, которые образовывали сложные ассоциации.

Мы проанализировали состав микробиоценоза респираторного тракта в зависимости от количества перенесенных эпизодов стенозов гортани на фоне вирусной инфекции. У пациентов с 3 эпизодами стенозирующего ларинготрахеита (СЛТ), нормальный состав микрофлоры носоглотки регистрировался у 40% обследованных детей, в ротоглотке – у 30%. В остальных случаях чаще всего определялись грамположительные бактерии (у 35% в носоглотке и у 30% в ротоглотке) и золотистый стафилококк в монокультуре (17,5% и 30%), то есть формировались микробные сообщества, характеризующие I степень дисбиоза. Ассоциации грамположительных с грамотрицательными микробами (II степень дисбиоза) встречались редко – в 7,5% случаев в носоглотке и в 10% – в ротоглотке.

У детей с 4-5 случаями стенозов гортани в остром периоде вирусной инфекции нормальная микрофлора в ВДП определялась у трети больных. Патогенная флора носоглотки в остром периоде в основном представлена ассоциациями грамположительных бактерий (59,1%), достаточно часто обнаруживается монокультура золотистого стафилококка – в 27,3% случаев. Сложные ассоциации микроорганизмов зарегистрированы у 13,6% детей. В ротоглотке у этих же пациентов состав микробиоценоза несколько меняется – уменьшается доля грамположительной флоры (38,5%) и монокультуры стафилококка (7,7%), значительно возрастает количество пациентов, имеющих сложные ассоциации микробов, – до 42,2%, появляются грамотрицательные микроорганизмы, несвойственные данной эконише, в монокультуре – у 11,6% обследованных. В периоде реконвалесценции ОРВИ микробиоценоз представлен в носоглотке преимущественно золотистым стафилококком в монокультуре (у 55,5%), сложных ассоциаций почти нет – 5,7%. В ротоглотке чаще регистрировались сложные ассоциации, остается высоким (36,4%) процент детей, имеющих на слизистых *S. aureus* в монокультуре.

У детей с 6 и более эпизодами СЛТ на фоне ОРВИ нормальный состав микрофлоры в периоде острой инфекции определялся в носоглотке у 16% обследованных пациентов и у 11% - в ротоглотке, в периоде реконвалесценции у 21% и 15% соответственно. Дисбиотические нарушения в носоглотке в остром периоде выражались увеличением доли детей, имеющих сложные ассоциации микробов (26,7%), и сохранением лидирующей роли грамположительной флоры (40%). В ротоглотке наблюдается значительный (12,5%) рост аллохтонной флоры - *E. coli*, *Enterobacter*, *Moraxella*, грибов рода *Candida* и их ассоциаций с грамположительными микробами (43,7%) при уменьшающейся роли грамположительных возбудителей (25%). В периоде реконвалесценции в носоглотке этих детей также стали обнаруживаться грамотрицательные микроорганизмы в монокультуре (6,7%), уменьшается процент грамположительных микробов (13,3%), наблюдается значительный рост золотистого стафилококка и сложных ассоциаций бактерий (по 40%). В ротоглотке микрофлора представлена сложными ассоциациями – у 43,8% детей, снижением роли грамположительных микробов и увеличением процента аллохтонной флоры – до 6,3%.

Показатели удельного веса разных микроорганизмов в общей структуре выделенной микрофлоры не вполне адекватно отражают их этиологическую роль в развитии и поддержании инфекционного процесса. Более наглядным является показатель заражаемости – процент больных, в материале которых на любом из этапов обследования (в любой из периодов обострений) хотя бы 1 раз выявлен тот или иной возбудитель [2]. Так, у пациентов с РСЛТ, *S. aureus*, β -гемолитическим стрептококком грибов рода *Candida* выделены у 52%, 24% и 19% соответственно. Характеристикой этиологической значимости клинических изолятов является и показатель постоянства – доля проб, содержащих определенный вид микроорганизмов. У β -гемолитического стрептококка и *S. aureus* показатель постоянства составил 32% и 54%, у грибов рода *Candida* 29%, что подтверждает их участие в формировании и поддержании дисбиоза слизистых оболочек ВДП.

При сопоставлении клинического течения

СЛТ с характером дисбиотических нарушений выявлено, что заболевание характеризуется более выраженной лихорадкой и интоксикацией у детей, не имеющих нарушений микрофлоры. При дисбиозе I и II степени заболевание протекает на фоне невыраженного или отсутствующего токсикоза при субфебрильной или нормальной температуре. У детей, имеющих на слизистых оболочках ВДП дисбиоз II степени, мы отмечали частое развитие стеноза гортани II степени, достоверное увеличение продолжительности кашля, выраженности катарального синдрома и "богатую" аускультативную картину в легких по сравнению с детьми с нормальным составом микрофлоры ВДП. Частота рецидивирования СЛТ также находилась в прямой корреляционной зависимости от характера выявленных дисбиотических нарушений.

Таким образом, было определено, что у детей, страдающих РСЛТ, наблюдаются значительные нарушения микробиоценоза слизистых оболочек ВДП. Проведенное нами исследование впервые показало этапность происходящих нарушений. У детей, перенесших первый стеноз гортани на фоне ОРВИ, в остром периоде и в реконвалесценции, микрофлора ВДП представлена в основном грамположительными микроорганизмами. По мере нарастания количества эпизодов стенозов гортани, происходит вытеснение "обычной" грамположительной флоры сначала монокультурой *S. aureus*, затем происходит постепенное его замещение грамотрицательными микроорганизмами и аллохтонной флорой.

Дисбиотические нарушения, поддерживая хронический воспалительный процесс на слизистых оболочках ВДП, обеспечивают утяжеление степени стеноза гортани, увеличение продолжительности кашля, физикальных изменений в легких и являются фактором риска рецидива стенозирующего ларинготрахеита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.С., Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных. - М.: Триада-Х, 2005.
2. Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н., Чучалин А.Г. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхо-

- легочной инфекции при муковисцидозе взрослых // Пульмонология. – 2001. - № 3. – С. 38-41.
3. *Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В.* Иммунологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002.
4. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. - № 1. – С. 61-64.

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ОРЛИСТАТОМ, АНТИОКСИДАНТАМИ И РЕГУЛЯТОРАМИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ОЖИРЕНИИ

© *Сergeev С.С., Denisjuk Т.А., *Kobzeva Г.Д., Prokopenko Л.Г.

Кафедра биологической химии Курского государственного медицинского университета;
*ФГУ "Санаторий Марьино" Управления делами Президента Российской Федерации

Изучены метаболические изменения, возникающие у лиц с избыточной массой тела и ожирением, а также влияние на них антиоксидантных и энергизирующих препаратов. Установлено, что у лиц с ожирением (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) в сыворотке крови повышено содержание триацилглицеролов, холестерина, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, в эритроцитах снижена концентрация бифосфоглицерата и аденозинтрифосфата, активность супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы, повышено содержание ацилгидроперекисей и малонового диальдегида, снижена фагоцитарно-метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов, нарушено соотношение субпопуляций лимфоцитов, увеличено содержание ФНО α . Введение каскатаола уменьшало выраженность показателей иммунного статуса у лиц с низким содержанием БФГ и АТФ и нормализовало эти показатели у лиц с высоким содержанием макроэргических соединений в эритроцитах. Введение рибоксина с милдронатом нормализовало показатели иммунного статуса у всех лиц с избыточной массой тела и ожирением, находившихся на гипокалорийной диете и лечившихся орлистатом.

Ключевые слова: ожирение, орлистат, иммунный статус, рибоксин, милдронат.

IMMUNOMETABOLIC EFFECTS CAUSED BY ORLISTATE, ANTIOXIDANTS AND REGULATORS OF THE CATABOLISM IN OBESITY

Sergeev S.S., Denisjuk T.A., Kobzeva G.A., Prokopenko L.G.

**Biochemistry Department of the Kursk State Medical University;
"Sanatorium Maryino" of the Administration of President Affairs of Russia**

The purpose of the investigation was to assess immunometabolic changes in people with excessive body mass and obesity, and the effect of antioxydative and energy supplying drugs. The concentrations of triacylglycerols, cholesterolin, dien conjugates and malon dialdehyde as well as the activity of alanine aminotranspherase and aspartate aminotranspherase have been revealed to be increased. The concentrations of biphosphoglycerine and adenosine triphosphate in erythrocytes as well as the activity of superoxyddismutase and glutathione peroxidase have been decreased in patients with obesity (body mass index - more than 30 kg/m^2). The concentration of acylhydroperoxyde and malon dialdehyde has been found to be increased, and phagocytic-macrophagal activity of polymorphonuclear lymphocytes has been decreased. The lymphocyte subpopulation ratio has been broken, and the concentration of tumor necrosis factor- α has been increased. The use of Kaskatol has decreased the indices of the immune state in people with low concentration of biphosphoglycerine and adenosine triphosphate and has normalized them in people with high concentration of high energy compounds in erythrocytes. The administration of Riboxyn in combination with Mildronate has normalized the indices of the immune state in all people with excessive body mass keeping the low-calorie diet and taking Orlistate.

Key words: obesity, Orlistate, immune state, Riboxyn, Mildronate.

Избыточная масса тела и ожирение в настоящее время рассматривается не только как эстетическая проблема, но также как медицинская и социальная проблемы. Это обусловлено тем, что ожирение и связанные с ним метаболические нарушения приводят к развитию ряда тяжелых заболеваний [9]. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2025 г. в экономически развитых странах от ожирения будут

страдать около 40% мужчин и 50% женщин [27]. Ожирение ассоциируется с повышением смертности от таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сахарный диабет, некоторые формы рака [30].

Наиболее ранним биохимическим симптомом ожирения является гиперлипидемия. У большинства взрослых людей гиперлипиде-

демия развивается вторично, она обусловлена нарушениями пищевого режима или метаболическими дефектами, возникающими при различных формах патологии. В плазме крови лиц, страдающих ожирением, повышается уровень триацилглицеролов, холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [17]. Развитие гиперлипидемии закономерно сопровождается увеличением образования и содержания в крови и клетках продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышением проницаемости клеточных мембран, выходом в сосудистое русло нормальных компонентов и продуктов нарушенного метаболизма клеток, нарушением их энергетического гомеостаза [20].

Применяемые для лечения ожирения диетотерапия и физические нагрузки, как правило, не обеспечивают снижение массы тела в течение длительного времени, поэтому их приходится дополнять приемом лекарственных препаратов. В ряду препаратов, способствующих снижению массы тела, особое место принадлежит орлистату – специфическому ингибитору желудочно-кишечных липаз [9, 26, 29, 32]. Орлистат блокирует сериновый радикал активного центра липаз, вследствие этого около 30% триацилглицеролов пищи не всасывается, что создает дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты [31]. Орлистат блокирует всасывание жиров пищи, поэтому есть основания считать, что его применение может нарушать поступление в организм β -каротина и жирорастворимых витаминов. Имеющиеся в литературе данные показывают, что снижение концентрации β -каротина, витаминов А, Е и К в крови возникает в первые недели применения препарата, после чего содержание этих соединений остается стабильно сниженным в течение 2 месяцев лечения [28]. Не исключено, что вызываемое орлистатом длительное снижение содержания в крови и клетках жирорастворимых витаминов может быть причиной иммунометаболических нарушений. Коррекция иммунометаболических изменений при избыточной массе тела и ожирении может быть достигнута применением антиоксидантных и энергезирующих препаратов [2, 7, 8]. Целью настоящей работы было изучение иммунометаболических эффектов, вызываемых антиок-

сидантами и энергизаторами, при лечении ожирения орлистатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены иммунометаболические изменения у 54 лиц с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) - 26-30 кг/м²) и различной степенью ожирения (ИМТ > 30 кг/м²). Под наблюдением находились лица обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет. Контролем служила группа людей такого же возраста (30 человек) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, масса тела которых не выходила за пределы возрастной нормы (ИМТ < 25 кг/м²). Исследование биохимических показателей крови проводили до и после приема препаратов, кровь лиц контрольной группы исследовали однократно. В сыворотке крови определяли концентрацию триацилглицеролов и холестерина [11], содержание диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот (ДК) [21] и малонового диальдегида (МДА) [22]. В эритроцитах устанавливали содержание ацилгидроперекисей (АГП) и МДА [4], активность ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы (ГР) [13], содержание макроэнергетических соединений – 2,3-бифосфоглицерата (БФГ) и аденозинтрифосфата (АТФ) [6]. Количество в крови CD3, CD4, CD8, CD20 оценивали методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител (ТОО "Сорбент", г. Москва), содержание ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов Pro Con (ООО "Протеиновый контур", г. С.-Петербург). Определяли величины фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) лейкоцитов [15], показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста [25], активность НАДФН-оксидазы полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) [18] и Mg²⁺-АТФазы эритроцитов [19], содержание фруктозо-2,6-дифосфата (ФДФ) в лимфоцитах и МДА в тромбоцитах [16].

Результаты определений подвергали вариационно-статистическому анализу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По характеру биохимических сдвигов лица с избыточной массой тела были разделены на 3 группы: 1 группа – лица, в сыворотке которых была повышена концентрация триацилглицеролов и холестерина (11 человек); 2 группа – лица, в сыворотке которых были изменены все исследованные биохимические показатели, за исключением содержания БФГ и АТФ в эритроцитах (18 человек); 3 группа – лица, в сыворотке и эритроцитах которых были изменены все показатели без исключения (25 человек).

В эритроцитах обследованных лиц снижалась активность СОД и ГР, повышалось содержание АГП и МДА, снижалась концентрация БФГ и АТФ. У людей 1-й группы наблюдалось увеличение количества CD3, CD4. Во 2-й группе отмечено снижение количества CD3 и увеличение CD20. Для людей 3-й группы характерным оказалось такое же, как во 2-й группе, изменение количества CD3 и CD20. Кроме того, у лиц этой группы имело место снижение ФИ и ФЧ лейкоцитов, показателей НСТ-теста. У всех лиц с избыточной массой тела и ожирением выявлено увеличение содержания ФНО α , причем выраженность этого увеличения прямо коррелировала с массой тела. Это отражает тесную связь между ФНО α , гормонами жирового обмена лептином и резистином, ферментами метаболизма триацилглицеролов в жировой ткани [1]. Содержание других интерлейкинов в крови обследованных лиц варьировало в широких пределах. Таким образом, у людей с избыточной массой тела и ожирением повышение выраженности нарушений биохимического статуса сопровождалось изменением иммунологических показателей. Можно предположить, что изменение параметров, характеризующих состояние липидного обмена иммунного статуса, происходит взаимосвязано. Это позволяет ожидать, что коррекция липидного обмена и окислительно-энергетического гомеостаза приведет к нормализации иммунного статуса людей с избыточной массой тела и ожирением. В комплекс базового санаторно-курортного лечения (СКЛ) входили базисная диета, индивидуально подобранный двигательный режим и

бальнеопроцедуры – углекислые ванны с концентрацией уголекислоты 2 г/л, гидрокомплекс (лечебный душ - сауна - контрастные ванны), массаж воротниковой зоны. Санаторно-курортное лечение в течение 20 дней нормализовало содержание холестерина и триацилглицеролов в сыворотке крови, активность супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы эритроцитов у людей 1-й группы, вместе с тем оно не влияло на биохимические и иммунологические показатели сыворотки и эритроцитов людей 2-й и 3-й групп.

Коррекцию массы тела у лиц 3-й группы проводили путем применения ингибитора желудочно-кишечных липаз орлистата. Препарат вводили по 120 мг 3 раза в день во время еды в течение 20 суток на фоне гипокалорийной (редукция суточной калорийности рациона на 30%) диеты (ГКД). Прием орлистата снижал массу тела, содержание триацилглицеролов и холестерина. Препарат не влиял на содержание ДК и МДА в плазме крови, на активность СОД и ГР, концентрацию АГП, МДА, БФГ и АТФ в эритроцитах. После приема орлистата в крови уменьшалось содержание β -каротинов, витаминов А и Е, снижалось количество CD3 и CD4, содержание ИЛ-6 и ФНО α .

У лиц с содержанием БФГ в эритроцитах, превышающем 4 мкмоль/мл, введение каскатола (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней) повышало концентрацию β -каротина, витаминов А и Е в крови, активность антиоксидантных ферментов, СОД и ГР, снижало содержание продуктов ПОЛ (АГП и МДА) в эритроцитах, нормализовало показатели функционально-метаболической активности лейкоцитов (ФИ, ФЧ, НСТ-тест), содержание CD3 и CD4. У лиц со сниженным содержанием БФГ и АТФ в эритроцитах (БФГ < 4 мкмоль/л) антиоксидантный препарат уменьшал, но не нормализовал выраженность иммунометаболических сдвигов.

Введение обследуемым лицам рибоксина и милдроната внутрь (соответственно по 200 и 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней) нормализовало (независимо от содержания макроэргических соединений в эритроцитах) все иммунометаболические сдвиги, вызываемые применением орлистата на фоне ГКД (табл. 1, 2). Вместе с тем препараты не ослабляли вызываемого ГКД и орлистом сни-

Таблица 1

Влияние антиоксидантов и энергизаторов на метаболические параметры сыворотки и эритроцитов при ожирении и введении орлистата на фоне ГКД

Показатели	Контроль	Ожирение	Ожирение, ГКД, орлистат	
			Введение каска-тола	Введение рибок-сина и милдрона-та
	1	2	3	4
Сыворотка крови				
ТАГ, ммоль/л	1,7±0,2	2,9±0,4 ^{*1}	2,2±0,3 ^{*1,2}	1,6±0,3 ^{*2,3}
ХОЛ, ммоль/л	4,6±0,3	6,4±0,5 ^{*1}	5,6±0,4 ^{*1,2}	4,7±0,3 ^{*2,3}
ДК, ммоль/л	3,5±0,2	4,9±0,3 ^{*1}	4,1±0,1 ^{*1,2}	3,7±0,2 ^{*2,3}
МДА, мкмоль/л	2,8±0,1	4,2±0,3 ^{*1}	2,8±0,2 ^{*1,2}	2,8±0,2 ^{*2,3}
Эритроциты				
СОД, ЕД/мл	61,3±3,0	46,3±2,3 ^{*1}	51,0±2,4 ^{*1,2}	58,7±3,1 ^{*2,3}
ГР, мкмоль/мл	119,4±16,8	114,6±13,2	120,7±15,6	124,1±17,6
АГП, ΔD _{233/мл}	1,4±0,4	2,7±0,5 ^{*1}	1,9±0,4 ^{*1,2}	1,5±0,4 ^{*2,3}
МДА, мкмоль/м	45,2±3,6	59,4±4,2 ^{*1}	52,6±3,9 ^{*1,2}	47,0±3,9 ^{*2,3}
БФГ, мкмоль/мл	5,9±0,3	3,6±0,2 ^{*1}	4,2±0,02 ^{*1,2}	5,4±0,3 ^{*2,3}
АТФ, мкмоль/мл	1,3±0,1	0,8±0,1 ^{*1}	1,0±0,1 ^{*1}	1,2±0,1 ^{*2}

Таблица 2

Влияние антиоксидантов и энергизаторов на иммунологические параметры при ожирении и введении орлистата на фоне ГКД

Показатели	Контроль	Ожирение	Ожирение, ГКД, орлистат	
			Введение каска-тола	Введение рибок-сина и милдрона-та
	1	2	3	4
ФИ, %	38,4±4,6	24,8±2,6	31,7±3,5 ^{*1,2}	37,2±4,5 ^{*2,3}
ФЧ, число частиц	3,3±0,2	1,9±0, ^{*1}	2,4±0,2 ^{*1,2}	3,5±0,3 ^{*2,3}
НСТсп., %	13,2±1,2	8,6±0,8 ^{*1}	10,7±1,1 ^{*1,2}	13,8±1,3 ^{*2,3}
НСТ инд., %	38,0±3,1	23,5±2,6 ^{*1}	32,5±2,8 ^{*1,2}	36,1±3,2 ^{*2,3}
CD3, 10 ⁹ /л	1,26±0,10	0,82±0,07 ^{*1}	1,01±0,08 ^{*1,2}	1,31±0,10 ^{*2,3}
CD4, 10 ⁹ /л	1,13±0,06	0,45±0,03 ^{*1}	0,72±0,04 ^{*1,2}	1,19±0,07 ^{*2,3}
CD8, 10 ⁹ /л	0,72±0,04	0,74±0,04	0,71±0,03	0,70±0,03
CD20, 10 ⁹ /л	0,51±0,02	1,0±0,04 ^{*1}	0,83±0,03 ^{*1,2}	0,78±0,03 ^{*2,3}
ИЛ 1, пкг/мл	32,7±5,2	30,8±5,3	30,2±5,1	33,1±5,0
ИЛ 4, пкг/мл	20,9±3,3	22,0±3,1	20,3±3,4	21,6±3,2
ИЛ 6, пкг/мл	47,4±4,0	49,5±5,2	48,0±4,5	46,7±4,6
ФНОα, пкг/мл	61,4±4,5	387,4±25,3 ^{*1}	205,3±36,8 ^{*1,2}	66,3±5,1 ^{*2,3}

Влияние антиоксидантов и энергизаторов на функциональную активность клеток крови при алиментарном нарушении гомеостаза

Обследуемые лица	НАДФН-оксидаза ПЯЛ	ФДФ лимфоцитов	Mg ²⁺ -АТФаза эритроцитов	МДА тромбоцитов
Контроль	1,34±0,15	0,96±0,22	0,66±0,08	0,61±0,02
Ожирение	0,59±0,11 ^{*1}	0,48±0,10 ^{*1}	0,35±0,07 ^{*1}	0,82±0,04 ^{*1}
Ожирение, введение антиоксидантов	0,93±0,14 ^{*1,2}	0,43±0,16 ^{*1,2}	0,32±0,04 ^{*1,2}	0,64±0,02 ^{*1,2}
Ожирение, введение энергизаторов	0,62±0,12 ^{*1,3}	0,65±0,15 ^{*1,3}	0,49±0,06 ^{*1,3}	0,79±0,04 ^{*1,3}

жения массы тела.

В реализации иммунологических функций принимают участие ПЯЛ, лимфоциты, эритроциты и тромбоциты. Метаболическими маркерами иммунологических функций ПЯЛ является активность НАДФН-оксидазы [18], лимфоцитов – концентрация ФДФ [10], эритроцитов – активность Mg²⁺-АТФазы [12] и тромбоцитов – содержание МДА [16].

Результаты проведенных исследований показали, что при ожирении, сопровождающемся низким содержанием БФГ в эритроцитах, снижается активность НАДФН-оксидазы ПЯЛ и Mg²⁺-АТФазы эритроцитов, снижается концентрация ФДФ в лимфоцитах и повышается содержание МДА в тромбоцитах. Введение каскатола уменьшает выраженность изменений содержания МДА и активность НАДФН-оксидазы. Применение регуляторов энергетического обмена (рибоксина и милдроната) повышает содержание ФДФ и активность Mg²⁺-АТФазы (табл. 3).

У лиц с ожирением содержание β-каротина, ретинола и токоферола было выше, чем у лиц с нормальной массой тела. Орлистат в сочетании с ГКД снижал содержание жирорастворимых витаминов до уровня, характерного для здоровых людей. Введение каскатола или рибоксина с милдронатом не влияло на уровень витаминов в крови. Это свидетельствует об отсутствии зависимости между содержанием в крови эндогенных антиоксидантов липидной природы и иммунометаболическими сдвигами при лечении орлистатом больных ожирением. Вероятно, развитие этих сдвигов обусловлено нарушением энергетического статуса клеток, не связанных

с обеспечением их жирорастворимыми витаминами.

Рибоксин и милдронат повышают энергообеспечение клеток. Рибоксин увеличивает интенсивность гликолитической генерации АТФ вследствие повышения активности лактатдегидрогеназы, обеспечивающей сохранение концентрации цитоплазматического НАД⁺ [24]. Образующийся из инозина 2,3-бифосфоглицерат повышает эффективность диссоциации оксигемоглобина и вследствие этого увеличивает поступление в ткани кислорода [23]. Милдронат ингибирует карнитинзависимый транспорт ацил-КоА через внутреннюю мембрану митохондрий, замедляет образование внутримитохондриального ацетил-КоА и цитрата, ослабляет цитратный белок гликолиза на этапе, катализируемом фосфофруктокиназой [14]. Гликолиз является основным путем генерации энергии в иммунных клетках, следовательно, ускорение этого процесса, вызываемое рибоксином и милдронатом, повышает функциональную активность клеток иммунной системы. Наряду с улучшением энергообеспечения иммунных клеток, рибоксин и милдронат по отдельности, и особенно в сочетании, вызывают антиоксидантный эффект [3]. Обращает на себя внимание зависимость между влиянием изучаемых препаратов на энергетический потенциал эритроцитов и иммунный статус лиц с избыточной массой тела и ожирением, содержащихся на гипокалорийной диете и лечившихся орлистатом. При низком содержании в эритроцитах БФГ (< 4 мкмоль/л) антиоксиданты уменьшали выраженность изменений показателей, характеризующих иммунный статус, а энергизаторы нормализовали их.

Это свидетельствует об участии эритроцитов в реализации влияния регуляторов энергетического обмена на иммунологические функции при лечении лиц с избыточной массой тела и ожирением орлистатом. Результаты проведенных наблюдений показывают, что концентрация БФГ в эритроцитах может быть дискриминантным признаком, позволяющим прогнозировать эффективность применения антиоксидантов и регуляторов энергетического обмена с целью коррекции иммунометаболических сдвигов, индуцируемых орлистатом при лечении избыточной массы тела и ожирения.

Принимая во внимание изложенное, можно сделать вывод, что при коррекции иммунометаболических сдвигов, вызываемых применением ГКД и орлистата, рибоксин в сочетании с милдронатом оказывается более эффективным, чем использование каскатаола.

Таким образом:

1. У лиц с избыточной массой тела и ожирением в сыворотке крови повышено содержание триацилглицеролов, холестерина, ДК и МДА, активность АЛТ и АСТ, в эритроцитах снижена концентрация БФГ и АТФ, активность СОД и ГП, повышено содержание АГП и МДА, снижена ФМА ПЯЛ, нарушено соотношение субпопуляций лимфоцитов, увеличено содержание ФНО α .

2. Применение каскатаола уменьшало выраженность показателей иммунометаболического статуса у лиц с низким содержанием БФГ и нормализовало эти показатели у лиц с высоким содержанием макроэргических соединений в эритроцитах.

3. Применение рибоксина с милдронатом нормализовало показатели иммунометаболического статуса у всех лиц с избыточной массой тела, находившихся на гипокалорийной диете и лечившихся орлистатом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. Нейроиммуноэндокринология жировой ткани // Усп. физиол. наук. – 2002. - Т. 33, № 2. - С. 3-16.
2. Байбурун Ф.Я., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г. Коррекция иммунометаболических последствий нарушения липидного обмена. - Курск, 2000. - 140 с.
3. Бекетов И.А., Маметова А.Н., Полевик И.В. и др. Сравнительная характеристика цереброваскулярных эффектов милдроната, рибоксина и их комбинации при моделировании нарушений мозговой гемодинамики // Эксперим. и клинич. фармакол. – 2000. - Т. 63, № 6. - С. 18-21.
4. Бенисевич В.И., Идельсон Л.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафавы-Микели // Вопросы мед. химии. - 1973. - Т. 19, вып. 6. - С. 596-599.
5. Бутрова С.А. Сибутрамин (Меридиа) в лечении ожирения: опыт применения в России // Клиническая фармакология и терапия. - 2001. - № 10(2). - С. 55-58.
6. Виноградова И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В. Метод одновременного определения 2, 3 - ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. - 1980. - № 7. - С. 424-426.
7. Денисюк Т.А. Угнетение иммунологических функций и их коррекция при алиментарном нарушении гомеостаза // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". - 2003. - № 4. - С. 29-37.
8. Денисюк Т.А., Прокопенко Л.Г. Иммуномодулирующее действие метаболических регуляторов энергетического обмена при алиментарных нарушениях гомеостаза // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье" - 2003. - № 4. - С. 38-45.
9. Еришова Е.В. Клиническая, метаболическая и гормональная эффективность применения орлистата у пациентов с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. - 2004. - № 1. - С. 34-37.
10. Коровкин Б.Ф., Беляева Н.Ф., Краевой С.А. и др. Изменение содержания фруктозо-2,6-бисфосфата в лимфоцитах периферической крови больных сахарным диабетом // Вopr. мед. химии. – 1999. - Т. 45, вып. 3. - С. 232-237.
11. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. – 365 с.
12. Лазарева Г.А., Бровкина И.Л., Прокопенко Л.Г. Индукция иммуномодулирующей активности стромы эритроцитов // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". - 2002. - № 4. - С. 67-72.
13. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. – 1988. - № 11. - С. 48-50.
14. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. - М.: Мир., 1993. - Т. 1. – 374 с.

15. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. - 1991. - № 2. - С. 19-20.
16. Негреску Е.В., Лебедев А.В., Балденков Г.Н. и др. Антиоксиданты, перекисное окисление липидов и рецепторзависимое увеличение концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах человека // Вопр. мед. химии. - 1992. - Т. 38, вып. 1 - С. 36-39.
17. Прокопенко Л.Г., Байбурин Ф.Я., Конопля А.И. Питание, гиперлипидемия и иммунитет. - Курск, 1997. - 140 с.
18. Рыбников В.Н., Бровкина И.Л. Функционально-метаболическая активность лейкоцитов и ее коррекция лизоцимом при острой кровопотере // Курский науч.-практ. вестн. "Человек и его здоровье". - 2002. - № 4. - С. 93-97.
19. Рыжикова Г.Ф., Вишняков С.И. Методическое пособие по выделению, очистке и определению активности транспортных АТФаз в органах и тканях животных. - Воронеж, 2005. - 31 с.
20. Сейленс Л.Б. Ожирение. Эндокринология и метаболизм: пер. с англ. (ред. Ф. Фелинг). - М.: Медицина, 1985. - Т. 2. - С. 259-308.
21. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Соврем. методы в биохимии / Ред. В.Н. Орехович. - М.: Медицина, 1977. - С. 63-64.
22. Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Соврем. методы в биохимии / Ред. В.Н. Орехович. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
23. Страйер Л. Биохимия. - М.: Мир, 1985. - Т. 2. - 308 с.
24. Французова С.Б., Кривелевич В.Я., Пархонюк В.П. Фармакодинамика рибоксина (инозина) // Фармакология и токсикология. - 1984. - Т. 111, № 1. - С. 115-118.
25. Щербаков В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. - 1989. - № 2. - С. 30-33.
26. Guerciolini R., Pace D., Zhi J. The effect of orlistat (Xenical) on systemic lipase activities // Poster of obesity (NAASO) Annual Congress. Cancun. November 1997. Obesity Res. - 1997, 5 (suppl. 1). Abstract. - P. 52.
27. Mc Ginnis J., Folge W. Actual causes of death in United States // JAMA. - 1993. - V. 270. - P. 2207-2212.
28. Melia A., Mulligan T., Zhi J. The effect of orlistat on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. - 1996. - V. 36. - P. 654-658.
29. Schreffer J. Mosby Gen Rxi a comprehensive reference for generic and brand prescription drugs // 11th ed. St. Louis., Mosby. - 2001. - P. 43-47.
30. Sunyer F. Medical hazards of obesity. // Ann. Intern Med. - 1993. - V. 119. - P. 655-660.
31. Zhi J., Melia A., Guerciolini R. et al. Retrospective population - based analysis of the dose - response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers // Clin. Pharmacol. Ther. - 1994. - V. 56. - P. 82-85.
32. Zhi J., Melia A., Eggers H. et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in health human volunteers // J. Clin. Pharmacol. - 1995. - V. 35. - P. 1103-1108.

УДК 615.252:616.65

МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Дремова Н.Б., Овод А.И.

Кафедра экономики и управления здравоохранением
Курского государственного медицинского университета

Проведен анализ фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и исследования пациентов с данной патологией. Ассортимент лекарственных средств включает достаточно много фармакотерапевтических групп, что позволяет проводить комплексную фармакотерапию в зависимости от тяжести и состояния больного. Отечественный фармацевтический рынок препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы дает возможность выбора препаратов как для врачей, так и для пациентов вне зависимости от их стоимости.

Ключевые слова: лекарственный ассортимент, гиперплазия предстательной железы, лечение, стоимость, фармацевтический рынок.

MARKETING RESEARCHES OF DRUG PROVISION OF PATIENTS WITH PROSTATIC HYPERPLASIA

Dremova N.B., Ovod A.I.

Health Care Economy Department of the Kursk State Medical University

The market analysis of drugs for treating prostatic hyperplasia was carried out with the use of marketing parameters. The peculiarities of the assortment of some drugs, used in the therapy of this disease, were established. It was discovered that Russian pharmaceutical market manufactures the large choice of drugs for treating the patients with prostatic hyperplasia, but the total set of drugs is not accessible for patients because of the cost.

Key words: drug assortment, prostatic hyperplasia, treatment, cost, pharmaceutical market.

По оценкам экспертов, мировой фармацевтический рынок ЛС, применяемых для лечения урологических больных, составляет в настоящее время примерно 200 млн. долларов [4]. Ожидается дальнейший рост этого сектора рынка, обусловленный тенденцией значительного "постарения" населения во многих экономически развитых странах мира, что, естественно, приведет к увеличению урологической заболеваемости и росту потребности в ЛС для лечения этой категории пациентов. Кроме того, достижения научно-технического прогресса в фармацевтической промышленности способствуют появлению на рынке новых ЛС, обеспечивающих эффективное лечение и лучшее качество жизни урологических больных.

В научных исследованиях кафедры экономики и управления здравоохранением КГМУ сформирована методология маркетинговых исследований в фармации [2, 3], в числе объектов которых присутствуют рынок, потребители, товар, лекарственное обеспече-

ние и др. Согласно этой концепции, при проведении маркетинговых исследований (МИ) лекарственного обеспечения определенной категории больных проводится комплексный анализ таких аспектов проблемы, как: состояние заболеваемости и выявление ее тенденций; применение в терапии медицинских технологий, в частности с использованием лекарственных средств (ЛС); ситуационный анализ целевого сегмента современного фармацевтического рынка, позволяющий знать его состояние и возможности применения прогрессивных медицинских технологий для лечения больных; потребителей, т.е. контингент больных с его демографическими особенностями, медицинской и фармацевтической осведомленностью и предпочтениями; фармакоэкономические аспекты соответствия фактической терапии больных и существующих стандартов лечения и другие направления. Результаты таких комплексных МИ позволяют получить аналитический маркетинговый обзор исследуемой проблемы и оце-

нить доступность лекарственной помощи больным определенной нозологической формой болезни.

В наших исследованиях подобраны рекомендуемые методы МИ или разработаны методические подходы для анализа тех или иных объектов, позволяющие получить нужную информацию, сделать объективные выводы, способствующие приему оптимальных управленческих решений по проблемам лекарственного обеспечения. В данной статье представлен опыт МИ лекарственного обеспечения урологических больных.

Проблема аденомы простаты (доброкачественная гиперплазия предстательной железы – ДГПЖ) в настоящее время, несмотря на современные успехи в терапии, не утратила своей актуальности. Это обусловлено тем, что причины возникновения ДГПЖ достоверно не установлены. Однако несомненно доказано, что неудовлетворительное состояние продукции андрогенов у мужчин – это непереносимое условие возникновения и развития ДГПЖ. Особенностью данного заболевания является то, что на ранних стадиях оно не представляет прямой угрозы жизни пациента, но клинические симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей снижают качество жизни пациентов.

Если в XIX веке гипертрофия ПЖ диагностировалась у мужчин в возрасте от 57 до 60 лет, то в XX веке многие ученые обращают внимание на то, что данное заболевание "молодеет" - гиперпластические и диспластические процессы в ПЖ начинают появляться уже в возрасте 25 лет. В настоящее время ДГПЖ наблюдается примерно у 20% мужчин в возрасте 40 лет, у 70% мужчин в возраст 60 лет и у 90% мужчин в возрасте 80 лет и старше [1, 5].

Этапы развития ДГПЖ представляют собой длительный процесс и занимают несколько десятилетий. Клинические проявления ДГПЖ крайне разнообразны и зависят от того, насколько быстро прогрессирует заболевание, от соматического и психического статуса, а также сопутствующих заболеваний, усложняющих подбор метода лечения. В связи с этим вопросы лекарственного обеспечения больных ДГПЖ являются актуальными при лечении как в амбулаторных, так и стационарных условиях.

Исходя из концепции МИ, первоначально нами с использованием программы ТРЕНД, разработанной на кафедре для целей анализа и прогнозирования, была проанализирована заболеваемость болезнями предстательной железы в Российской Федерации за период 1995-2004 гг. По данным вариационной статистики установлено, что среди болезней мочеполовой системы доля заболеваемости предстательной железой составляет 8,0% при среднем ежегодном темпе прироста 8,18%. Также ежегодно растет показатель заболеваемости болезнями предстательной железы среди взрослого мужского населения, начиная с 1999 г. с темпом прироста 7,2%. За десятилетний период показатель динамики заболеваемости вырос в 2 раза; коэффициент вариации составил 20,5% (в норме до 30%), что свидетельствует о ее относительной стабильности. Согласно алгоритму программы, далее использованы корреляционно-регрессионный анализ и математическое моделирование. По критериям оптимальности из многих вариантов отобраны оптимальные модели трендов для прогнозирования.

На рис. 1 представлен графический анализ фактических показателей динамики заболеваемости болезнями предстательной железы и теоретических ретроспективных значений, рассчитанных по двум моделям трендов (модифицированная экспонента и параболическая кривая). Они практически совпадают, что подчеркивают коэффициенты корреляции (0,99) и детерминации (0,99), т.е. именно динамикой на 99,0% можно объяснить тенденции развития данного показателя. Средний процент отклонений составил 2,0%, что характеризует высокую точность подбора моделей.

На основе математических моделей рассчитаны прогнозные значения заболеваемости на 2005-2006 гг., которые могут достичь величин от 454,2 до 491,8 человека на 100 тыс. взрослого населения (расчет на мужское население).

Анализ заболеваемости по федеральным округам за 2003 г. выявил территориальные различия, причем наиболее высокие показатели отмечаются в Центральном (472,3) и Приволжском (440,3) округах (рис. 2). Среднероссийский показатель составляет 421,3 чел. на 100 тыс. взрослых мужчин, что при

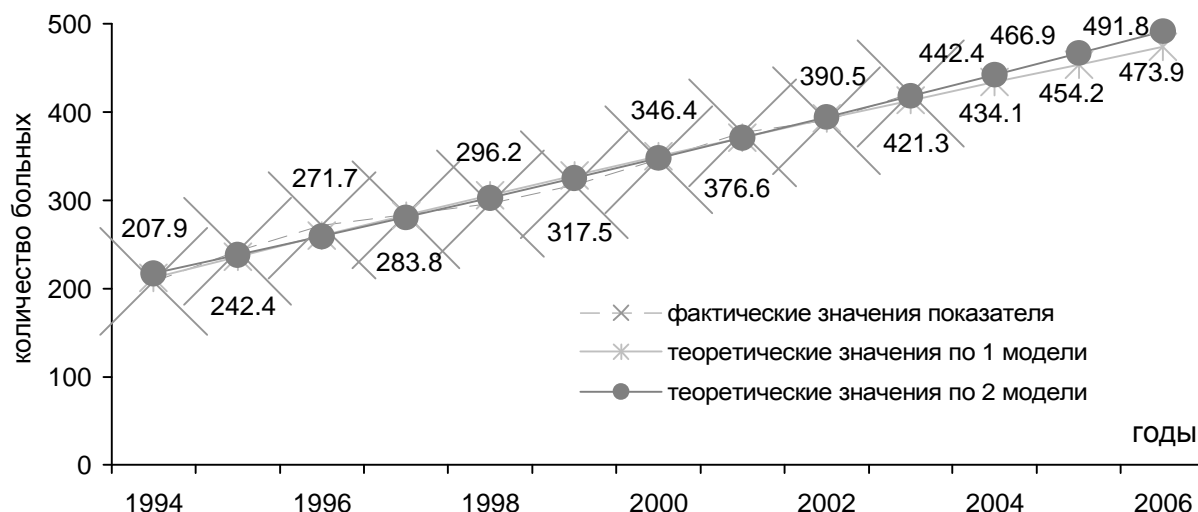


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости болезнями предстательной железы в расчете на 100 тыс. чел. взрослого населения и прогноз на 2004-2006 гг.

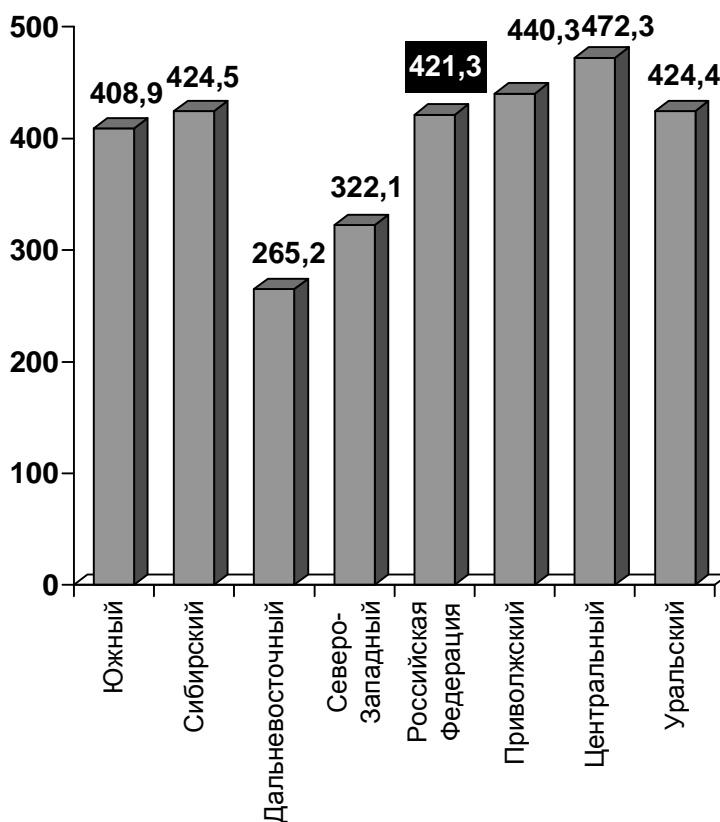


Рис. 2. Заболеваемость болезнями предстательной железы в федеральных округах Российской Федерации в 2003 г. (на 100 тыс. чел. взрослых мужчин).

мерно в 1,6 раза выше значения этого показателя в Дальневосточном федеральном округе (265,2), где он минимален.

По областям Центрального федерального округа самый высокий уровень заболеваемо-

сти отмечается в Орловской области (607,2) и г. Москве (792,8), а в среднем составляет 781,8 чел. на 100 тыс. мужчин. Также значительные показатели заболеваемости отмечаются в Белгородской, Владимирской, Яро-

славской областях. Этой категории пациентов необходимо как длительное наблюдение у врача-уролога, так и длительное консервативное лечение с применением значительного количества ЛС.

Современная медицинская наука предлагает большой выбор различных технологий лечения ДГПЖ, который обусловлен целым рядом факторов, в частности: медицинскими показаниями, альтернативными лечебными технологиями, причем, как правило, пациенты мало осведомлены об их существовании; стоимостью различных видов лечения; ассортиментом ЛС, предлагаемых отечественным фармацевтическим рынком для лечения ДГПЖ; экономическими возможностями государства (бесплатная медицинская помощь, уровень развития обязательного и добровольного медицинского страхования); материальными возможностями пациентов.

Б.Н. Хальцовым в 1909 г. была опубликована первая в России классификация методов лечения аденомы предстательной железы, в которой были выделены оперативные и неоперативные способы. В настоящее время применяются 4 основных группы методов лечения, представленных на рис. 3.

Результаты исследования 43 урологических стационаров Белгородской, Воронежской, Брянской, Курской, Липецкой, Московской, Орловской, Тамбовской областей показали, что наиболее часто оперативное вмешательство выполняется с помощью аденомэктомии и ТУР (разновидность электрохирургической операции).

По мнению врачей, несмотря на большие достижения современных высоких технологий, оперативные вмешательства далеко не всегда дают блестящие результаты: удовлетворены результатами всего лечения 63% пациентов; полностью не удовлетворены результатами лечения – 21%; отмечают возникновение новых расстройств в послеоперационном периоде – 24%; ощущение полного выздоровления высказывают 59% пациентов [8].

Детальный анализ методик лечения и историй болезни данной категории больных показал, что при оказании медицинской помощи используется значительное количество ЛС вне зависимости от применяемых технологий. Они назначаются и используются при

проведении специфического медикаментозного лечения, а также при малоинвазивных и хирургических методах, на всех этапах лечения, что обуславливает важность и значимость оптимального лекарственного обеспечения как амбулаторных, так и стационарных больных с ДГПЖ.

В связи с повышенным вниманием к качеству жизни больных, в том числе и с ДГПЖ, в последнее десятилетие отмечается особый интерес именно к консервативной лекарственной терапии. По результатам исследования, проведенного в США, до 70% урологов предпочитают в качестве первой рекомендации пациентам с умеренной выраженностью симптомов при ДГПЖ назначать лекарственную терапию, а 30% – и больным с более выраженными симптомами. Медикаментозная терапия ДГПЖ в нашей стране также широко применяется, потому что, во-первых, на отечественном фармацевтическом рынке появились новые эффективные препараты, а во-вторых, расширились показания к данному методу лечения и появилась возможность наблюдения за больными [6].

Европейской ассоциацией урологов разработаны рекомендации по выбору ЛС в зависимости от выделенных категорий пациентов ДГПЖ: *первая категория* - терапия α -адреноблокаторами; *вторая категория* - препаратами растительного происхождения; *третья категория* - блокаторами 5- α -редуктазы; *четвертая категория* - комбинированная терапия блокаторами 5- α -редуктазы в сочетании с α -адреноблокаторами.

В связи с этим МИ сегмента российского фармацевтического рынка – ЛС для лечения больных ДГПЖ явились целью следующего этапа.

Для МИ использована концепция, основанная на поэтапном анализе ассортимента по следующим признакам: группы фармакотерапевтические (ФТГ) и АТС-классификации (Anatomical Therapeutic Chemical – АТС-classification – анатомо-терапевтическо-химическая классификация), механизм действия, способ приема, состав действующих веществ, лекарственные формы, регистрация в РФ, страна и фирма производители [2, 7]. По результатам анализа предполагается составление ассортиментного макроконтуров целевого сегмента рынка, по-

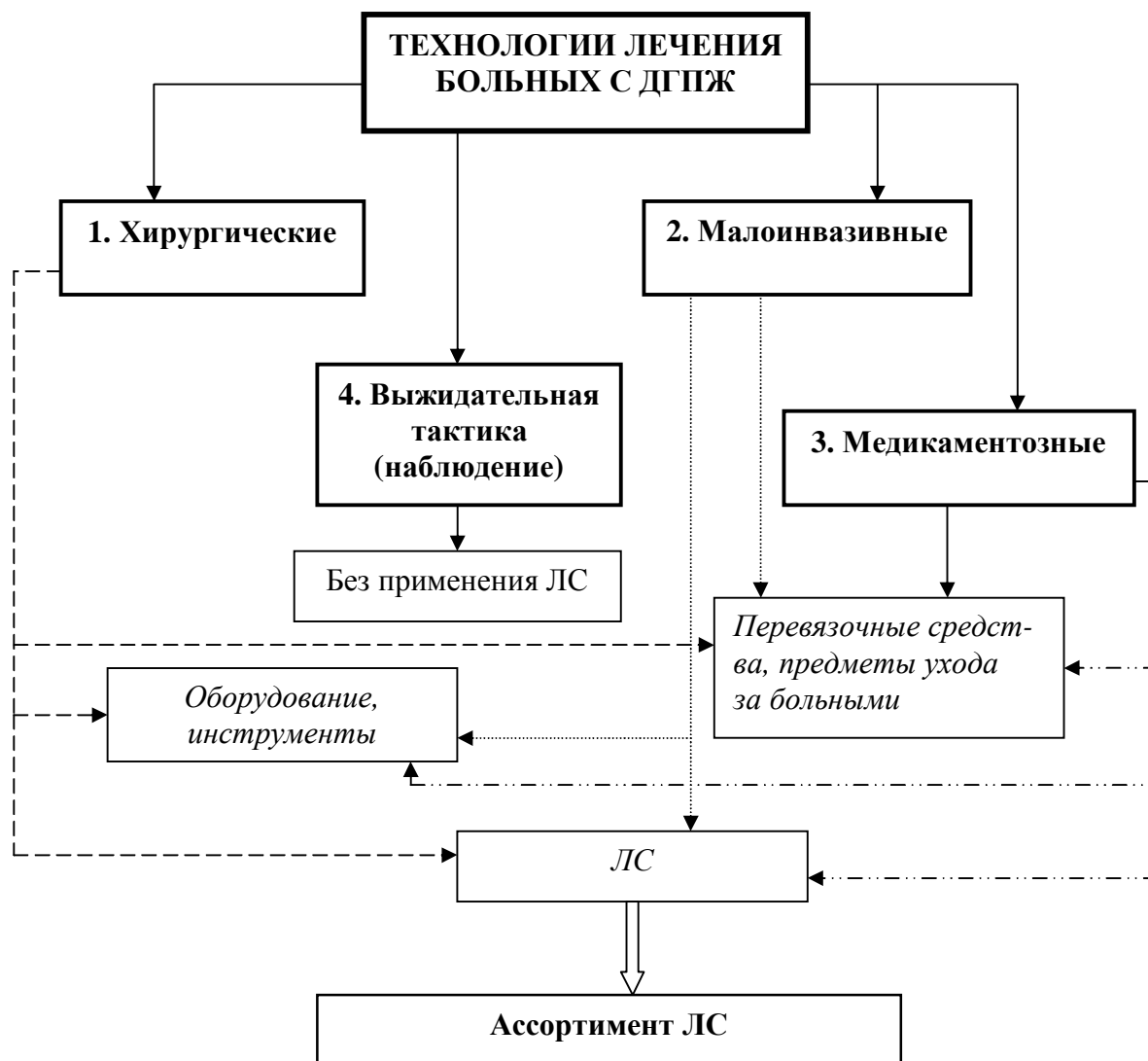


Рис. 3. Основные технологии лечения больных с ДГПЖ.

звляющего иметь представление о доступности больным ДГПЖ лекарственной помощи и возможностях удовлетворения потребностей в лекарственном лечении (рис. 4).

Наблюдение за ситуацией на рынке (ситуационный анализ) осуществлено на основе контент-анализа официальных источников информации о ЛС: Государственный реестр лекарственных средств 2002, 2004 гг. издания; Энциклопедия лекарств: Регистр ЛС России 2003, 2005 гг., Справочник Видаль 2003-2005 гг., "Справочник синонимов ЛС" (2002-2004 гг.).

Период анализа составил 2003-2005 гг. Всего в ходе контент-анализа отобраны 142 лекарственных препарата (ЛП), результаты систематизации которых представлены в таблицах в абсолютном выражении (количество)

и относительных величинах (доля подгрупп в процентах).

Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ, установленная в ходе маркетингового анализа, представлена в таблице 1.

Структура по составу препаратов. Общий ассортимент предложений ЛС для лечения ДГПЖ на рынке составляет 80 торговых названий (ТН) ЛС, которые систематизированы в шесть основных ФТГ, приведенных в Регистре ЛС (2002 г.).

Почти половина ТН ассортимента – 43,8% приходится на группу средств, применяемых преимущественно в урологии; четверть ассортимента – 26,3% составляют средства противоопухолевые; чуть более десятой доли – 11,3% занимают в структуре средства гормональные и их антагонисты для системного

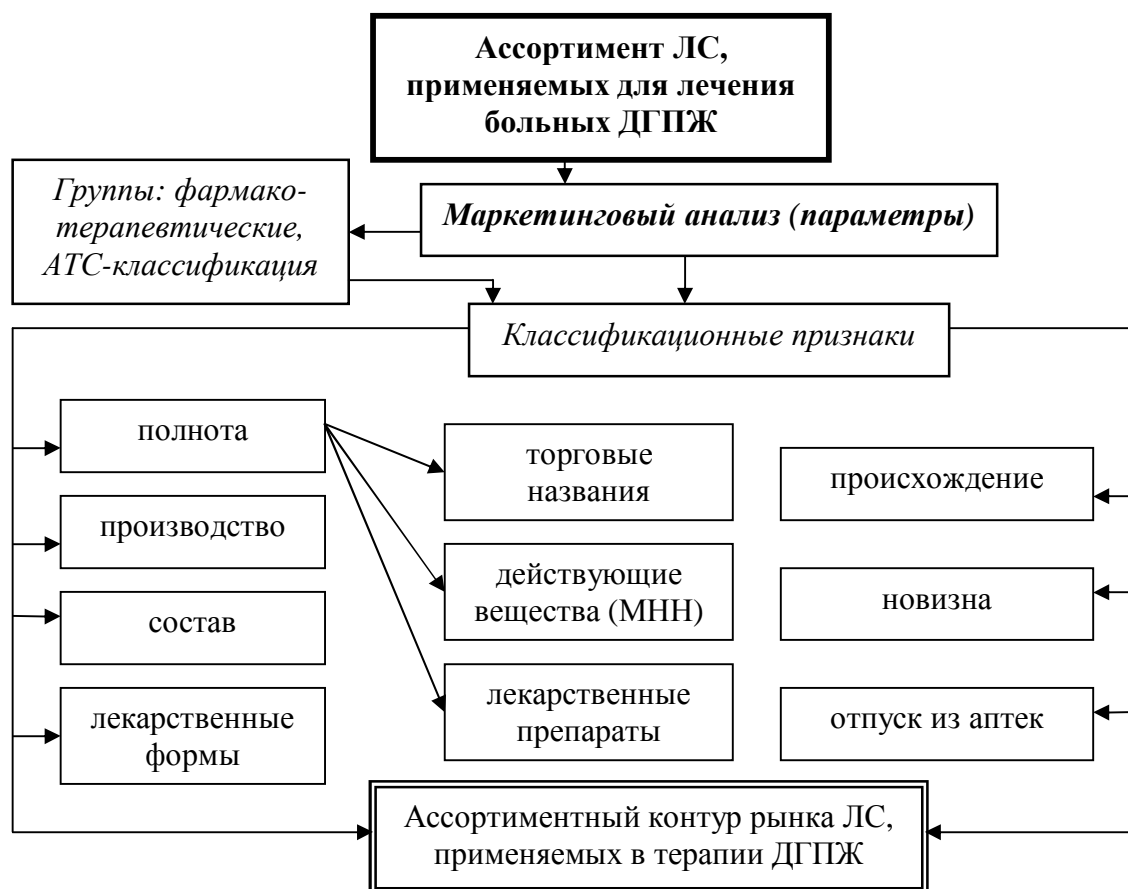


Рис. 4. Концепция маркетингового анализа ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ.

использования; доля средств противомикробных и противовирусных для системного использования составляет 8,6%, а доли средств для лечения сердечно-сосудистой системы и прочие равны и составляют 5,0% (рис. 5).

Полученная в результате анализа структура ассортимента по ФТГ обусловлена комплексным лечением ДГПЖ препаратами, воздействующими на предстательную железу в разных аспектах, что позволяет добиться положительного эффекта при лекарственной терапии. В этиологии и патогенезе ДГПЖ, как правило, невозможно выделить какой-либо ведущий механизм: это и старение мужского организма, и гормональный дисбаланс, активизация факторов роста и другие причины, активно участвующие в сложных процессах возникновения и развития этого заболевания. Для их коррекции и необходим этот ассортимент.

Ассортимент лекарственных препаратов составляет 142 предложения, среди них значительная доля (примерно половина) приходится на СПУ – 43,7%; СП занимают третью часть – 28,9%; более десятой доли составля-

ют СГАСИ – 13,4%; остальные 14% в структуре ассортимента приходятся на остальные три ФТГ (рис. 5).

Анализ ассортимента по действующим веществам (МНН) показал: группы СПСИ и ССС представлены всего одним наименованием; значительное количество действующих веществ отмечается в группе СП – 8, СПУ – 6 и СГАСИ – 4 МНН.

Таким образом, полнота общего ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ насчитывает 80 ТН ЛС, а с учетом всех форм выпуска и дозировок – 142 ЛП, содержащих 20 действующих веществ.

Анализ ассортимента ЛС по группам АТС-классификации позволил распределить только 76 ТН из 80 и 138 предложений из 142 (4 ЛП являются гомеопатическими и не имеют кода АТС). В таблице 2 приведены результаты классификационного анализа ЛС.

Как следует из данных таблицы 2 и рис. 6, весь исследуемый ассортимент систематизирован в 4-х группах АТС: С, G, L, N. Установлено, что чуть более половины ассортимента – 52,6% по количеству ТН и чуть менее

Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ, разрешенных к применению в России (1990-2005 гг.)

Наименование фармакотерапевтической группы	Действующие вещества (МНН)		Торговые названия		Лекарственные препараты / количество							
	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Всего		в т.ч. отечест.		в т.ч. зарубеж.		в т.ч. новые	
					Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Абс.	I ₀
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. Средства, применяемые преимущественно в урологии (СПУ)	6	30,0	35	43,8	62	43,7	12	19,4	50	80,6	19	0,31
2. Средства противоопухолевые (СП)	8	40,0	21	26,3	41	28,9	4	9,8	37	90,2	7	0,17
3. Средства гормональные и их антагонисты для системного использования (СГАСИ)	4	20,0	9	11,3	19	13,4	9	47,4	10	52,6	1	0,05
4. Средства противомикробные и противовирусные для системного использования (СПСИ)	1	5,0	7	8,6	7	4,9	1	14,3	6	85,7	1	0,05
5. Средства для лечения сердечно-сосудистой системы (ССС)	1	5,0	4	5,0	9	6,3	2	22,2	7	77,8	-	-
6. Прочие лекарственные средства (ПЛС)	-	-	4	5,0	4	2,8	-	-	4	100,0	-	-
Итого	20	100,0	80	100,0	142	100,0	28	19,7	114	80,3	28	0,20

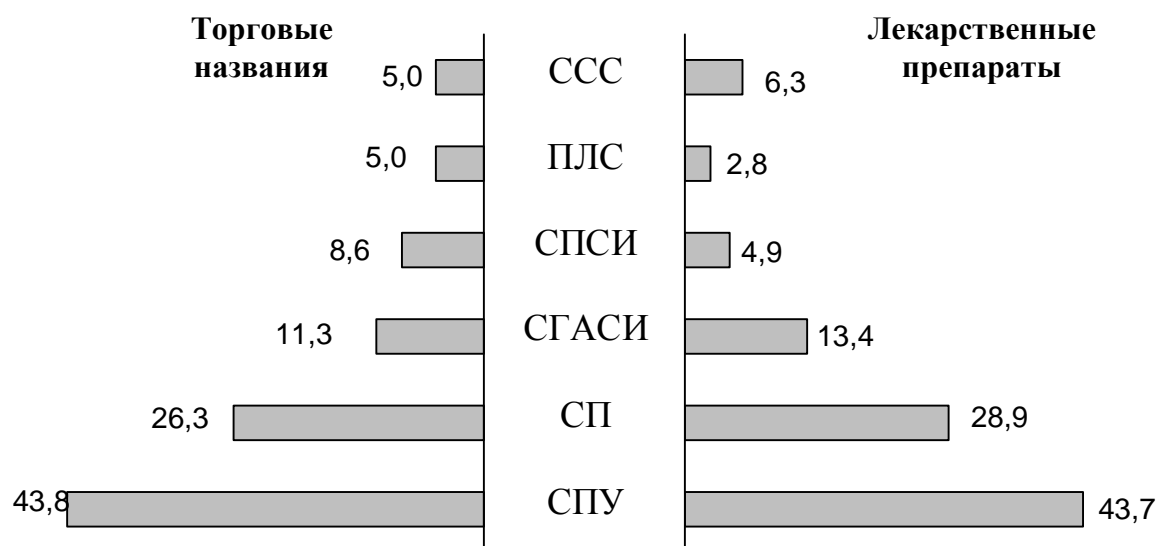


Рис. 5. Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ по торговым названиям и лекарственным препаратам в разрезе ФТГ (%).

Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ по группам АТС-классификации

Код группы	Описание группы	Количество наименований ЛС			
		торговые названия		лекарственные препараты	
		абс.	%	абс.	%
С – Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы		13	17,1	34	24,6
C02CA	Альфа-адреноблокаторы	13	100,0	34	100,0
G – Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны		40	52,6	59	42,8
G03CA	Природные и полусинтетические эстрогены	1	2,5	4	6,8
G03DA	Производные прегнена	2	5,0	4	6,8
G03DB	Производные прегнадиена	2	5,0	4	6,8
G03HA	Антиандрогены	2	5,0	3	5,1
G04AB	Хинолона производные	7	17,5	7	11,9
G04BX	Другие препараты для лечения урологических заболеваний	12	30,0	20	33,9
G04CA	Альфа-адреноблокаторы	3	7,5	4	6,8
G04CB	Тестостерона 5-альфа редуктазы ингибитор	3	7,5	3	5,1
G04CX	Прочие препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты	8	20,0	10	16,8
L – Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		18	23,7	36	26,1
L01BC	Пиримидиновые аналоги	7	38,9	17	47,2
L02AE	Гонадотропин-рилизинг гормона аналоги	4	22,2	7	19,5
L02BB	Антиандрогены	7	38,9	12	33,3
N – Препараты для лечения заболеваний нервной системы		5	6,6	9	6,5
N04BC	Допаминовых рецепторов стимуляторы	5	100,0	9	100,0
Итого		76	100,0	138	100,0

половины ассортимента - 42,8% по количеству ЛП относится к группе G, в которую вошли препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны.

ЛП группы G применяются в терапии в зависимости от их происхождения и точки приложения в патофизиологии развития на-

рушении функционирования организма при ДГПЖ. В группе G больше 10% приходится на ЛП для лечения урологических заболеваний: 30,0% по количеству ТН и 33,9% по количеству ЛП. К ним относятся комбинированные препараты из растений, например, отечественное ЛС – Простанорм, а также

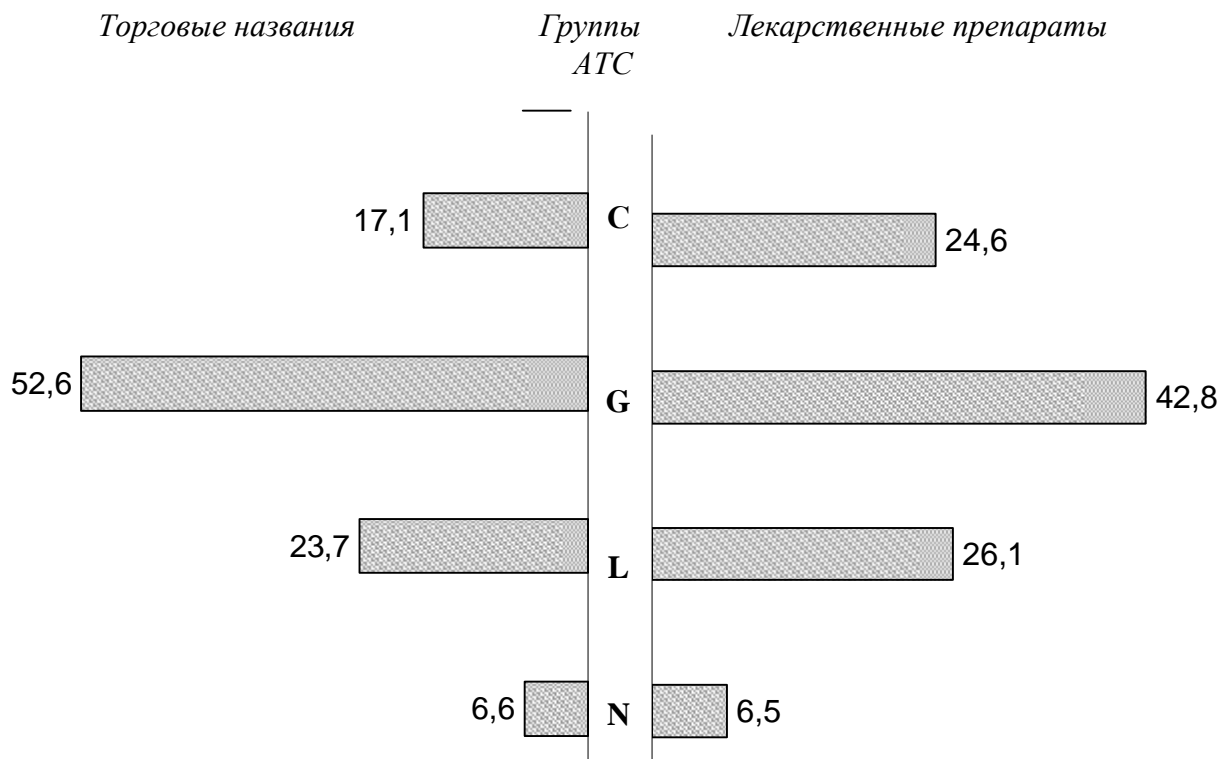


Рис. 6. Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ по группам АТС-классификации (%).

Спеман и Спеман форте (Индия); препараты из *Urtica dioica* – крапива двудомная (Проставерн Уртика, Уртирон, Простагерб Н), *Sisymbira irio* – тыква обыкновенная (Пепонен, Тыквеол). Применение этих ЛС при ДГПЖ основывается на действии фитостеролов, содержащихся в растениях.

Кроме того, эта подгруппа включает органолептические препараты, причем их применение связано с улучшением состояния микроциркуляции крови в предстательной железе (Витапрост, Сампрост, Простакар, Простатилен).

Следующая подгруппа группы G – это прочие препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты – их доля в структуре ассортимента составляет 20,0% по количеству ТН и 16,8% по количеству ЛП. Она представлена разнообразными ЛС по происхождению, например, Ипертрофан 40 (МНН – мепартрицин), являющийся полусинтетическим производным полиенового антибиотика и снижающий сывороточные эстрогены. Сюда входят и фитопрепараты, содержащие экстракты растений *Sergona perens* (*Sabal serrulata*) – вееролистная пальма (американская) и *Pygeum africanum* – слива африканская. Механизм воздействия других препаратов, в частности: Пермиксон, Простамол-

Уно, Простаплант, Простасерен, Серпенс (*Sergona perens*) – многоэтапный и проявляется в виде антиандрогенного, противовоспалительного эффектов на уровне предстательной железы. Трианол и Таденан (*Pygeum africanum*) не обладают гормональным (андрогенными или эстрогенными свойствами) действием, они влияют на регенерацию клеток железистого эпителия простаты и восстанавливают нарушенную секреторную активность.

Традиционно при этой патологии назначаются антибактериальные препараты – производные хинолона, доля которых составляет 17,5% по количеству ТН и 11,9% по количеству ЛП. Они относятся к уроантисептикам, на отечественном фармацевтическом рынке ассортимент их разнообразен, однако, по данным многочисленных публикаций и анализа историй болезней, широкое применение находят препараты пипемидовой кислоты. Их назначение при консервативном лечении ДГПЖ, особенно в начальных стадиях, обусловлено необходимостью ликвидации инфекции мочевых путей.

Кроме того, в ассортимент группы G входят альфа-адреноблокаторы и ингибиторы тестостерона 5-альфа редуктазы (их доли в ассортименте – 7,5% ТН и 6,8% и 5,1% по ко-

личеству ЛП), которые активно применяются в консервативной терапии ДГПЖ. Альфа-адреноблокаторы представлены только двумя действующими веществами: альфузозин (Дальфаз, Дальфаз СР) и тамсулозин (ОМНИК, ОМНИК Окас). Современные исследования этой группы ЛС позволяют врачам-урологам рекомендовать для лечения ДГПЖ практически все селективные альфа-адреноблокаторы, которые относятся и к группе С. Они оказывают существенное влияние на сосуды предстательной железы, нормализуют их состояние, улучшают кровоснабжение. К ингибиторам 5-альфа-редуктазы относится финастерид (Проскар, Финаст, Веро-финастерид), причем результаты, полученные в ходе многолетних исследований, позволяют рекомендовать его больным при консервативной терапии ДГПЖ. Он не связывается с андрогенными рецепторами и не дает побочных эффектов, характерных для "классических" гормональных средств.

Остальные ЛС подгрупп группы G относятся к половым гормонам и представлены производными прегнена (МНН – гидрокси-прогестерона капроат, гестерона капроат) и прегнадиена (МНН – мегестрола ацетат), которые называют прогестогенами. К ним также относятся: антиандрогены (МНН – ципротерон) (5,0% и 6,8% соответственно) и природные и полусинтетические эстрогены (МНН – гексэстрол) (2,5% и 6,8% соответственно), которые занимают незначительную долю в структуре группы (количество ТН их варьирует от 1 до 2). Все они относятся к гормональным ЛС, механизм их действия основывается на зависимости роста и развития предстательной железы от половых гормонов.

Группа L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы - занимает второе место в структуре ассортимента согласно АТС-классификации и включает 18 ТН (23,7%) и 36 ЛП (26,1%). Она представлена следующими тремя подгруппами: 1) антиандрогены – 38,9% (МНН – бикалутамид, флутамид); 2) пиримидиновые аналоги – 38,9% (МНН – флуороурацил); 3) аналоги гонадотропин-рилизинг гормона – 22,2% (МНН – гозерелин, бусерелин, лейпрорелин). ЛС данной группы по механизму действия на предстательную железу аналогичны гормональным. Некоторые препараты используют при лечении рака

ПЖ или при наличии признаков, подозрительных в отношении латентного рака ПЖ, которые не удается подтвердить даже при биопсиях.

Доля препаратов группы С для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, представленная альфа-адреноблокаторами (МНН – доксазозин, празозин, теразозин), составляет 17,1% в структуре по количеству ТН и 24,6% по количеству ЛП.

Самая незначительная группа в структуре ассортимента – это препараты для лечения заболеваний нервной системы (N) по числу ТН и количеству ЛП (6,6% и 6,5% соответственно). Она представлена антипаркинсоническими ЛС (например, бромкриптин включен в арсенал врача-уролога для медикаментозной терапии ДГПЖ). Механизм их действия достаточно сложный, его применение основано на способности уменьшать секрецию пролактина, который играет важную роль в патогенезе ДГПЖ.

Структура ассортимента по производственному признаку. В ассортименте ЛС для лечения ДГПЖ по признаку состава действующих веществ есть монокомпонентные и комбинированные ЛС, содержащие несколько компонентов (табл. 3).

В основном формируют ассортимент ЛС для лечения ДГПЖ монокомпонентные препараты, их доля в структуре составляет 77,5%; доля комбинированных – 22,5%. В их состав по признакам происхождения входят препараты растительного происхождения из вышеперечисленных растений (65,6%) и органопрпараты из предстательной железы крупного рогатого скота в виде комплекса пептидов (21,9%). Остальные ЛС (12,5%) – это препараты синтетического производства.

В структуре ассортимента по признаку происхождения преобладают ЛС зарубежные – 80,3% (114 препаратов), остальные 19,7% (28 препаратов) – это российские ЛС (табл. 1).

Среди ЛС отдельных ФТГ доля импортных еще больше, например, СПУ, СПСИ и СП на 80,6%-90,2% состоят из препаратов зарубежного производства. В ассортименте других групп доли зарубежных ЛС составляют от 52,6% (СПАСИ) до 100% (прочие ЛС – гомеопатические).

Таблица 3

Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ по составу действующих веществ

Наименование фармакотерапевтической группы	Количество наименований лекарственных препаратов					
	Всего		в т.ч. моноконтент- ные		в т.ч. комбинир.	
	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %	Абс.	Доля, %
1. Средства, применяемые преимущественно в урологии (СПУ)	62	43,7	34	30,9	28	87,5
2. Средства противоопухолевые (СП)	41	28,9	41	37,3	-	-
3. Средства гормональные и их антагонисты для системного использования (СГАСИ)	19	13,4	19	17,2	-	-
4. Средства противомикробные и противовирусные для системного использования (СПСИ)	7	4,9	7	6,4	-	-
5. Средства для лечения сердечно-сосудистой системы (ССС)	9	6,3	9	8,2	-	-
6. Прочие лекарственные средства (ПЛС)	4	2,8	-	-	4	12,5
Итого	142	100,0	110	77,5	32	22,5

Таблица 4

Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ по признаку стран производителей

№ п/п	Страна-производитель	Количество ЛС		Рейтинг страны
		Всего	Доля, %	
1	Россия	28	19,7	
	Зарубежные, в т.ч.	114	80,3	
	Итого	142	100,0	
2	Германия	26	22,8	1
3	Словения, Франция	по 11х2=22	по 2х9,6	2
4	Великобритания	8	7,0	3
5	Индия	7	6,1	4
6	Венгрия, Италия	по 6х2=12	по 2х5,3	5
7	Австрия, Нидерланды	по 5х2=10	по 2х4,3	6
8	Бельгия, Польша	по 4х2=8	по 2х3,5	7
9	Кипр, Хорватия	по 3х2=6	по 2х2,6	8
10	Испания, Канада, Корея, Южная Украина, Югославия	по 2х5=10	по 5х1,8	9
11	Австралия, Индонезия, Израиль, США, Финляндия	по 1х5=5	по 5х0,9	10
	Итого	114	100,0	

Анализ ассортимента в разрезе стран-производителей показал, что всего зарегистрированы предложения 23 стран, среди них по количеству ЛП первое место принадлежит Германии (22,8%), второе - Словении и Франции (по 9,6%), третье - Великобритании

(7,0%), четвертое - Индии (6,1%), пятое - Венгрии и Италии (по 5,3%) (табл. 4).

Кроме того, препараты для лечения ДГПЖ предлагают фармацевтические производители из Австрии, Нидерландов, Бельгии, Польши, Хорватии, Кипра, Испании, Канады,

Таблица 5

Динамика регистрации ЛС для лечения ДГПЖ на российском фармацевтическом рынке

№ п/п	Год регистрации	Зарегистрировано ЛП		№ п/п	Год регистрации	Зарегистрировано ЛП	
		Всего	Доля, %			Всего	Доля, %
1	1971-1991	13	9,2	8	1998	14	15,5
2	1992	-	-	9	1999	16	11,3
3	1993	1	0,7	10	2000	17	6,3
4	1994	9	6,3	11	2001	20	12,0
5	1995	4	2,8	12	2002	9	14,1
6	1996	9	6,3	13	2003	8	5,6
7	1997	22	9,9	14	2004	-	-
Итого						142	100,0

Таблица 6

Структура ассортимента ЛС для лечения ДГПЖ по видам лекарственных форм

Лекарственные формы	Количество	
	Всего	Доля, %
<i>1. Твердые</i>		
Таблетки	73	76,8
Капсулы	21	22,1
Драже	1	1,1
<i>Итого</i>	95	66,9
<i>2. Мягкие</i>		
Суппозитории	3	100,0
<i>Итого</i>	3	2,1
<i>3. Жидкие</i>		
Настойки	1	14,2
Раствор	2	28,6
Масло	1	14,2
Капли	3	43,0
<i>Итого</i>	7	4,9
<i>4. Лекарственные средства для инъекций</i>		
Масляные растворы	8	22,2
Водные и спиртовые растворы	17	47,2
Порошки	6	16,7
Депо-капсула пролонгированного действия (шприц-аппликатор)	5	13,9
<i>Итого</i>	36	25,4
<i>5. Аэрозоли</i>		
Аэрозоли	1	100
<i>Итого</i>	1	0,7
Всего	142	100,0

Южной Кореи, Украины, Югославии, Австралии, Израиля, США, Индонезии.

Обновление ассортимента. Анализ регистрационных номеров ЛС показал, что фармацевтический рынок России за последние годы пополнился новыми препаратами для лечения ДГПЖ (табл. 5).

До рыночных перемен в 1971-1991 гг. в России было зарегистрировано всего 9,2% (13) ЛП изучаемого ассортимента. Основная доля ЛС – 90,8% появилась на рынке в период экономических реформ в стране. Больше всего зарегистрировано ЛС в 1997 г – 22, 2000 г. – 17, 2001 г. – 20 препаратов. Индекс обновления ассортимента анализируемой группы ЛС за последние 3 года составил 0,20, причем большая часть новых ЛС приходится на группу средств, применяемых преимущественно в урологии – 19 ($I_0 = 0,31$).

Характеристика ассортимента по видам лекарственных форм. Анализ показал, что в ассортименте ЛС для лечения ДГПЖ присутствуют несколько видов лекарственных форм (твердые и жидкие для внутреннего применения, растворы для инъекций, мягкие, аэрозо-

ли), но преимущественное количество ЛС выпускается в виде твердых лекарственных форм – 66,9% (табл. 6).

Таблетированные лекарственные формы являются традиционными при использовании в медикаментозной терапии. В связи с тем, что больные ДГПЖ часто проходят лечение и в амбулаторных условиях, их преобладание облегчает назначение терапии, соблюдение больными лекарственного режима, а также дает возможность быть независимыми от медицинского персонала.

В ассортименте ЛС для инъекций преобладают водные и спиртовые растворы (47,2%), масляные растворы (22,2%), на долю порошков для приготовления растворов для инъекций приходится 16,7%. Кроме этого, 5 лекарственных препаратов (13,9%) предлагаются на рынке в виде депо-капсул пролонгированного действия (шприц-аппликатор), которые являются современными лекарственными формами.

К числу жидких лекарственных форм отнесены капли для внутреннего применения (43,0%). В ассортименте также есть настойки

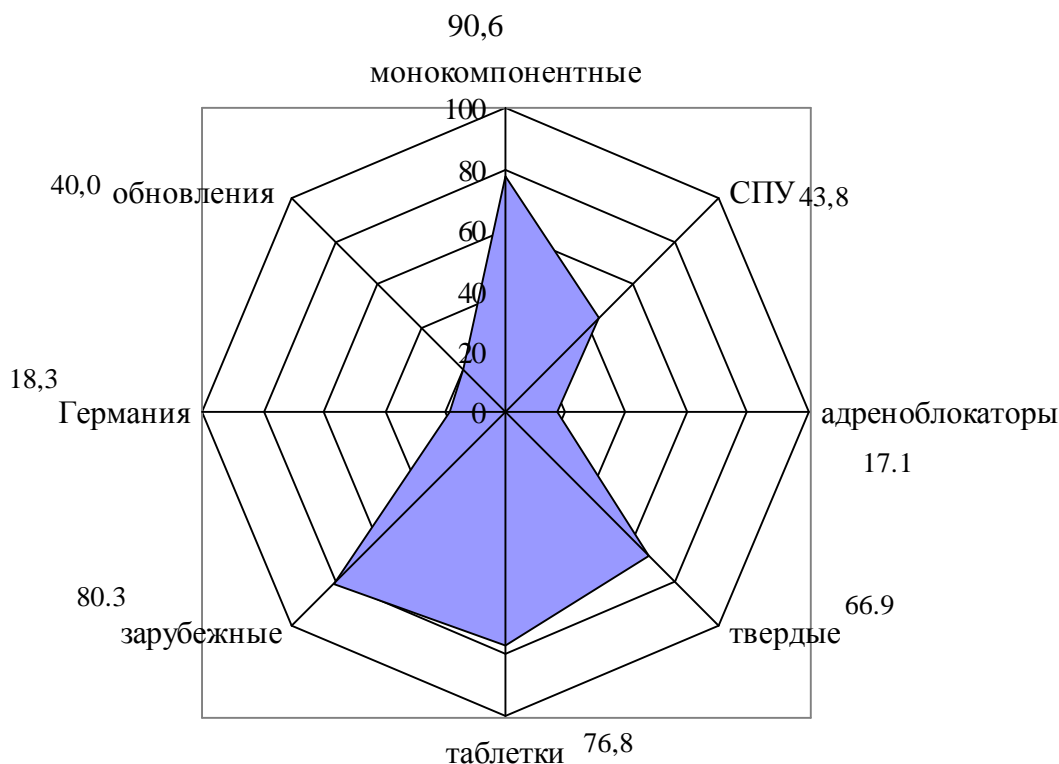


Рис. 7. Макроконтур ассортимента целевого сегмента фармацевтического рынка для лечения ДГПЖ (%).

(14,2%), растворы для внутреннего применения (28,6%), масло для внутреннего применения (14,2%), что более характерно для препаратов из растительного сырья, которых достаточно много в исследуемом ассортименте. Мягкие лекарственные формы представлены в ассортименте суппозиториями, которые относятся к органопрепаратам. Органопрепараты есть и в виде инъекционных форм, однако для потребителя предпочтительней является ректальное применение таких ЛС.

Таким образом, маркетинговый анализ показал, что на отечественном фармацевтическом рынке сформирован целевой сегмент ЛС для терапии ДГПЖ, что позволяет врачам-урологам совместно с провизорами и пациентами подбирать лекарственную терапию индивидуально для каждого больного. По результатам ситуационного анализа разработан ассортиментный контур целевого сегмента российского фармацевтического рынка – средств для лечения ДГПЖ (макроконтур), представленный на рис. 7.

Данный макроконтур целевого сегмента рынка может быть использован для сравнения ассортимента локального рынка (мезоконтур) или отдельного аптечного учреждения (микроконтур). В ходе анализа определяется доступность современных ЛС для больных, а также возможности закупок и пополнения ассортиментных портфелей и закупок фармацевтических организаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гориловский Л.М.* Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте / Л.М. Гориловский. – М., 1999. – 120 с.
2. *Дремова Н.Б.* Развитие методологии маркетинговых исследований в фармации // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – Курск, 2005. - № 1. – С. 62-76.
3. *Дремова Н.Б.* Маркетинговый анализ рынка гипополипидемических лекарственных средств // Новая аптека. – 2006. - № 1. – С. 35-38.
4. *Краснокутский А.Б., Лагунова А.А.* Фармакоэкономика. – Т. 1 / Системный анализ мирового фармацевтического рынка. – М.: Классик-Консалтинг, 1998. – 334 с. (734).
5. *Лопаткин Н.А., Аполихин О.И.* Урология – основная специальность // Урология. – 2004. - № 1. – С. 9-12.
6. *Лопаткин Н.А., Мартов А.Г.* Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации // Официальный сайт НИИ Урологии МЗ РФ // www.uro.ru/ - society.
7. *Овод А.И., Дремова Н.Б.* Лекарственные аспекты лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Ремедиум. – 2005. - № 4. – С. 36-41.
8. Сравнительная оценка качества жизни больных, перенесших операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы / О.Б. Лоран, А.В. Есипов, С.П. Свищунов и др. // Воен.-мед. журнал. – 2001. – № 4. – С. 43-48.

УДК 615.471:681.03:616.9-036.22-07

ПРОЕКТИРОВАНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ СОСТОЯНИЯМИ СЛОЖНЫХ МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИОТЕХНИЧЕСКИХ СИСТЕМ

© Корневский Н.А., Лазурина Л.П.

Кафедра биологической и химической технологии
Курского государственного медицинского университета

Целью работы является разработка универсальной экспертной оболочки на основе однородных сетевых структур обучающихся на решение задач прогнозирования, диагностики и генерации советов для управления в сложных социотехнических системах, включая системы поддержки принятия решений для здравоохранения, экологии, человеко-машинных и информационно насыщенных систем.

Предлагаемая система обучалась на решение задач диагностики заболеваний крови, вызываемых экологическими факторами, на прогнозирование и диагностику заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, глаз и др. Во всех изученных задачах уверенность в правильном прогнозе достигала величины 0,9, в правильном диагнозе – 0,95.

Ключевые слова: система поддержки принятия решений, сложная система, решающий модуль, управление, прогноз, диагностика, здравоохранение, экология.

PROJECTING POLYFUNCTIONAL SYSTEMS OF SUPPORT OF MAKING DECISIONS FOR MANAGEMENT OF COMPLEX MEDICO-ECOLOGICAL AND SOCIO-TECHNICAL SYSTEMS

Korenevsky N.A., Lazurina L.P.

Biological & Chemical Department of the Kursk State Medical University

The purpose of the work is devising a universal expert casing on the basis of homogenous network structures instructed for solving the tasks of prognosis, diagnostics and generation of advice for management in complex socio-technical systems including systems of support of making decisions for public health, ecology, man-machine and information-saturated systems.

The system presented here has been instructed for solving problems of diagnostics of blood diseases caused by ecological factors, for prognosis and diagnostics of diseases of the cardio-vascular system, the gastro-intestinal tract, the eye diseases and others. In all the problems studied the confidence in the correct prognosis reached the value of 0.9, in the correct diagnosis – 0.95.

Key words: system of support of making decisions, complex system, solving module, management, prognosis, diagnostics, public health, ecology.

Известно, что эффективность и надежность функционирования сложных медико-экологических и социотехнических систем достаточно точно могут быть оценены только при условии учета действия следующих основных факторов: состояния собственно технической системы; состояния и профессиональных качеств человека, участвующего в производственном процессе; состояния среды функционирования человека и технического объекта. Таким образом, речь идет о комплексном исследовании сложных систем, состоящих из подсистем принципиально различной природы, которые в совокупности можно рассматривать как некоторую экологическую подсистему, понимая под экологической наукой о природной среде на Земле, состоящей из объектов живой и неживой природы, находящихся в тесном взаимодействии.

гическую подсистему, понимая под экологической наукой о природной среде на Земле, состоящей из объектов живой и неживой природы, находящихся в тесном взаимодействии.

СТРУКТУРА ИНФОРМАЦИОННО-ЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Анализ искомой предметной области позволил выделить три основных уровня социотехнической системы (рис. 1): техническую подсистему (ТП), подсистему оценки и управления состоянием человека и подсистему анализа и управления состоянием среды

Человек

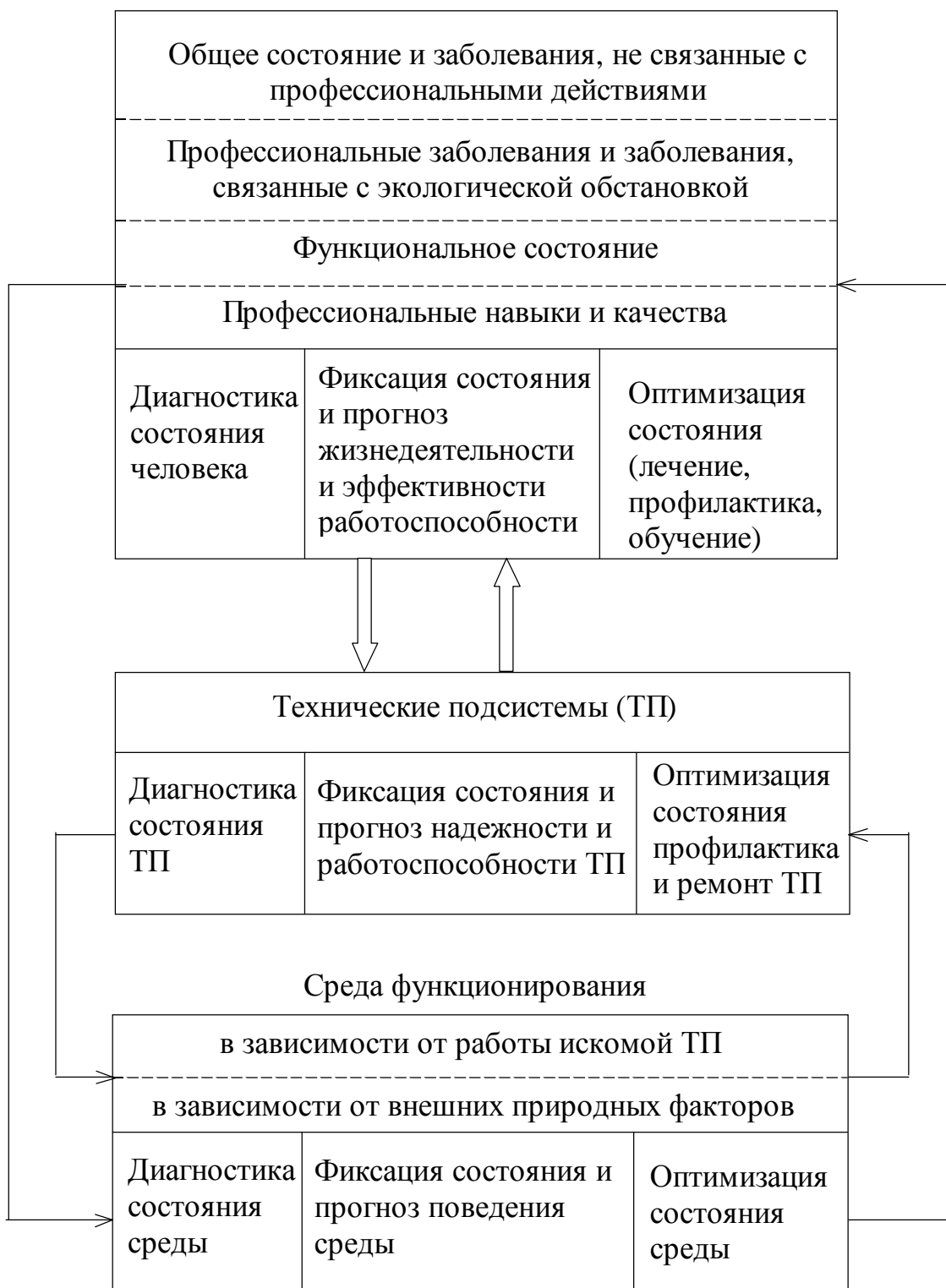


Рис. 1. Три основных уровня социотехнической системы.

функционирования человека и ТП. Причем, несмотря на достаточно большие отличия в способах организации и функционирования названных подсистем, каждая из них может быть разбита на три составные части (блока): блок принятия диагностических решений;

блок фиксации решений и прогнозирования состоянием подсистемы; блок оптимизации состояния подсистемы. Так, подсистема анализа управления состоянием среды функционирования разбивается на блок диагностики состояния среды, блок фиксации состояния и

прогноза поведения природной среды, окружающей человека и ТП, и блок оптимизации состояния среды функционирования.

В свою очередь, состояние природной среды функционирования удобно рассматривать с точки зрения двух составляющих: состояния, зависящего от функционирования исследуемой ТП; общего состояния природной среды, определяемого комплексом внешних по отношению к искомой системе факторов. Иногда удобно отдельно выделять подсистемы анализа и управления воздушной средой, водой и почвой. Подсистемы оценки и управления состоянием человека разбиваются на блоки диагностики состояния, фиксации состояния и прогноза жизнедеятельности и эффективности работоспособности и блок оптимизации состояния. Причем состояние человека может рассматриваться с точки зрения общих и профессиональных заболеваний, собственно функционального состояния, а также с учетом профессиональных навыков и качеств. Техническая подсистема разбивается на части в зависимости от ре-

шаемых задач и целей управления. Таким образом, эффективность взаимодействия человека с ТП определяется с учетом целого комплекса различных факторов.

Для реализации этих блоков предлагается единая интерактивная полифункциональная модель базы знаний для универсальной экспертной системы, выполняемая в виде однородной сетевой среды с оригинальным унифицированным решающим модулем, располагающимся в узлах сетевой модели (рис. 2). Решающие правила, используемые в решающем модуле (РМ), ориентированы в основном на применение нечетких (ненадежных) знаний и фактов, выраженных через коэффициенты уверенности. В предлагаемой модели применение коэффициента уверенности распространяется на анализ надежности измерения признаков, описывающих состояние соответствующей подсистемы или ее частей и на определение "полезности" проведения тех или иных мероприятий с учетом индивидуальных особенностей рассматриваемого объекта.

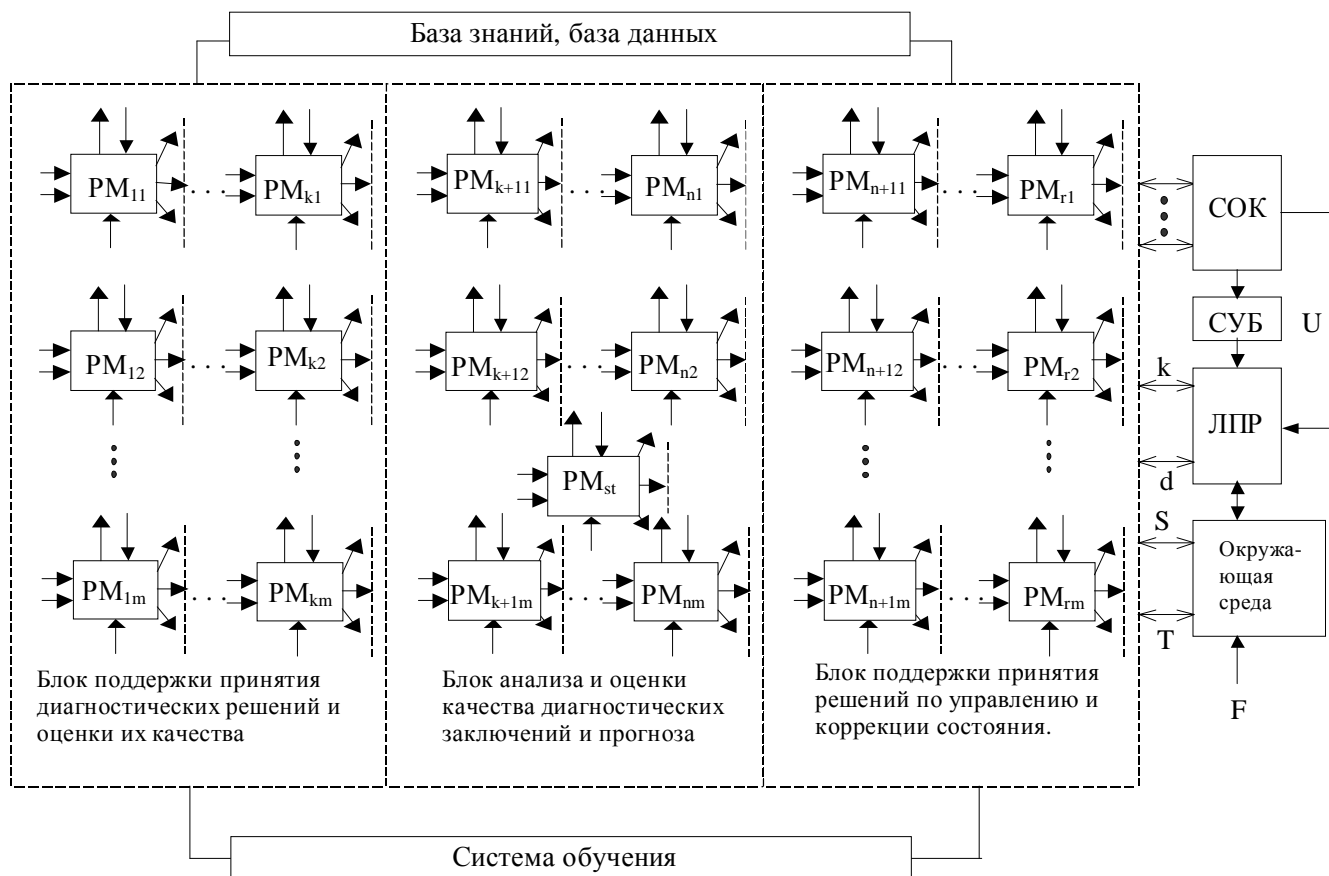


Рис. 2. Полифункциональная модель базы знаний для универсальной экспертной системы.

Выбор типа и объема задач, реализуемых одним решающим модулем, производится инженером по знаниям совместно с экспертами, в интересах которых создается система.

Принятие решений в сетевой модели осуществляется цепочками решающих модулей с поэтапным уточнением дополнительных факторов до заданной уверенности. Проход по строке соответствует уточнению диагноза (в блоке диагностики состояния) и улучшению показателей состояния по заданному диагнозу (в блоке оптимизации), а проход по столбцам соответствует смене гипотезы о диагнозе или смене тактики "оздоровления". Переход от одного решающего модуля к другому осуществляется по трассе с максимальным коэффициентом уверенности.

При этом система запоминает и анализирует и другие гипотезы с достаточно высокими (выше порога) коэффициентами уверенности и после проработки наиболее вероятной гипотезы предлагает эксперту проверить и другие высоковероятные гипотезы.

При работе с сетевой моделью в специальной буферной памяти производится запоминание номеров и порядка использования РМ, условий их работы с сохранением требуемых факторов и данных по каждому модулю. Поскольку для каждого модуля может быть задан его вес в принятии того или иного решения, а также известны роль и вес каждого признака, используемого РМ, появляется возможность оценки качества работы эксперта путем анализа используемых модулей и даже отдельных признаков. Функцию контроля качества за деятельностью эксперта выполняют специальные программные средства системы оценки качества (СОК). Информация с СОК передается системе управления внешнего уровня (СУВ), в качестве которой чаще всего рассматривается администрация системы, организующая соответствующие воздействия на лиц, принимающих решения.

Разделение задач и функций по решающим модулям сети позволяет упростить задачу поиска тех РМ, которые приводят к ошибкам по вине системы. Как только количество ошибок, совершаемых РМ, достигает порогового значения, в зависимости от типа решающих правил и характера совершаемых ошибок к этому модулю подключается сис-

тема обучения, производящая коррекцию соответствующих решающих правил и (или) связей. Каждый решающий модуль реализует расчет показателей качества взаимодействия с ним лиц, принимающих решения, и при необходимости может быть переведен в режим собственного обучения или в режим реализации программ аттестации, профессионального отбора или обучения соответствующего персонала.

ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПОДСИСТЕМ

В ранее выполненных нами исследованиях изложены принципы построения подсистемы диагностики и управления состоянием здоровья человека на примере реализации автоматизированных рабочих мест врачей-гастроэнтерологов, кардиологов и пульмонологов с рассмотрением вопросов организации полифункциональной обучаемой информационно-логической модели базы знаний с оценкой качества работы врача и вопросов организации процедуры приобретения знаний.

В работе рассмотрены вопросы построения методик и технических средств для решения задач оценки функционального состояния человека, его готовность к надежному выполнению тех или иных работ, а также некоторые вопросы по решению задач профессионального отбора и рациональной расстановки кадров [1].

В подсистеме оценки и управления средой функционирования в качестве признаков для принятия соответствующих решений, в зависимости от целей поставленной задачи, могут использоваться показатели, рассчитываемые в соответствии с индексно-нормативными методами, отражающими степень загрязнения различных сфер окружающей среды. Либо по фактической величине поступления загрязнителя в среду, либо по отношению к установленному для данной территории значению санитарно-технического норматива (ПДК, ПДВ). Например, эколого-токсикологическая характеристика почвы может быть оценена набором показателей, определяющих содержание микроэлементов и тяжелых металлов – Zn, Mo, Cu, Mn, B, As, Cd, Hg, Pb, Co, Cr, Fe; по загрязнению почвы радионук-

лидами – ^{137}Cs , ^{90}Sr ; по загрязнению почвы пестицидами и др. Для расширения возможностей по количеству и качеству принимаемых решений, наряду с "загрязняющими" показателями, рекомендуется использовать и различные "нормальные" признаки. Например, при описании состояния почвы в интересах сельского хозяйства могут быть определены: гранулометрический состав, степень эродированности, содержание гумуса, рН, гидролитическая кислотность, сумма поглощенных оснований, степень щелочно-гидролизованного азота, содержание подвижного фосфора и калия, содержание поглощенного натрия.

Учитывая сложность получения и представления информации о ряде признаков, характеризующих состояние окружающей среды, а также наличие качественных показателей для их математического представления, рекомендуется использовать функции принадлежности из теории нечетких множеств и коэффициенты уверенности для оценки надежности измерения признаков.

Решающие правила, реализуемые решающими модулями, в зависимости от поставленных задач могут строиться на основе сравнения соотношений количества вредных

веществ, имеющихся в окружающей среде, с их допустимыми нормами с учетом особенностей регионов и конкретных производственных объектов, или по воздействию их на природу и (или) человека, например, с учетом изменения его функционального состояния или состояния здоровья, включая развитие профессиональных заболеваний, их течение и степень тяжести. При этом необходимо учитывать сочетанное действие факторов, поскольку могут возникать эффекты взаимного усиления или ослабления их воздействия на природу и человека. Такой учет можно осуществить, используя правила продукций с четкими и нечеткими выводами с применением коэффициентов уверенности, факторный и кластерный анализ, диалоговые методы распознавания образов и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плотников В.В., Корневский Н.А., Забродин Ю.М. Автоматизация методик психологического исследования: Принципы и рекомендации. - Орел: Изд-во института психологии АН СССР; ВНИИОТ Госагропрома СССР, 1989. - 327 с.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АМИНОКИСЛОТЫ L-АРГИНИНА НА НЕРВНУЮ И ИММУННУЮ РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ

© Северьянова Л.А., Бобынцев И.И.

Кафедра патофизиологии Курского государственного медицинского университета

В обзоре отражены современные представления о метаболизме L-аргинина в организме и представлены систематизированные данные о механизмах его влияния на нервную и иммунную системы. В частности, сделан подробный анализ действия аминокислоты и ее метаболита оксида азота на высшие функции мозга, болевую чувствительность и вызванное болью поведение, а также на механизмы иммунологической реактивности.

Ключевые слова: L-аргинин, оксид азота, нервная система, иммунитет, боль.

THE MECHANISMS OF THE AMINO ACID OF L-ARGININE EFFECTS ON THE NERVOUS AND IMMUNE REGULATORY SYSTEMS

Severyanova L.A., Bobyntsev I.I.

Pathophysiology Department of the Kursk State Medical University

The modern concept of L-arginine metabolism in human organism and the systematized information on the mechanisms of its effects on the nervous and immune systems are described in the present paper. In particular the detailed analysis of the amino acid and its metabolite nitric oxide action on the higher brain functions, pain sensitivity and pain-induced behavior as well as on the immune reactivity mechanisms was made.

Key words: L-arginine, nitric oxide, nervous system, immunity, pain.

МЕТАБОЛИЗМ L-АРГИНИНА В ОРГАНИЗМЕ, ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ

Большим достижением последних трех десятилетий в изучении нейрохимической анатомии мозга бесспорно является выяснение физиологической роли возбуждающих аминокислот – глутаминовой и аспарагиновой. В настоящее время достаточно хорошо изучено распределение глутамат- и аспартергических нейронов в мозге, биосинтез и метаболизм возбуждающих аминокислот, механизмы их рецепции и участие в качестве медиаторов в передаче быстрого возбуждающего сигнала от одного нейрона к другому [1]. Этими открытиями доказана перспективность изучения значения и других активных аминокислот, в частности L-аргинина. Следует подчеркнуть, что выяснение физиологической роли этой аминокислоты оказалось с самого начала очень тесно связанным с ее метаболитом – оксидом азота – NO [26, 70].

Формирование представления о физиологической роли эндогенно продуцируемого оксида азота может быть датировано 80-ми

годами XX века, когда появились первые сообщения о том, что эта молекула играет важную роль в функциях иммунной, сердечно-сосудистой и нервной систем [2, 5, 6]. Установлено, что специфическим предшественником ее является L-аргинин [40, 57], который превращается в эквивалентные количества NO и L-цитруллина под действием NO-синтазы. Было также показано существование 3-х димерных изоформ этого фермента [8]. Две формы являются конституитивными, так как для их активации не требуется синтез новых протеинов. Это – нейрональная изоформа nNO-синтаза и эндотелиальная – eNO-синтаза. Их обозначения отражают типы клеток, в которых эти изоформы изначально идентифицированы. Через их активацию продуцируются с коротким латентным периодом очень малые (пиколярные) количества NO, который играет биомодуляторную роль, в частности, роль релаксирующего фактора для кровеносных сосудов, гастро-интестинального тракта, воздухоносных путей, а также признан важным нейрональным мессенджером в ЦНС.

Третья форма NO-синтазы обозначена как индуцибельная, так как ее активация индуцируется цитокинами и липополисахаридами бактерий, и для осуществления действия требуется несколько часов [98]. Эта изоформа связана с иммунологическими и инфекционными стимулами и обнаружена в макрофагах, нейтрофилах, эндотелии. Образование NO активированными макрофагами подтверждает цитотоксическую и цитостатическую роль NO в иммунной системе. Следует при этом отметить, что оксид азота может также генерироваться от неферментного взаимодействия аргинина и перекиси водорода [16].

В последние годы установлен еще один путь метаболизма L-аргинина в иммунокомпетентных клетках с участием двух изоформ аргиназы: аргиназы I и аргиназы II [22, 55]. При этом аргиназа I вызывает гидролиз аргинина с продукцией мочевины и L-орнитина, необходимого для синтеза полиаминов и контроля пролиферации клеток [18].

Таким образом, метаболизм L-аргинина определяется экспрессией соответствующих ферментов: индуцируемой NO-синтазы, синтез которой стимулируется цитокинами Th₁ (ИЛ-1, ФНО α , и γ -интерферон), и аргиназами, индукция синтеза которых обеспечивается цитокинами Th₂ (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, а также трансформирующим фактором роста β).

Эффекты L-аргинина на нервную систему стали интенсивно исследоваться в 80-х годах прошлого столетия и сразу же были связаны с внутриклеточной продукцией оксида азота – NO [77]. Установлено, что триггерным механизмом процесса является действие распространяющегося в мозге возбуждающего медиатора глутамата [36]. Этот эффект, в частности, обнаружен при стимуляции глутаматом NMDA-рецепторов, обладающих высоким сродством к синтетической аминокислоте N-метил-D-аспартату [27]. Оказалось также, что продукция NO в нейронах является НАДФ-зависимой [70]. Систематизация накопленных в литературе данных позволила представить продукцию и роль NO в нервных клетках следующим образом [28, 33]. В результате действия глутамата на NMDA-рецепторы открываются кальциевые каналы и увеличивается внутриклеточное содержание ионов Ca⁺⁺ и их взаимодействие с кальмодулином, что приводит к активации фермента NO-

синтазы, катализирующего окисление L-аргинина до NO. Оксид азота, выделяясь из клетки диффузно, взаимодействует с соседними нейронами. В частности, взаимодействуя с атомом железа в активном центре фермента гуанилатциклазы, NO вызывает конформационные его изменения и аллостерическую активацию, что приводит к продукции ц-ГМФ, являющегося, как известно, вторичным мессенджером. Описанные причинно-следственные взаимодействия позволили авторам рассматривать, NO как нетрадиционный медиатор [27]. Примером подобной роли служит его участие в механизме релаксирующего действия ацетилхолина на гладкомышечные клетки сосудов: установлено, что ацетилхолин стимулирует продукцию NO эндотелиальными клетками (релаксирующий фактор), который, в свою очередь, по описанному механизму стимулирует образование ц-ГМФ в гладких мышцах с последующей релаксацией [79].

В целом, в отличие от других нейротрансмиттеров, NO является газообразным, способным к диффузии и очень реактивным. Он не может запасаться в пузырьках или подобных клеточных образованиях. Превращение L-аргинина в эквивалентные количества NO и L-цитруллина включает 5-электронное окисление аминокислоты и является НАДФ-зависимым [70].

Таким образом, появились основания оценивать эффекты L-аргинина, используя в качестве маркеров активность NO-синтазы в нейронах и продукцию NO.

Несколько позже была показана двойная роль L-аргинина в функциях ЦНС и, в частности, в формировании боли. Установлено, что малые дозы L-аргинина приводят к активации nNO-синтазы и альгическому эффекту. В то же время в больших дозах аминокислота активирует обладающую меньшей аффинностью киноторфин-синтазу с образованием дипептида киноторфина (L-тирозин-L-аргинин), индуцирующего выделение мет-энкефалина и развитие альгетического эффекта [50].

В целом, подводя итог анализа данных литературы о метаболизме L-аргинина в организме, следует подчеркнуть особую сигнальную функцию его метаболита NO и его токсические свойства, используемые для защиты от инфекции [65].

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ВЫЗВАННОЕ БОЛЬЮ ПОВЕДЕНИЕ

В многочисленных работах последнего десятилетия исследованы эффекты L-аргинина на боль и вызванное ею поведение. При этом на крысах и мышах использованы: модель с отдергиванием хвоста при электрокожном и тепловом раздражении, тест "горячей пластины", модели нейропатической боли, вызванной сдавлением нервных стволов лигатурой, модели воспалительной гипералгезии, в том числе вызванной введением раствора формалина в подушечки лап, и некоторые другие модели. Кроме того, эффекты L-аргинина изучены при некоторых болевых синдромах у людей.

Следует отметить, что разнообразие путей введения L-аргинина и препаратов, влияющих на проявление его активности, позволило оценивать эффекты как на периферические, так и на центральные ноцицептивные механизмы. Так, все элементы реакции животного в тесте "отдергивания хвоста" могут быть разделены на две группы: проявления собственно болевого рефлекса – отдергивание хвоста, - замыкающегося на спинальном уровне, и проявления поведения, вызванного болью: вокализация, поворот головы, грызение электродов. Последние расцениваются как эмоционально-аффективное поведение и осуществляются с участием супраспинальных структур [53].

На модели отдергивания хвоста при тепловом раздражении у крыс наблюдали дозозависимое облегчение рефлекса через 10 мин после введения N-метил-D-аспартата под оболочки спинного мозга в поясничном отделе, устраняемое предварительным введением антагониста NMDA-рецепторов (на протяжении 40 мин). Эффекты были одинаковыми по амплитуде ответа и продолжительности латентных периодов у бодрствующих крыс и крыс с легкой пентобарбиталовой анестезией, но при анестезии не было поведения грызения и царапания хвоста. Локальный сегментарный эффект N-метил-D-аспартата блокировали введением под оболочки ингибиторов NO-синтазы. Отсутствие поведенческих эффектов у анестезированных крыс свидетельствует о супраспинальных механизмах их

развития [53]. Показано также, что вызванное NMDA облегчение термического болевого рефлекса результируется не только в увеличении синтеза эндогенного NO, но и в активации гуанилатциклазы в поясничном отделе спинного мозга [67, 68].

Активация спинальных NMDA-рецепторов с помощью внутриоболочечной перфузии NMDA стимулировала болевое поведение (царапание, кусание, вокализация) у свободно передвигающихся крыс через каскад глутамат-NO-ц-ГМФ, что было подтверждено определением NO-метаболитов и глутамата в цереброспинальной жидкости с использованием микродиализа и иммуноферментным измерением энзимов ц-ГМФ в задних рогах спинного мозга. Дополнительное подтверждение этого механизма болевого поведения изучено благодаря применению ингибиторов NO-синтазы и гуанилатциклазы [51].

Внутрибрюшинное введение L-аргинина в высоких дозах (50 мг/кг веса) вызывало у крыс Вистар преходящее снижение латентных периодов в тесте отдергивания хвоста на тепловой стимул и усиление образования копродукта NO из аргинина (цитруллин) в мозге. У животных, получавших ингибитор NO-синтазы, наблюдали прогрессивное увеличение времени латентных периодов, вызванное острой иммобилизацией. Подчеркивается модуляторная роль NO в термоалгической чувствительности и вызванной стрессом анальгезии [82].

Также было получено новое доказательство модуляторной роли NO в термоалгической чувствительности и вызванной стрессом анальгезии, поскольку внутрибрюшинное введение L-аргинина вызывало только в высоких дозах (50 мг/кг) небольшое преходящее снижение латентных периодов у крыс в тесте отдергивания хвоста на термоалгические стимулы, но без значительных изменений анальгезии, вызванной стрессом удерживания: блокатор NO-синтазы вызвал прогрессивное увеличение латентных периодов [82].

Большой интерес для выяснения механизмов эффектов L-аргинина на ноцицептивный процесс при тепловом раздражении представляют результаты исследования эффектов введения в мозговые желудочки мышцей L-аргинина (10-100 мкг на мышь), анта-

гонистов киоторфиновых рецепторов, ингибиторов NO-синтазы или гуанилатциклазы перед выполнением теста отдергивания хвоста. На основании полученных данных установлено, что L-аргинин играет двоякую роль в ноцицептивном процессе в мозге, будучи антиноцицептивным в пути киоторфин-мет-энкефалин и ноцицептивным через путь NO-ц-ГМФ [50].

Роль L-аргинина в поддержании уровня термоалгической чувствительности подтверждается данными, полученными с применением метода "горячей пластины". Установлено, что внутрибрюшинное введение ингибитора NO-синтазы в тесте горячей пластины у мышей вызывало дозозависимую антиноцицепцию, не устраняемую налоксоном [103].

Весьма успешные исследования роли L-аргинина в механизмах ноцицепции выполнены на моделях нейропатической боли. При этом использован метод наложения тугой лигатуры на седалищный нерв. На этой модели у крыс наблюдали развитие термической гипералгезии на 3-й день после операции. Введение под оболочки субстрата для NO-синтазы или ингибитора гуанилатциклазы блокировало развитие гипералгезии, но не изменяло болевую чувствительность при ложной операции. Поддерживаемая продукция NO и последующая активация растворимой гуанилатциклазы в поясничном отделе спинного мозга опосредуют термическую гипералгезию, воспроизводимую на модели нейропатической боли у крыс [75].

Усиление термической гипералгезии с укорочением времени ее развития после хронического одностороннего повреждения (сдавление лигатурой) седалищных нервов у крыс установлено также после введения под оболочки спинного мозга смеси продуцента NO. Эффекты подоболочечного введения антагониста NMDA-рецепторов, ингибиторов NO-синтазы и гуанилатциклазы, а также гемоглобина как ловушки NO, в присутствии или отсутствии продуцента NO, позволило прийти к заключению о том, что NO играет важную роль в быстром развитии термической гипералгезии после повреждения нерва, но облегчение ноцицептивного процесса в спинном мозге может повлечь за собой альтернативный путь NO-ц-ГМФ [84].

Доказательства вовлечения пути NO-ц-ГМФ в ноцицептивную сигнализацию получены также на модели нейропатической боли, вызванной у крыс тугой лигатурой спинальных нервов L-5 и L-6. С применением внутрибрюшинного введения ингибитора NO-синтазы показано, что NO играет важную роль в поддержании поведенческих признаков боли, включающих механическую и холодовую аллодинию [102]. Полученные в экспериментальных исследованиях данные о вовлечении NO и L-аргинина как его предшественника в ноцицептивный процесс подтверждаются также с помощью иммуногистохимических методов. Так, на модели нейропатической боли, вызванной сдавливанием седалищного нерва у крыс, показано, что болевая гиперчувствительность сопровождается экспрессией мРНК NO-синтазы в конечных луковицах поврежденных периферических аксонов и поясничных симпатических ганглиях, а также усилением аксоплазматического транспорта [95]. Сделан вывод о том, что локальная ранняя преходящая экспрессия эктопической NO-синтазы в аксональных луковицах симпатических волокон играет критическую роль в развитии нейропатической боли. При этом эндотелиальная (эктопическая) NO-синтаза опосредует развитие термической гиперчувствительности, сопровождающей повреждение периферического нерва.

Аналогичные данные получены на крысах с лигированием нижних альвеолярных нервов, приводящим к развитию нейропатической боли [100, 101]. Эта модель боли характеризуется развитием через 5 дней после операции аллодинии и гипералгезии к тактильной стимуляции на ипсилатеральной стороне, продолжающихся в течение 30 дней. После внутрибрюшинного введения агониста NMDA-рецепторов установлено увеличение числа NO-синтаза-положительных нейронов в каудальном ядре тройничного нерва, что является доказательством вовлечения пути NMDA-рецептор-NO-синтаза в развитие тактильной гиперсенситивности при повреждении альвеолярных нервов [100].

Большой интерес представляют исследования, показавшие вовлечение NO в периферические механизмы боли. Как известно, простагландины – метаболиты арахидоновой кислоты, освобождаемые при повреждении

ткани и воспалении, повышают возбудимость первичных афферентных ноцицепторов. Предполагается, что этот эффект на ноцицепторы опосредуется, главным образом, через систему вторичных мессенджеров – ц-АМФ. Для исследования гипотезы, что NO вносит вклад в сенситизацию ноцицепторов к механическим стимулам, у крыс вызывали введением простагландина E₂ механическую сенситизацию ноцицепторов кожных С-волокон. Сравнение механических порогов при действии волосков Фрея и ответа на 10-секундную механическую стимуляцию до и после введения ингибитора NO-синтазы позволило заключить, что NO вовлечен в сенситизацию ноцицепторов, индуцированную простагландином E₂ [32].

Роль NO в развитии воспалительной гипералгезии, вызванной введением простагландина E₂, изучена также при электрофизиологическом исследовании нейронов с малым диаметром *in vitro* [15]. Установлено, что ингибитор NO-синтазы угнетал вызванное простагландином E₂ усиление резистентного к тетродотоксину натриевого тока, но вызванная простагландином гипералгезия не снижалась инъекциями ингибитора гуанилатциклазы. В конечном итоге было показано, что эндогенный NO действует через путь аденилатциклаза-протеинкиназа А, который и опосредует вызванную простагландином E₂ гипералгезию. В то же время гипералгезия, вызванная внутридермальным введением L-аргинина – экзогенного субстрата для синтеза NO, не зависит от ц-АМФ и блокируется ингибитором гуанилатциклазы. Это сопоставление позволило сделать вывод о том, что низкие уровни NO облегчают ц-АМФ-зависимую вызванную простагландином E₂ гипералгезию, в то время как высокие уровни NO обуславливают ц-ГМФ-зависимую гипералгезию.

Формалиновый тест также был предложен как модель боли, вызванной повреждением ткани у животных. Описаны две фазы ответа: острый ответ (первые 5 минут после введения раствора формалина в подушечку лапы), проявляющийся облизыванием лапы, и поздний тонический ответ. При низкой концентрации формалина (0,125 и 0,5%) возникает только ранняя фаза. С применением введения ингибитора NO-синтазы в подушечку лапы или

под оболочки спинного мозга показано, что периферическое образование NO влияет преимущественно на тонический ответ, тогда как острая фаза зависит от вовлечения NO в спинальные механизмы боли [17]. Однако модуляция синтеза спинального NO может уменьшить процесс афферентной активности во второй фазе формалинового теста. Этот гипералгический компонент инициируется активацией спинальных NMDA-рецепторов, что через генерацию NO ведет к усиленному афферентному входу и гипералгическому компоненту последующего болевого поведения [64]. Торможение спинального синтеза NO введением ингибиторов NO-синтазы блокирует температурную гипералгезию, вызванную интратекальным введением агониста NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартата) и продуцирует антиноцицепцию во второй фазе формалинового теста у крыс. Эффект блокатора NO-синтазы отменялся L-аргинином, но не D-аргинином [64].

Инъекции формалина в подушечки лап крыс приводили к увеличению содержания возбуждающих аминокислот (глутамата, аргинина и аспартата) в диализатах околоводопроводного серого вещества, которое, как известно, является важным центром модуляции поведенческих ответов при ноцицепции и стрессе. С применением зонального капиллярного электрофореза установлено, что это увеличение зависело от ионов Ca⁺⁺ и поступления нервных импульсов. При этом предполагается, что глутамат имеет нейрональное, а аргинин – глиальное происхождение. Поскольку другие воздействия (удерживание руками, сдавление, шипание или введение в лапу солевого раствора) не увеличивали содержание глутамата, сделан вывод о том, что эти нейрхимические сдвиги связаны с болевой и повреждающей стимуляцией [78].

На формалиновой модели боли исследована роль NO и простагландина E₂ в гипералгезии, вызванной возбуждающими аминокислотами у крыс. С применением блокатора NO-синтазы и индометацина было установлено, что NO, продуцируемый возбуждающими аминокислотами, может усилить продукцию простагландинов через активацию циклооксигеназы, причем простагландин E₂, подобно NO, может действовать как ретроградный мессенджер в спинном мозге [94].

Методами гистохимии и иммуногистохимии показано увеличение числа NO-синтаза-положительных нейронов в дорсальных рогах спинного мозга крыс при вызванной формалином гипералгезии. Внутривенное введение L-аргинина (5-15 ммоль) усиливало боль, введение же кортикотропина (0,5-1,5 U) вызывало снижение числа NO-синтаза-положительных клеток и проявление боли [48].

Роль NO в ноцицепции была также исследована и при других формах воспалительной гипералгезии. В частности, у крыс, анестезированных хлоралозой, проведено электрофизиологическое исследование нейрогенного (вызванного горчичным маслом) и не нейрогенного (вызванного каррагинаном) воспаления. Оценивались механические и термические рефлексы после введения внутривенно или в мозговые желудочки ингибитора NO-синтазы (5-40 мг/кг), с предшествующим или последующим введением L-аргинина в специальном контрольном фрагменте эксперимента. Полученные данные позволили авторам заключить, что супраспинальная роль NO состоит в опосредовании механических, но не термических ноцицептивных рефлексов [87]. Аналогичные данные о вовлечении NO в механические сенсорные пути, но не в термические были получены также при исследовании термической гипералгезии и механической аллодинии, сопровождающих воспаление на модели полиартрита, вызванного у крыс внутрибрюшинным введением гликанполисахарида [91]. Наконец, на модели воспалительной гипералгезии, вызванной введением в заднюю лапу крысы полного адьюванта Фрейнда, назначение L-аргинина снижало развитие аутономий [13]. На этой же модели с измерением NO в диализатах цереброспинальной жидкости, удалось установить, что спинальные антигипералгические механизмы, индуцированные интратекальным (внутриболоочечным) введением агониста α_2 -адренорецепторов, действуют через угнетение спинального освобождения NO. Эффект α_2 -адреноагониста воспроизводился также на модели термической гипералгезии, вызванной действием лучистого тепла [47].

В ряде работ в качестве модели были использованы абдоминальные "корчи", индуцированные внутрибрюшинным введением

раствора уксусной кислоты – модель хемонцицепции. Развивающаяся при этом гипералгезия высоко чувствительна к ингибиторам NO-синтазы.

Большой интерес представляет тот факт, что мРНК нейрональной NO-синтазы является down-регулируемой и именно этот механизм включается при "корчах" в антиноцицептивный эффект главного N-терминального метаболита вещества P. Доказательством служили эксперименты, в которых через 6-48 часов после интратекального введения 5 мкмоль этого метаболита - вещества P (1-7) происходило снижение содержания мРНК нейрональной NO-синтазы в грудном отделе спинного мозга и в ганглии дорсального корешка, а также снижение активности конституциональной NO-синтазы. В поясничном отделе подобных изменений не было [54].

Поскольку на модели "корчей" у крыс антиноцицептивный эффект 5-PE 1A-рецепторов потенцировался холиномиметиком физостигмином (0,05 мг/кг внутривенно) и блокировался мускариновым антагонистом атропином (5 мг/кг), но значительно усиливался ингибитором NO-синтазы L-NAME (20 мг/кг), был сделан вывод о том, что холинергическая антиноцицепция опосредуется стимуляцией серотониновых 1A-рецепторов и NO осуществляет угнетающее действие на холинергическую анальгезию. В целом подтверждается предположение, что система гуанилатциклазы стимулируется при периферической ноцицептивной реакции [88].

В последние годы встречаются также доказательства роли NO в ноцицепции у человека. В частности, электрофизиологические исследования позволили убедиться в том, что NO имеет сильное влияние на фоновую активность нейронов дорсальных рогов спинного мозга, ответственную за наличие парестезии или спонтанной боли у больных [41]. Для проверки гипотезы о возможном селективном действии NO или недостатка NO на отдельные функциональные классы нейронов, у анестезированных крыс до и во время спинальной перфузии с добавлением ингибитора NO-синтазы исследовали фоновую активность нейронов задних рогов поясничного отдела. Были выделены 5 классов нейронов, 3 из которых считаются ноцицептивными: вы-

сокопороговые механочувствительные клетки, клетки кожной чувствительности и мультирецепторные клетки кожной чувствительности. Показано, что NO имеет тонический депрессивный эффект на фоновую активность нейронов задних рогов и этот эффект в большой степени относится к ноцицептивным нейронам. Поэтому снижение синтеза NO в спинном мозге, которое часто встречается после продолжительного периферического повреждения, вероятно, вызывает фоновую активность ноцицептивных нейронов и может способствовать спонтанной боли у больных.

У больных с хронической головной болью определяли с помощью: спектрофотометрии - продукцию NO, ответа агрегации на коллагене - концентрацию ц-ГМФ, флюоресцентной спектрометрии - концентрацию Ca^{++} в тромбоцитах и хроматографически - содержание серотонина и глутамата. Установлено, что увеличенная активность NO-синтазы в тромбоцитах отражает аналогичную up-регуляцию ее активности в рогах спинного мозга, ядре тройничного нерва, супраспинальных структурах, связанных с центральной сенситизацией. Усиление NO-синтазной активности ассоциируется со снижением уровня серотонина и способствует поддержанию головной боли [58].

Таким образом, в настоящее время известно достаточно много фактов, подтверждающих ноцицептивные эффекты L-аргинина, связанные с образованием NO. С другой стороны, получены доказательства антиноцицептивного действия этой аминокислоты. Так, при использовании моделей "отдергивания хвоста" и "горячей пластины" у мышей введение L-аргинина в мозговые желудочки (до 50 мкг) потенцировало антиноцицепцию, вызванную внутрижелудочковым введением β -эндорфина [49, 97, 99]. Эффект аминокислоты ослаблялся селективным ингибитором NO-синтазы. Поскольку введение L-аргинина под оболочки спинного мозга оказалось не эффективным в этих экспериментах, было сделано заключение о том, что антиноцицептивный эффект реализуется на супраспинальном уровне.

Антиноцицептивный эффект в тесте "отдергивания хвоста" у крыс получен также при пероральном введении в дозах 50 и 100

мкг/кг [7]. Он появлялся через 30 мин и продолжался около 1,5 часа, сопровождаясь увеличением содержания NO в коре больших полушарий крыс. Эффект предупреждался введением блокатора синтеза NO.

В настоящее время считается достаточно доказанным тот факт, что L-аргинин, предшественник киоторфина, вызывает центральную антиноцицепцию путем действия, способствующего выделению мет-энкефалина [31]. Исследована также антиноцицептивная активность другого метаболита L-аргинина - L-орнитина. Этот метаболит при подкожном введении и при введении в мозговые желудочки (10-100 мкг на мышь) угнетал гиперальгезию, вызванную у животных введением каррагинана. Поскольку эффект отменялся введением антагониста киоторфиновых рецепторов в мозговые желудочки или интрацестернальным введением антикиоторфиновой сыворотки, пришли к выводу, что L-орнитин осуществляет антиноцицепцию через киоторфиновые рецепторы.

Двойное действие L-аргинина на ноцицепцию было показано и на модели центрально-спинального болевого синдрома у крыс [14]. При этом аппликация аминокислоты (100 нМ) вместе с пенициллином на дорзальную поверхность спинного мозга оказывала проноцицептивное действие, а в дозе 65-130 мкМ - анальгетическое.

Заключая анализ имеющихся в современной литературе данных о нейротропных эффектах L-аргинина, необходимо подчеркнуть следующее.

Во-первых, несмотря на достаточно многочисленные экспериментальные и клинические данные проблема раскрытия механизмов влияния L-аргинина на функции мозга, в частности ноцицептивную систему, находится лишь в начале своего решения. Следует отметить при этом особую важность выяснения возможного вовлечения L-аргинина и его метаболитов в механизмы дифференцирования различных видов боли.

Во-вторых, в подавляющем большинстве выполненных исследований применялись фармакологические дозы L-аргинина, что делает затрудненным суждение о его физиологической роли.

ЭФФЕКТЫ L-АРГИНИНА НА ВЫСШИЕ ФУНКЦИИ МОЗГА

В доступной литературе нам встретились лишь отдельные исследования, посвященные изучению возможного влияния L-аргинина на высшие функции мозга. Так, в экспериментах на крысах показано, что в условиях свободного поведения пероральное поступление L-аргинина в дозах 50-500 мг на 1 кг массы тела через 10 мин и на протяжении нескольких часов вызывало усиление ориентировочной активности – вертикальной и горизонтальной [12].

Исследовано также влияние аминокислоты на обучение крыс с использованием моделей активного и пассивного избегания и установлено, что оно связано с образованием NO. Так, введение ингибитора NO-синтазы за 30 мин до испытаний внутрибрюшинно (6 мг/кг) или в мозговые желудочки (12-15 мкг) сопровождалось ухудшением обучения активному избеганию при электрическом раздражении, но не влияло на сохранение навыка [46, 60]. Это ухудшение ослабевало после введения крысам донора NO – нитропрусида.

Аналогичные результаты получены на модели пассивного избегания при подкожном и внутрижелудочковом введении L-аргинина или ингибиторов NO-синтазы [81]. При этом использование селективных ингибиторов позволило установить, что эффект L-аргинина на память опосредуется различными формами NO-синтазы – главным образом, нейрональной и индуцибельной.

С использованием введения аминокислоты или ингибитора NO-синтазы за 30 мин до обучения пассивному избеганию или через 5 мин после сеанса обучения было показано, что L-аргинин улучшал консолидацию памяти и этот эффект осуществляется через освобождение NO [52].

Заключение о стимулирующем влиянии аминокислоты на память подтверждается также результатами, полученными при исследовании у крыс ухудшения обучения и памяти, вызванного введением пикротоксина, в тесте избегания "на шест" [80]. Установлено, что ухудшение памяти и обучения ослабевает, если при введении L-аргинина в мозг

усиливается синтез NO и сохраняется при блокаде NO-синтазы.

Таким образом, проведенные исследования показали благоприятные эффекты L-аргинина на обучение и память и их осуществление через образование NO.

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В настоящее время для L-аргинина установлены многосторонние взаимосвязи с иммунологической реактивностью. Важную роль в их реализации играют физиологические и патофизиологические эффекты образующегося из аминокислоты оксида азота, который способен как оказывать специфическое иммуномодулирующее влияние, так и выступать в качестве одного из основных эффекторов системы клеточного иммунитета, оказывая антимикробное, противоопухолевое и антипролиферативное действие [83].

В самом начале исследований иммунотропных эффектов L-аргинина считалось, что его метаболит оксид азота обладает только цитотоксическим действием, которое было установлено в культуре иммуноактивных макрофагов (макрофагов, способных обеспечивать ответ системы клеточного иммунитета). При этом в инкубационной среде отмечалось накопление нитратов и нитритов, коррелировавшее с цитотоксическим действием макрофагов на клетки-мишени. Нитраты и нитриты появляются в этой системе как продукты окисления оксида азота, продуцируемого активированными макрофагами, который ответствен за их цитотоксическое действие [5]. В дальнейших исследованиях наряду с цитотоксическим были установлены и цитостатические эффекты NO, которые в совокупности определяют и его антипролиферативное действие [69].

Антипатогенная активность оксида азота наблюдается при повышенной и длительно поддерживаемой его продукции индуцибельной NO-синтазой, экспрессия которой в ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами и эндотоксином отмечена не только в макрофагах, но и в кардиомиоцитах, астроглии, гепатоцитах и гладкомышечных клетках [8, 66]. Цитотоксическое действие NO проявляется в отношении как внеклеточных, так и

внутриклеточных объектов. После образования NO быстро диффундирует через клеточную стенку прокариот или клеточную мембрану эукариот, оказывая на них цитотоксическое или цитостатическое действие [10, 89]. Было также показано, что значительные количества NO, синтезируемые индуцибельной NO-синтазой, экспрессируемой в макрофагах, НК-клетках, купферовских, микроглиальных и эндотелиальных клетках, оказывают цитотоксическое действие на многие виды опухолей [3].

В настоящее время считается, что механизмы цитотоксического действия NO включают в себя подавление клеточного деления и генерации энергии. В частности, в силу своих особенностей как свободнорадикальной молекулы оксид азота способен легко реагировать с клеточными железосерными белками: ферментными комплексами I-III митохондриальной цепи переноса электронов и цикла Кребса (такими как аконитаза, НАДФ-убихиноноксидоредуктаза, сукцинат-убихиноноксидоредуктаза). В результате S-нитрозилирования может происходить инактивация этих важных ферментов. Кроме того, повышенная продукция NO способна вызвать ингибирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы путем рибозилирования и нитрозилирования. Это приводит к торможению гликолиза и, следовательно, к нарушению энергетического метаболизма клетки. В присутствии кислорода образуются активные интермедиаты NO (включая пероксинитрит), оказывающие прямое цитотоксическое действие [29, 30, 71, 72].

Предполагается, что одним из основных механизмов антипролиферативного действия является ингибирование оксидом азота рибонуклеотидредуктазы, регулирующей скорость репликации ДНК, что вызывает замедление клеточной пролиферации [42, 72]. Кроме того, легко проникая через внешнюю и внутреннюю мембраны клеток, NO повреждает ДНК клетки-мишени путем ее дезаминирования [34]. Возможно, что антипролиферативный эффект NO опосредуется через регуляцию выработки определенных цитокинов: интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, ингибирование синтеза которых коррелирует с увеличением уровня продукции NO и внутриклеточного ц-ГМФ [8].

Все вышеизложенные факты убедительно свидетельствуют о том, что NO, синтезируемый индуцибельной NO-синтазой, является важным элементом неспецифической защиты организма. В частности, показано, что NO вовлекается в реакции организма против возбудителей, вызывающих лейшманиоз, туберкулез, малярию, грибковые и другие заболевания [2, 63]. Важно отметить, что высокая способность к синтезу NO в органах, служащих естественными иммунологическими фильтрами (печень и легкие), также свидетельствует о его защитной роли в организме [2].

Для оксида азота установлены и специфические иммунотропные эффекты, в частности, его способность оказывать влияние на баланс Th₁/Th₂. Селективно угнетая активность Th₁-клеток [23], NO способствует развитию Th₂-ответа, является мощным активатором хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов и угнетает апоптоз этих важнейших эффекторов атопического воспаления [20, 24, 76]. Важно отметить, что у больных бронхиальной астмой уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе значительно выше, чем у здоровых. В связи с этим обстоятельством определение выдыхаемого NO стало использоваться как способ оценки активности воспаления и эффективности противовоспалительной терапии при бронхиальной астме [37, 38, 61].

Отмеченное угнетение оксидом азота активности Th₁-клеток сопровождается снижением продукции интерлейкина-2 и интерферона- γ [62, 74]. Для NO показан и целый ряд других эффектов на синтез различных цитокинов. Так, он оказывает влияние на синтез провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами, которое зависит от степени активации этих клеток. При этом NO не изменяет базальный синтез ФНО α покоящимися моноцитами периферической крови, но ингибирует синтез ряда БАВ: ФНО α , гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, интерлейкина-1 β активированными моноцитами и альвеолярными макрофагами больных бронхиальной астмой и здоровых доноров [11, 34, 90].

Вещества, являющиеся донорами NO (нитропруссид натрия), дозозависимо усиливают секрецию интерлейкина-4 [93]. Уста-

новлено также, что оксид азота незначительно усиливает активацию промотора гена данного цитокина и значительно угнетает индукцию промотора гена интерлейкина-4, что связано с селективной активацией ядерного фактора каппа-В в Т-клетках [71, 73]. Важная роль оксида азота в регуляции процессов синтеза продемонстрирована в опытах на мышцах с наследственным дефицитом индуцибельной NO-синтазы [43]. При этом было установлено, что у данных животных при сенсibilизации овальбумином повышается синтез Т-клетками интерферона- γ , тогда как продукция интерлейкина-4 и интерлейкина-5 не снижалась.

Метаболизм L-аргинина в миелоидных супрессорах является важным механизмом регуляции ими активности Т-лимфоцитов. Данные эффекты реализуются через изменение активности индуцибельной NO-синтазы₂, генерирующей NO, и аргиназы-I, истощающей запас аминокислоты [22, 56]. При этом цитокины Th₁ индуцируют NO-синтазу₂, тогда как цитокины Th₂ повышают активность аргиназы-I. Изолированная индукция каждого фермента приводит к обратимому блоку пролиферации Т-клеток. Одновременная активация обоих ферментов сопровождалась активацией NO-синтазы₂ в условиях дефицита L-аргинина, что способствовало развитию апоптоза у активированных Т-лимфоцитов. Таким образом, NO-синтаза₂ и аргиназа-I могут действовать раздельно или синергично *in vivo*, контролируя специфические ответы Т-клеток. Следовательно, использование селективных антагонистов данных ферментов могло быть эффективным в случае патологии, сопровождающейся супрессией Т-клеточного иммунного ответа.

Важная роль L-аргинина в регуляции Т-клеточных механизмов иммунитета показана и в ряде других работ. Так, культивирование Т-хелперной линии Jurkat в несодержащей L-аргинин среде сопровождалось снижением экспрессии zeta-цепи рецепторов Т-клеток (CD3 zeta) главного элемента сигнальной трансдукции в этом рецепторе [59, 85]. Этот эффект полностью устранялся добавлением в культуральную среду L-аргинина. Кроме того, отсутствие L-аргинина блокировало реэкспрессию рецепторов Т-клеток в ответ на антигенную стимуляцию, а также сопровож-

далось снижением пролиферативной активности клеток. Однако дефицит аминокислоты не оказывал существенного влияния на экспрессию рецепторов и продукцию интерлейкина-2 в ответ на антигенную стимуляцию. Сниженная экспрессия CD3 zeta была параллельна уменьшению экспрессии мРНК данного рецептора. Данные изменения были вызваны не снижением скорости экспрессии, а в большей степени значительным укорочением полужизни мРНК CD3 zeta. Этот механизм оказался чувствительным к циклогексимиду [85].

Установлено, что экспрессия CD3 zeta модулируется и потреблением L-аргинина макрофагами [55]. Стимулированные интерлейкином-4 и интерлейкином-13 макрофаги повышали активность аргиназы-I и катионного аминокислотного транспортера 2В, вызывая быстрое снижение внеклеточных уровней L-аргинина, а также индуцируя снижение экспрессии CD3 zeta и пролиферации нормальных Т-лимфоцитов. Напротив, введение ингибиторов аргиназы-I или добавление в культуральную среду избытка L-аргинина приводило к реэкспрессии CD3 zeta и возобновлению пролиферативной активности Т-клеток. В то же время индуцибельная NO-синтаза или аргиназа-II существенно не изменяли уровень внеклеточного L-аргинина и экспрессию CD3 zeta.

Влияние L-аргинина на пролиферацию различных субпопуляций Т-клеток исследовано и на лимфоцитах селезенки у мышей линии C57Bl/6 [35]. Добавление аминокислоты в культуру лимфоцитов, в которой пролиферация индуцировалась анти-CD3, способствовало адекватному созреванию Т-лимфоцитов (CD3+). Напротив, пролиферация Т-хелперов (CD4+) не зависела от L-аргинина, тогда как у цитотоксических Т-клеток (CD8+) наблюдалась выраженная зависимость интенсивности пролиферации от дозы аминокислоты. Кроме того, добавление L-аргинина способствовало увеличению числа CD45RA негативных CD8 позитивных Т-лимфоцитов (клетки памяти). При этом увеличивалось и число клеточных рецепторов CD8 (CD8R) и CD3 (CD3R), однако экспрессия рецепторов интерлейкина-2 и его мРНК существенно не изменялись. В то же время L-аргинин умеренно увеличивал продукцию

интерлейкина-2 культивируемыми лимфоцитами и его утилизацию.

Дефицит L-аргинина нарушает и раннее созревание В-клеток и развитие лимфоидных органов у трансгенных мышей F/A-2(+/+), отличающихся высокой экспрессией аргиназы и сниженным содержанием тканевого и циркулирующего аргинина [19]. У этих мышей отмечено нарушение перехода от про-к пре-В-клеточной стадии в костном мозге, снижение В-клеточности в периферических лимфоидных органах и титра IgM в сыворотке, уменьшение числа и размеров Пейеровых бляшек. В то же время уровни цитокиновых рецепторов в костном мозге, развитие периферических В-клеток и их пролиферативный ответ на стимуляцию были неизменными. Данный фенотип в созревании В-клеток устранялся после нормализации уровня L-аргинина и оставался у мышей с недостаточностью NO-синтазы.

Кроме того, NO оказывает влияние на рост и цитотоксичность неприлипающих мононуклеаров селезенки крыс, обработанных интерлейкином-2 [21]. Макрофагальный NO, как и нитропруссид, при низких концентрациях способствовал пролиферации спленоцитов, при больших – супрессировал. Присутствие в культуре спленоцитов нитропруссида в период их активации интерлейкином-2 существенно усиливало их цитотоксичность против индуцированной интерлейкином-2 НК-чувствительной клеточной линии K562. При этом усиливалась экспрессия таких важных молекул активации цитотоксичности, как NKR-P1+ и CD28.

Следует отметить, что многие цитокины, в свою очередь, являются регуляторами продукции оксида азота. Так, исследование способности человеческих мононуклеарных клеток и моноцитов синтезировать NO показало, что интерлейкин-4 является активным стимулятором его синтеза. При этом добавление интерферона- γ оказывало дополнительное активирующее влияние, тогда как при изолированном применении он не был активен [44, 45]. Установленный эффект во многом зависит от межклеточных взаимодействий в культуре мононуклеаров, так как стимулирующее действие интерлейкина-4 на базальный синтез NO проявлялось не всегда. В дальнейшем было показано, что у 75% доноров моноциты

спонтанно продуцируют малые количества NO, тогда как у 25% доноров – относительно большие количества. Оказалось, что интерлейкин-4 активирует синтез оксида азота в культуре малопродуцирующих моноцитов и угнетает его продукцию моноцитами, способными синтезировать большое количество нитритов [39]. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что в зависимости от степени активации клеток-мишеней интерлейкин-4 может выступать как в роли индуктора, так и ингибитора синтеза NO. В дальнейшем было показано, что этот цитокин может несколько повышать содержание внутриклеточного цГМФ в покоящихся моноцитах. Это влияние угнеталось конкурентным ингибитором NO-синтазы NG-монометил-L-аргинином, кальциевым хелатором и ингибитором кальмодулина, что свидетельствует о возможной способности интерлейкина-4 активировать конститутивную NO-синтазу в покоящихся клетках.

В то же время более значительное повышение содержания внутриклеточного цГМФ в ответ на воздействие интерлейкина-4 отмечено в моноцитах, предварительно активированных интерфероном- γ . При этом конкурентный ингибитор NO-синтазы NG-монометил-L-аргинин отменял эффект интерлейкина-4, а ингибитор кальмодулина и кальциевый хелатор не оказывали влияния на увеличение концентрации внутриклеточного цГМФ в преактивированных моноцитах. Эти факты позволяют сделать заключение об активации в данном случае интерлейкином-4 индуцибельной NO-синтазы [45, 86].

На модели мышинных воспалительных перитонеальных макрофагов, стимулированных липополисахаридом и интерфероном- γ , было исследовано влияние интерлейкина-13 на активность индуцибельной NO-синтазы [96]. После 16 часов от начала воздействия данного цитокина наблюдалось снижение содержания белка индуцибельной NO-синтазы, несмотря на оставшийся нормальным уровень мРНК данного фермента, что могло являться результатом истощения запасов аргинином. Добавление в культуру ингибиторов аргиназы или аргинина полностью отменяло супрессирующее влияние интерлейкина-13. Значительная супрессия белка индуцибельной NO-синтазы (но не ее мРНК) наблюда-

лась в случае замещения интерлейкина-13 очищенной аргиназой или после стимуляции макрофагов липополисахаридом и интерфероном- γ в отсутствие аргинина. Дефицит аргинина специфически ухудшал синтез de novo и стабильность протеина NO-синтазы, но не влиял на продукцию ФНО α и предельный синтез белка макрофагами. Следовательно, аргинин не только функционирует как субстрат для индуцибельной NO-синтазы, но также необходим для поддержания нормальных уровней белка фермента в стимулированных цитокинами макрофагах.

Другим доказанным механизмом реализации иммуносупрессорной активности интерлейкина-13 в активированных липополисахаридом макрофагах является снижение продукции оксида азота за счет активации аргиназы путем активации тирозинкиназ, цАМФ, протеинкиназы A_2 и p38 митоген-активированной протеинкиназы [92].

Таким образом, в настоящее время имеется значительное количество исследований, посвященных изучению роли L-аргинина и его метаболита оксида азота в функционировании нервной и иммунной систем организма. Учитывая полифункциональный характер биологических эффектов аминокислоты, представляется, что для достижения дальнейших значимых результатов в данном направлении исследований достаточно эффективным может быть использование системного подхода к оценке результатов отдельных работ. Подобная методология позволит более четко определить роль аминокислоты в функционировании регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной, а также в механизмах их взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Нейропептиды в синаптической передаче / И.П. Ашмарин, М.А. Каменская // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Серия "Физиология человека и животных". - М., 1988. - Т. 34. - 184 с.
2. Биология окиси азота / С.Я. Проскуряков, А.Г. Коноплянников, А.И. Иванников, В.Г. Скворцов // Успехи соврем. биологии. - 1999. - Т. 119, № 4. - С. 380-395.
3. Бобынцев И.И. Нейротропные эффекты аналога люлиберина у крыс с различной чувствительностью к этанолу / И.И. Бобынцев, Л.А. Северьянова, Ю.Д. Ляшев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1991. - Т. 112, № 12. - С. 612-615.
4. Бобынцев И.И. Иммунотропные эффекты аналога гонадотропин-рилизинг гормона у крыс в условиях эмоционально-болевого стресса / И.И. Бобынцев, Л.А. Северьянова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2002. - Т. 133, № 5. - С. 504-506.
5. Ванин А.Ф. Оксид азота - регулятор клеточного метаболизма / А.Ф. Ванин // Соросовский образовательный журнал. - 2001. - Т. 7, № 11. - С. 7-12.
6. Малкоч А.В. Физиологическая роль оксида азота в организме / А.В. Малкоч, В.Г. Майдалик, Э.Г. Курбанова. Нефрология и диализ. - 2000. - Т. 2, № 1-2. - С. 22-32
7. Предшественник оксида азота – L-аргинин – снижает болевую чувствительность крыс при пероральном введении / К.В. Савельева, Е.А. Себенцова, В.Д. Микоян и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1997. - Т. 124, № 11. - С. 498-500.
8. Серая И.П. Современные представления о биологической роли оксида азота / И.П. Серая, Я.Р. Нарциссов // Успехи соврем. биологии. - 2002. - Т. 122, № 3. - С. 249-258.
9. Хавинсон В.Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза / В.Х. Хавинсон, И.М. Кветной, И.П. Ашмарин // Успехи соврем. биологии. - 2002. - Т. 122, № 2. - С. 190-203.
10. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин, Н.С. Косицын. - М.: Наука, 1998. - 156 с.
11. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме / Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская, Л.М. Огородова, В.Ю. Серебров // Бюлл. Сибирской медицины. - 2002. - № 1. - С. 70-74.
12. Эффекты L-аргинина и его функционального антагониста N-нитро-L-аргинина на поведение / В.А. Дубинин, С.С. Федюшина, С.Н. Стрюков и др. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1995. - Т. 120, № 11. - С. 465-468.
13. Эффекты L-аргинина при хронических болевых синдромах / Е.И. Данилова, В.Н. Графова, М.Л. Кукушкин, В.А. Зинкевич // Эксперим. и клин. фармакология. - 1999. - Т. 62, № 4. - С. 11-13.
14. Эффекты L-аргинина при центрально-спинальном болевом синдроме / Е.И. Данилова, В.Н. Графова, М.Л. Кукушкин, В.А. Зинкевич // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 1999. - Т. 127, № 2. - С. 160-163.
15. Aley K.O. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat / K.O. Aley, G.

- McCarter, J.D. Levine // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18, № 17. – P. 7008-7014.
16. Antineutrophil cytoplasm antibody-induced neutrophil nitric oxide production is nitric oxide synthase independent / W.Y. Tse, J. Williams, A. Pall et al. // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, № 2. – P. 593-600.
 17. Antinociceptive effect of spinally injected L-NAME on the acute nociceptive response induced by low concentrations of formaline / C. Sacurada, A. Sugiyama, M. Nakayama et al. // *Neurochem. Int.* – 2001. Vol. 38, № 4. – P. 417-423.
 18. Arginase I: a limiting factor for nitric oxide and polyamine synthesis by activated macrophages? / D. Kepka-Lenhart, S.K. Mistry, G. Wu, S.M. Morris // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – Vol. 279, № 6. – P. 2237-2242.
 19. Arginine deficiency affects early B-cell maturation and lymphoid organ development in transgenic mice / W.J. de Jonge, K.L. Kwinkkers, A.A. te Velde et al. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, № 10. – P. 1411-1413.
 20. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review / K. Ashutosh // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 21-25.
 21. Badovinac V. Nitric oxide promotes growth and major histocompatibility complex-unrestricted cytotoxicity of interleukin-2-activated rat lymphocytes / V. Badovinac, V. Trajkovic, M. Mostarica-Stojkovic // *Scand. J. Immunol.* – 2000. – Vol. 52, № 1. – P. 62-70.
 22. Bansal V. Arginine availability, arginase, and the immune response / V. Bansal, J.B. Ochoa // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2003. – Vol. 6, № 2. – P. 223-228.
 23. Barnes P.J. Nitric oxide and asthmatic inflammation / P.J. Barnes, F.Y. Liew // *Immunol. Today.* – 1995. – Vol. 16, № 3 – P. 128-130.
 24. Berlyne G. No role for NO in asthma? / G. Berlyne, N. Barnes // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1029-1030.
 25. Besedovsky H.O. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses / H.O. Besedovsky, A.D. Rey // *Endocrine Rev.* – 1996. – Vol. 17, № 1. – P. 64-102.
 26. Biochemical characterization of the arginine degrading enzymes arginase and arginine deiminase and their effect on nitric oxide production / B.J. Dillon, F.W. Holtsberg, C.M. Ensor et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol. 8, № 7. – P. 248-253.
 27. Bredt D.S. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum / D.S. Bredt, S.H. Snyder // *Proc. Natl. Acad. USA* – 1989. – Vol. 86, № 22 – P. 9030-9033.
 28. Bredt D.S. Nitric oxide, a novel neuronal messenger / D.S. Bredt, S.H. Snyder // *Neuron.* – 1992. – Vol. 8, № 1. – P. 3-11.
 29. Brown G.C. NO says yes to mitochondria / G.C. Brown // *Science.* – 2003. – Vol. 299, № 5608. – P. 838-839.
 30. Brown G.C. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria // G.C. Brown, A. Bal-Price // *Mol. Neurobiol.* – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 325-355.
 31. Central antinociceptive effect of L-ornithine, a metabolite of L-arginine, in rats and mice / A. Kawabata, K. Iwatsubo, S. Takaya, H. Takagi // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 296, № 1. – P. 23-31.
 32. Chen X. NOS inhibitor antagonism of PGE₂-induced mechanical sensitization of cutaneous C-fiber nociceptors in the rat / X. Chen, J.D. Levine // *J. Neurophysiol.* – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 963-966.
 33. Deficient iNOS in inflammatory bowel disease intestinal microvascular endothelial cells results in increased leukocyte adhesion / D.G. Binion, P. Rafiee, K.S. Ramanujam et al. *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 29, № 9. – P. 881-888.
 34. Dawson T.M. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide / T.M. Dawson, V.L. Dawson, S.N. Snyder // *Ann. Neurol.* – 1992. – Vol. 32, № 2. – P. 297-311.
 35. Effects of L-arginine on the proliferation of T-lymphocyte subpopulation / J.B. Ochoa, J. Strange, P. Kearney et al. // *J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2001. – Vol. 25, № 1. – P. 23-29.
 36. Functional attributes discriminating mechanosensitive and mechanoresponsive C-nociceptors in human skin / C. Weidner, R. Schmidt, M. Schmelz et al. // *J. Neurosci.* – 1999. – Vol. 19, № 22. – P. 10184-10190.
 37. Giner Munoz M. Exhaled nitric oxide / M. Giner Munoz // *Allergol. Immunopathol.* – 2000. – Vol. 28, № 3. – P. 124-135.
 38. Gustaffson L.E. Exhaled nitric oxide as marker in asthma / L.E. Gustaffson // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 1998. – Vol. 26. – P. 49S-52S.
 39. Heterogenous nitrite production by IL-4-stimulated human monocytes and peripheral blood mononuclear cells / N. Paul-Eugene, J.P. Kolb, C. Damais // *Immunol. Lett.* – 1994. – Vol. 42, № 1-2. – P. 31-34.
 40. Hibbs J.B. Infection and nitric oxide / J.B. Hibbs // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185, Suppl. 1. – S. 9-17.
 41. Hoheisel U. A block of spinal nitric oxide synthesis leads to increased background activity predominantly in nociceptive dorsal horn neurons in

- the rat / U. Hoheisel, T. Unger, S. Mense // Pain – 2000. Vol. 88, № 3. – P. 249-257.
42. Inactivation of ribonucleotide reductase by nitric oxide / M. Lepoivre, F. Fieschi, J. Goves et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1991. – Vol. 179, № 1. – P. 442-448.
 43. Inhibition of allergic airway in mice lacking nitric oxide synthase 2 / Y. Xiong, G., Karupian, S.P. Hogan et al. // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162, № 1. – P. 445-452.
 44. Interferon gamma and interleukin-4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators / F.H. Guo, K. Uetani, S.J. Haque et al. // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100, № 4. – P. 829-838.
 45. Interleukine-4 stimulates cGMP production by IFN-gamma-activated human monocytes. Involvement of the nitric oxide synthase pathway / J.P. Kolb, N. Paul-Eugene, C. Damais et al. // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269, № 13. – P. 9811-9816.
 46. Intracerebroventricular injection of N-omega-nitro-L-arginine in rats impairs learning in a 14-unit T-maze / D.K. Ingram, E.L. Spangler, H. Kametani et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 341, № 1. – P. 11-16.
 47. Intrathecal clonidine decreases spinal nitric oxide release in rat model of complete Freund's adjuvant induced inflammatory pain / C.R. Lin, Y.C. Chuang, J.T. Cheng et al. // Inflammation. – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 161-166.
 48. Intrathecal injection of corticotrophin inhibited nitric-oxide synthase-positive neuron increase in rat spinal cord after formalin-induced hyperalgesia / H.J. Zhou, H.D. Li, H.Z. Ruan et al. // Zhongguo Yao Li Xue Bao. – 1999. – Vol. 20, № 8. – P. 737-740.
 49. Ji X.Q. Possible involvement of nitric oxide in arginine-induced analgesia / X.Q. Ji, X.Z. Zhu // Zhongguo Yao Li Xue Bao. – 1993. – Vol. 14, № 4. – P. 289-291.
 50. Kawabata A. L-arginine exerts a dual role in nociceptive processing in the brain: involvement of the kyotophin-Met-enkephalin pathway and NO-cyclic GMP pathway / A. Kawabata, N. Umeda, H. Takagi. // Br. J. Pharmacol. – 1993. – Vol. 109, № 1. – P. 73-79.
 51. Kawamata T. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate receptors stimulates a nitric oxide/cyclic guanosine 3,5-monophosphate/glutamate release cascade in nociceptive signaling / T. Kawamata, K. Omote // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 91, № 5. – P. 1415-1424.
 52. Khavandgar S. The effect of L-NAME and L-arginine on impairment of memory formation and state-dependent learning induced by morphine in mice / S. Khavandgar, H. Homayoun, M.R. Zarmmdast // Psychopharmacology (Berl.) – 2003. – Vol. 167, № 3. – P. 291-296.
 53. Kolhekar R. Characterization of the role of spinal N-methyl-D-aspartate receptors in thermal nociception in the rat / R. Kolhekar, S.T. Meller, G.F. Gebhart // Neuroscience. – 1993. – Vol. 57, № 2. – P. 385-395.
 54. Kovacs K.J. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA is down-regulated, and constitutive NOS enzymatic activity decreased, in thoracic dorsal root ganglia and spinal cord of the rat by a substance P N-terminal metabolite / K.J. Kovacs, Y. Cay, A.A. Larson // Eur. J. Neurosci. – 2001. – Vol. 14, № 4. – P. 577-584.
 55. L-arginine consumption by macrophages modulates the expression of CD3zeta chain in T-lymphocytes / P.C. Rodriguez, A.H. Zea, J. DeSalvo et al. // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 3. – P. 1232-1239.
 56. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions / V. Bronte, P. Serafini, A. Mazzoni et al. // Trends Immunol. – 2003. – Vol. 24, № 6. – P. 302-306.
 57. L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells / J.B.Jr. Hibbs, Z. Vavrin, R.R. Taintor // J. Immunol. – 1987. – Vol. 138, № 2. – P. 550-565.
 58. L-arginine/nitric oxide pathway in chronic tension-type headache: relation with serotonin content and secretion and glutamate content / P. Sarchielli, A. Alberti, A. Floridi, V. Gallai // J. Neurol. Sci. – 2002. – Vol. 198, № 1-2. – P. 9-15.
 59. L-arginine regulates the expression of the T-cell receptor zeta chain (CD3zeta) in Jurkat cells / F. Taheri, J.B. Ochoa, Z. Faghiri et al. // Clin. Cancer Res. – 2001. – Vol. 7, Suppl. 3. – P. 958S-965S.
 60. Learning in a 14-unit T-maze is impaired in rats following systemic treatment with N-omega-nitro-L-arginine / D.K. Ingram, E.L. Spangler, R.C. Meyer, E.D. London // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 341, № 1. – P. 1-9.
 61. Lemanske R.F. Inflammatory events in asthma: an expanding equation / R.F. Lemanske // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105, № 6 (Pt. 2). – P. S633-S636.
 62. Lin C.C. Pulmonary function changes and increased Th₂ cytokine expression and nuclear factor kB activation in the lung after sensitization and allergen challenge in brown Norway rats / C.C. Lin, C.Y. Lin, H.Y. Ma // Immunol. Lett. – 2000. – Vol. 73, № 1. – P. 57-64.
 63. Lowenstein C.J. Nitric oxide: a physiologic messenger // C.J. Lowenstein, J.L. Dinerman,

- S.H. Snyder // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120, № 3. – P. 227-237.
64. *Malmberg A.B.* Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin tests in rats / A.B. Malmberg, T.L. Yaksh // *Pain.* – 1993. – Vol. 54, № 3. – P. 291-300.
65. *Marletta M.A.* Trace elements and nitric oxide function / M.A. Marletta // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 5, Suppl. 1. – P. 1431-1433.
66. *Mayer B.* Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells / B. Mayer, B. Hemmens // *Trends Biochem. Sci.* – 1997. – Vol. 22, № 12. – P. 477-481.
67. *Meller S.T.* Production of endogenous nitric oxide and activation of soluble guanylate cyclase are required for N-methyl-D-aspartate-produced facilitation of the nociceptive tail-flick reflex / S.T. Meller, C. Dykstra, G.F. Gebhart // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 214, № 1. – P. 93-96.
68. *Meller S.T.* NO and nociceptive processing in the spinal cord / S.T. Meller, G.F. Gebhart // *Pain.* – 1993. – Vol. 52, № 1. – P. 127-136.
69. *Mills C.D.* Macrophage arginine metabolism to ornithine/urea or nitric oxide/citrulline: a life or death issue / C.D. Mills // *Crit. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 21, № 5. – P. 399-425.
70. *Moncada S.* Nitric oxide: physiology, Pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 109-142.
71. *Murad F.* Discovery of some the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling / F. Murad // *J. Biosci. Rep.* – 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 133-154.
72. *Murphy M.P.* Nitric oxide and cell death / M.P. Murphy // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 1411, № 2-3. – P. 401-414.
73. Nitric oxide and asthma / N.H. Hacken, W. Timens, T.W. van der Mark et al. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1999. – Vol. 143, № 31. – P. 1606-1611.
74. Nitric oxide increased interleukin-4 expression in T-lymphocytes / R.H. Chung, M.H. Feng, W.H. Liu et al. // *Immunology.* – 1997. – Vol. 90, № 3. – P. 364-369.
75. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat / S.T. Meller, P.S. Pechman, G.F. Gebhart, T.J. Maves // *Neuroscience.* – 1992. – Vol. 50, № 1. – P. 7-10.
76. Nitric oxide modulates eosinophil infiltration in antigen-induced airway inflammation in rat / H.H. Ferreira, E. Bevilacqua, S.M. Gaggiotti et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 358, № 3. – P. 253-259.
77. NMDA receptors activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices / J. Garthwaite, G. Garthwaite, R.M.J. Palmer et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 1989, № 4-5. – Vol. 172. – P. 413-416.
78. Noxious stimulation increases glutamate and arginine in the periaqueductal gray matter in rats: a microdialysis study / E. Silva, L. Hernandez, Q. Contreras // *Pain.* – 2000. – Vol. 87, № 2. – P. 131-135.
79. *Palmer R.M.J.* Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R.M.J. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada // *Nature.* – 1987. – Vol. 327. – P. 524-526.
80. *Paul V.* Prevention of picrotoxin convulsions-induced learning and memory impairment by nitric oxide increasing dose of L-arginine in rats / V. Paul // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2003. – Vol. 75, № 2. – P. 329-334.
81. *Plech A.* Effect of L-arginine on memory in rats / A. Plech, T. Klimkiewicz, B. Maksym // *Pol. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 55, № 6. – P. 987-992.
82. Possible involvement of L-arginine-nitric oxide pathway in the modulation of stress-induced analgesia / I. Haulica, A. Busuioc, C. Neamtu et al. // *Rom. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 34, № 1-4. – P. 19-24.
83. *Potenza M.A.* Immunoregulatory effects of L-arginine and thepeutical implications / M.A. Potenza, C. Nacci, D. Mitolo-Chieppa // *Curr. Drug. Immune Endocr. Metabol. Disord.* – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 67-77.
84. Rapid development of nitric oxide-induced hyperalgesia depends on an alternate to the cGMP-mediated pathway in the rat neuropathic pain model / T. Inoue, T. Mashimo, M. Shibata et al. // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 792, № 2. – P. 263-270.
85. Regulation of T-cell receptor CD3zeta chain expression by L-arginine / P.C. Rodriguez, A.H. Zea, K.S. Culotta et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 24. – P. 21123-21129.
86. Role of interleukin-4 in the regulation of nitric oxide production by normal human monocytes / M.C. Defer, B. Dugas, N. Paul-Eugene et al. // *C.R. Acad. Sci. III.* – 1994. – Vol. 317, № 11. – P. 1021-1025.
87. *Semos M.L.* The role of nitric oxide in spinal nociceptive reflex in rats with neurogenic and non-neurogenic peripheral inflammation / M.L. Semos, P.M. Headley // *Neuropharmacology.* – 1994. – Vol. 33, № 11. – P. 1487-1497.
88. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of nitric oxide-cyclic GMP pathway / N.K. Jain, C.S. Patil, A. Singh, S.K. Kulkarni // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 909. – P. 170-178.

89. *Stuer D.J.* Induction of nitric/nitrate synthesis in murine macrophages by BCG infection, lymphokines, or interferon-gamma / D.J. Stuer, M.A. Marletta // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139, № 2. – P. 518-525.
90. *Taylor-Robinson A.W.* AWCCounter-regulation of T helper 1 cell proliferation by nitric oxide and interleukin-2 / A.W. Taylor-Robinson // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 233, № 1. – P. 14-19.
91. Therapeutic administration of nitric oxide synthase inhibitors reverses hyperalgesia but not inflammation in rat model of polyarthritis / L.S. Tedesco, J. Fuseler, M. Grisham et al. // *Pain.* – 2002. – Vol. 95, № 3. – P. 215-223.
92. The involvement of tyrosine kinases, cyclic AMP/protein kinase A, and p38 mitogen-activated protein kinase in IL-13 mediated arginase I induction in macrophages: its implications in IL-13-inhibited nitric oxide production / C.I. Chang, B. Zoghi, J.C. Liao, L. Kuo // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, № 4. – P. 2134-2141.
93. The 25-kDa soluble CD23 activated type III constitutive nitric oxide-synthase activity via CD11b and CD11c expressed by human monocytes / J.P. Aubry, N. Dugas, S. Lecoanet-Henchoz et al. // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 159, № 2. – P. 614-622.
94. The role of nitric oxide and prostaglandin E₂ on the hyperalgesia induced by excitatory amino acids in rats / Y.H. Park, C.Y. Shin, T.S. Lee et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 52, № 4. – P. 431-436.
95. Transient action of the endothelial constitutive nitric oxide synthase (ecNOS) mediates the development of thermal hypersensitivity following peripheral nerve injury / D. Levy, M. Tal, A. Hoke, D.W. Zochodne // *Eur. J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 12, № 7. – P. 2323-2332.
96. Translational control of inducible nitric oxide synthase by IL-13 and arginine availability in inflammatory macrophages / S. El-Gayar, H. Thuring-Nahler, J. Pfeilschifter et al. // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171, № 9. – P. 4561-4568.
97. *Tseng L.F.* Increase of nitric oxide production by L-arginine potentiates i.c.v. administered beta-endorphin-induced antinociception in the mouse / L.F. Tseng, J.Y. Xu, G.M. Pieper // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 121, № 2-3. – P. 301-303.
98. Ubiquitination of inducible nitric oxide synthase is required for its degradation / P.J. Kolodziejcki, A. Musial, J.S. Koo, N.T. Eissa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99, № 19. – P. 12315-12320.
99. *Xu J.Y.* Increase of nitric oxide by L-arginine potentiates beta-endorphin, but not mu-, delta- or kappa-opioid agonists induced antinociception in the mouse / J.Y. Xu, L.F. Tseng // *Eur. J. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 236, № 1. – P. 137-142.
100. *Yonehara N.* Involvement of NMDA-nitric oxide pathways in the development of tactile hypersensitivity evoked by the loose-ligation of inferior alveolar nerves in rats // N. Yonehara, C. Kudo, Y. Kamisaki // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 963, № 1-2. – P. 232-243.
101. *Yonehara N.* Involvement of NMDA-nitric oxide pathways in the development of hypersensitivity to tactile stimulation in dental injured rats / N. Yonehara, K. Amano, Y. Kamisaki // *Jpn. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 90, № 2. – P. 145-155.
102. *Yoon Y.W.* Nitric oxide mediates behavioral sings of neuropathic pain in an experimental rat models / Y.W. Yoon, B. Sung, J.M. Chung // *Neuroreport.* – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 367-372.
103. *Zajac J.M.* Opposing interplay between neuropeptide FF and nitric oxide in antinociception and hypothermia / J.M. Zajac, J.P. Latapie, B. Frances // *Peptides.* – 2000. – Vol. 21, № 8. – P. 1209-1213.

**РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИММУНОЛОГИИ: ИММУНОДИАГНОСТИКА
И ИММУНОТЕРАПИЯ"
16-18 МАЯ 2006 г., КУРСК**

Юдина С.М.

Клиническая иммунология – интенсивно развивающаяся наука, которая с момента возникновения отличается высокой эффективностью практического применения научных достижений. В настоящее время трудно назвать область практической медицины, где бы не использовались методы иммунодиагностики и иммунотерапии. В последние годы среди практических врачей значительно возрос интерес к пониманию роли иммунной системы в патогенезе широкого спектра заболеваний, применению современных иммунологических методов в их диагностике и иммунотерапии. Этой проблеме была посвящена Российская научно-практическая конференция "Новые технологии в иммунологии: иммунодиагностика и иммунотерапия", проходившая с 16 по 18 мая 2006 года в г. Курске на базе Курского государственного медицинского университета. В работе конференции приняли участие более 500 научных работников и практических врачей из 26 городов России (Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Курска, Белгорода, Орла, Воронежа, Тамбова, Краснодара, Ростова-на-Дону, Екатеринбурга, Перми, Челябинска, Чебоксар, Твери, Иванова, Смоленска, Астрахани, Оренбурга, Ярославля, Томска и др.).

Организаторами проведения конференции были кафедра клинической иммунологии и аллергологии Курского государственного медицинского университета, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Российское научное общество иммунологов (РНОИ), Российское цитокиновое общество (РЦО). Конференция проведена при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Российского фонда фундаментальных исследований, Российской академии наук, Российской академии медицинских наук, ГНЦ - Института иммунологии МЗ РФ, института иммунологии и физиологии УрО РАН (Екатеринбург), ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета (Моск-

ва), ГУ - Института клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск).

Сопредседателями конференции были академик РАН и РАМН, президент РНОИ, председатель Уральского отделения РАН Черешнев В.А.; ректор КГМУ, профессор Лазарев А.И.; зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии КГМУ, профессор, заслуженный врач РФ Юдина С.М. В оргкомитет конференции вошли ведущие иммунологи России: Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Ковальчук Л.В., Симбирцев А.С., Сенников С.В., Козлов В.А., Румянцев А.Г., Тузанкина И.А.

Научная программа конференции включала 5 пленарных заседаний и 14 симпозиумов, на которых было заслушано 85 докладов.

Официальными спонсорами конференции были ООО "Ферон", ЗАО "Пептек", лекарственная фармацевтическая компания "Сандоз", ЗАО "Лабораторная диагностика", ЗАО "Биохиммак". В дни работы конференции проведена выставка 24 фармакологических и лабораторно-диагностических фирм. Информационное обеспечение осуществлялось журналами "Russian Journal of Immunology", "Российский аллергологический журнал", "Регистр лекарственных средств".

На пленарных и секционных заседаниях выступили с докладами по фундаментальным и прикладным вопросам иммуно- и аллергопатологии ведущие ученые России: Караулов А.В., Ковальчук Л.В., Северин С.Е., Латышева Т.В., Лусс Л.В., Ярцев М.Н., Феденко Е.С., Винницкий Л.И., Ревякина В.А., Козлов И.Г., Сенников С.В., Симбирцев А.С., Полевщиков А.В., Серебряная Н.Б., Ганковская Л.В., Калинина Н.М., Нестерова И.В., Козлов В.А., Назаров П.Г., Юшков В.В., Ключников С.О., Юдина С.М., Сотникова Н.Ю., Михайленко А.А., Сизякина Л.П., Тузанкина И.А. и др.

На пленарных заседаниях были заслушаны проблемные доклады по современным

представлениям о врожденном и приобретенном иммунитете и их клиническим аспектам (Ковальчук Л.В.), цитокиновой и антицитокиновой терапии (Симбирцев А.С.), методам определения цитокинов и их диагностической значимости (Сенников С.В.), рациональным программам лечения часто болеющих детей (Ключников С.О.), применению иммунокорректоров в комплексной терапии неврологических расстройств (Александровский Ю.А.), возможностям использования стволовых клеток пуповинной крови в клеточной терапии (Румянцев С.А.), междисциплинарному консенсусу по топическим бактериальным лизатам (Караулов А.В.), моноклональным антителам как новой эре в фармакологии и терапии (Козлов И.Г.), вопросам диагностики лекарственной аллергии ургентным ситуациям в аллергологии (Латышева Т.В.), новым возможностям применения антигистаминных препаратов при тяжелых формах аллергии (Лусс Л.В.), применению иммуномодуляторов у детей (Ярцев М.Н.), современной терапии аллергического ринита (Феденко Е.С.) и др.

На симпозиумах были обсуждены: новые направления в иммунодиагностике, клеточные технологии в иммунотерапии, актуальные проблемы клинической аллергологии, актуальные вопросы иммунологии и аллергологии в педиатрии, иммунодиагностики и иммунотерапии в хирургии, иммунологии

репродукции, рациональное использование иммуномодуляторов в лечении различных заболеваний, диагностика и иммунотерапия первичных и вторичных иммунодефицитов, инфекционных заболеваний и др.

В рамках конференции проведена презентация компании "Лабораторная диагностика", посвященная мультипараметрической проточной цитометрии в иммунологии, медицине и технологии стволовых клеток, а также мультиплексному анализу.

На торжественном закрытии конференции все участники поблагодарили оргкомитет за прекрасную организацию конференции.

Логичным продолжением научно-практической конференции было заседание Проблемной учебно-методической комиссии МЗ и СР РФ по иммунологии и аллергологии, которое проходило 19-20 мая на базе санатория Марьино. На заседании рассмотрены и обсуждены вопросы преподавания иммунологии и аллергологии в медицинских вузах страны, внесения этой дисциплины в общеобразовательный государственный стандарт и типовой учебный план, пересмотра и утверждения программы по общей и клинической иммунологии с аллергологией, утверждения учебно-методической литературы, выполнения ранее принятых решений, а также план работы Проблемной комиссии на 2007 год.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. В журнале "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" печатаются ранее не опубликованные работы в области экспериментальной биологии и медицины, клинической медицины, общественного здоровья и фармации. Публикации могут быть представлены в виде оригинальных исследований, научно-методологических статей, обзоров литературы, дискуссионных статей, лекций, кратких сообщений, отчетов о конгрессах, съездах, симпозиумах и конференциях. Направляемые оригинальные работы должны давать полное представление о методах исследования, собранном материале и его статистической обработке. Не принимаются к печати статьи, выполненные с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследования.

2. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу руководителя на первом экземпляре. К статье прилагаются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и должность.

3. Статья представляется в формате Microsoft Word с использованием шрифта Times News Roman. Размер шрифта – 14, межстрочный интервал – полуторный (не более 30 строк на странице), поля – 2 см, отступ в абзаце – 1,25 см. Разбивка на страницы, использование пронумерованных списков и альбомного расположения страниц не допускается. Использование макросов, стилей и надписей в колонтитулах страницы не допускается. Работы, выполненные с нарушением указанных требований, редакцией не рассматриваются.

4. В начале статьи указывается УДК. Заглавие должно точно отражать содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указывается полное название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя. Статья должна содержать следующие разделы: введение с четкой формулировкой цели исследования, материалы и методы исследования, полученные

результаты и их обсуждение с заключением или выводами, список литературы. На отдельных страницах представляются рефераты на русском и английском языках (до 1000 знаков), таблицы, рисунки и подписи к рисункам. В реферате указываются название статьи, авторы, основные методы и результаты исследования, ключевые слова (до 7).

5. Объем статей с результатами оригинальных исследований не должен превышать (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме) 15 страниц, обзоров, лекций и проблемных статей – до 20 страниц, кратких сообщений – до 5 страниц, отчетов и рецензий – до 4 страниц. Рукописи большего размера, предоставленные без согласования с редакцией, возвращаются авторам.

6. Число рисунков к статьям не должно превышать 5, к кратким сообщениям – 2. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. К каждому графику прилагаются цифры для его построения. Микрофотографии предоставляются черно-белыми в форматах jpg или tiff. На обороте только второго экземпляра рисунков карандашом указываются номер рисунка, фамилия автора и название статьи, словом обозначается верх рисунка. Подписи к рисункам печатаются после текста статьи. В них должны быть сделаны общая подпись и объяснения всех кривых, букв, цифр и прочих сокращений. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение и метод окраски или импрегнации. Использование автофигур для формирования элементов изображения запрещено.

7. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные материалы исследования, иметь номер и заголовок. В таблицах все графы должны иметь заголовки, цифры и единицы измерения соответствовать тексту, сокращения слов не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

8. В статье сокращение слов допускается только с первоначальным указанием полного названия или в соответствии с перечнем,

принятым Комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Химические и математические формулы должны быть тщательно выверены. Греческие буквы подчеркиваются красным цветом, латинские – синим.

9. Список литературы приводится в виде полного библиографического описания работ в алфавитном порядке (сначала русского, а затем латинского алфавита). Число ссылок не должно превышать 30, для обзорных статей – 100, для кратких сообщений – 10. В тексте в квадратных скобках дается ссылка на порядковый номер работы в списке литературы. Не допускаются ссылки на материалы конференций, диссертации, авторефераты диссертаций, неопубликованные работы.

10. В редакцию направляются 2 распечатанных экземпляра рукописи и электронный вариант (на дискетах 3,5", CD-R, CD-RW). Электронный и печатный варианты должны быть полностью идентичны по содержанию и оформлению. Рефераты на русском и английском языках, рисунки и подписи к рисункам должны быть расположены в отдельных файлах.

11. В первом экземпляре статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи указывается полностью фамилия, имя, отчество, служебный и домашний адрес, телефон, факс, E-mail автора, осуществляющего

связь с редакцией. Ставя подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание и переводы своей статьи редакции, гарантирует оригинальность статьи и соблюдение международных и российских правовых норм при экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

12. Статьи, не соответствующие указанным правилам, редакцией не рассматриваются. Если в статье в процессе подготовки к печати обнаруживаются смысловые или технические дефекты, она может быть возвращена автору для исправления. В случае возврата статьи на переработку ее предварительное рецензирование не означает, что статья принята к печати. После получения нового текста вместе с первоначальным экземпляром и ответом на все замечания рецензента работа вновь рассматривается редколлегией. Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Адрес редакции: 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3, редакция журнала "Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".

Тел. (4712)56-73-99. Факс (47122)2-12-26.
E-mail: bobig@mail.ru

Для сотрудников КГМУ: кафедра патофизиологии, к. 336, профессору И.И. Бобынцеву. Тел. 56-54-58.

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № 21Г