

12. Shen C.H., Stavnezer J. Interaction of Stat6 and NF-kappaB: direct association and synergistic activation of interleukin-4-induced transcription // *Mol. Cell. Biol.* — 1998. — Vol.18. — P.3395–3404.

13. Stütz A.M., Woisetschlager M. Functional synergism of STAT6 with either NF- kappa B or PU.1 to mediate IL-4 induced activation of IgE germline gene transcription // *J. Immunol.* — 1999. — Vol.163. — P. 4383–4391.

14. Weidinger S., Klopp N., Wagenpfeil S. et al. Association of a STAT6 haplotype with elevated serum IgE levels in a population based cohort of white adults // *J. Med. Genet.* — 2004. — Vol.41. — P.658–663.

Поступила 28.02.09.

INTRON POLYMORPHISM OF THE RS324011 GENE OF STAT6 PROTEIN IN PATIENTS WITH VARYING SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA

V.N. Mineev, L.N. Sorokina, M.A. Nema, M.V. Dubina, E.D. Yanchina

Summary

Revealed was the relationship of the polymorphic variant of rs324011 gene of STAT6 protein with the severity of bronchial asthma course. The presence of this polymorphism in the genotype apparently could induce a protective effect on the severity of the disease.

Key words: polymorphism, rs324011, STAT6, bronchial asthma.

УДК 616.24–002.2–008.8–036.12–085.356:577.152.34.042.2]015.2:615.33]032.24–036.8–07

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕРИНАТА В ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Наиля Исхаковна Кубышева¹, Лариса Борисовна Постникова²,
Рамиль Зинурович Миндубаев², Виктор Владимирович Новиков¹

¹НИИ молекулярной биологии и региональной экологии (директор — докт. биол. наук В.В. Новиков)
Нижегородского государственного университета, ²Городской центр для больных ХОБЛ
(руководитель — Л.Б. Постникова), Нижегородская городская больница №28, e-mail: aibolit70@mail.ru

Реферат

Изучена эффективность небулайзерных ингаляций иммуномодулятора дерината у некурящих больных с обострением хронической обструктивной болезни легких II стадии. Установлены достоверное увеличение показателя функции внешнего дыхания — емкости вдоха, снижение уровня молекул адгезии ICAM-1 и ICAM-3, метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и снижение концентрации ИЛ-8 в циркуляции у больных, получавших ингаляционную форму дерината.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунитет, оксидативный стресс, деринат.

В последние годы во всем мире наблюдается неуклонный рост распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и смертности от данного заболевания. Согласно современной концепции патогенеза ХОБЛ, данная патология — это аномальная воспалительная реакция легочной ткани в ответ на воздействие патогенных частиц и газов, результатом которой является частично обратимое ограничение скорости воздушного потока [6]. Ключевая роль в повреждении и ремоделировании бронхолегочной ткани при ХОБЛ принадлежит дисрегуляции системного и местного иммунитета, оксидативного стресса и др. Дисбаланс про- и антиоксидантной

систем при ХОБЛ характеризуется повышением выработки активных форм кислорода (АФК), продуктов перекисного окисления, ростом уровня оксида азота и его метаболитов как на общеорганизменном, так и на местном уровнях [5].

Развитие воспалительного процесса при ХОБЛ во многом обусловлено увеличением количества эндобронхиальных нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов [6]. Этот феномен объясняется усилением рекрутирования клеток в очаг воспаления. Важная роль в реализации данных реакций принадлежит антигенам адгезии и различным хемокинам, в том числе ИЛ-8, патогенетически значимому медиатору ХОБЛ. В исследованиях последних лет продемонстрирован подъем уровня растворимых форм молекул адгезии ICAM-1, ICAM-3 и содержания ИЛ-8 у больных с обострением ХОБЛ [3, 4].

Недостаточная эффективность современной терапии требует поиска препаратов, обладающих противовоспалительной активностью. С этих позиций рациональным в лечении обострения ХОБЛ может быть дополнительное применение препаратов, обладающих иммуномодулирующим и антиоксидантным действием, что, вероятно, позволит повысить эффективность

Таблица 1

Влияние лечения на показатели ФВД у больных с обострением ХОБЛ ($M \pm \delta$)

Показатели	1-я группа (n=24)		2-я группа (n=29)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОФВ1, %	55,2 $\pm$ 5,4	59,1 $\pm$ 5,3	52,6 $\pm$ 5,1	59,8 $\pm$ 5,2
ОФВ1, л	1,68 $\pm$ 0,07	1,81 $\pm$ 0,06	1,54 $\pm$ 0,06	1,75 $\pm$ 0,07
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	53,3 $\pm$ 5,1	55,4 $\pm$ 5,8	50,6 $\pm$ 4,1	53,5 $\pm$ 4,2
Евд, %	73,5 $\pm$ 7,8	78,7 $\pm$ 7,4	69,3 $\pm$ 7,3	80,2 $\pm$ 7,1*
Евд, л	2,17 $\pm$ 1,01	2,28 $\pm$ 0,12	1,91 $\pm$ 0,09	2,35 $\pm$ 0,1*

* Различия достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). То же в табл. 2.

лечения, снизит темпы прогрессирования хронического воспаления, бронхиальной обструкции и частоты обострений.

Среди отечественных препаратов, обладающих данными свойствами, можно выделить деринат. Известно, что он оказывает иммуностропное, антиоксидантное и противовоспалительное действия, улучшает функцию иммунокомпетентных клеток, регулирует продукцию провоспалительных цитокинов [1]. В связи с актуальностью означенной выше проблемы целью исследования являлось изучение динамики уровня стабильных метаболитов оксида азота, содержания растворимых форм молекул адгезии ICAM-1 (sCD54) и ICAM-3 (sCD50) в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), концентрации циркулирующего ИЛ-8 у больных с обострением ХОБЛ на фоне ингаляционного применения дерината.

Было обследовано 30 здоровых некурящих и 53 пациента с обострением ХОБЛ II стадии, леченных в терапевтическом отделении городского центра для больных с ХОБЛ или получивших здесь амбулаторный курс терапии. Всех больных с обострением ХОБЛ распределили по 2 группам. Пациенты 1-й группы получали в течение 18 дней бронхолитики через небулайзер, антибиотики и муколитики, во 2-й — то же самое, но в сочетании с небулайзерными ингаляциями (НИ) 0,25% раствора дерината (3 мл однократно в течение 8–10 дней). Для ингаляций использовали компрессорный небулайзер (OMRON CE-28, Япония).

Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями GOLD (2007) [6]. Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали на компьютерном спирографе «SpiroLab III» (Италия) с оценкой объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1),

ОФВ1/ФЖЕЛ и емкости вдоха (Евд).

Содержание стабильных метаболитов оксида азота (нитраты/нитриты) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и крови определяли фотометрическим методом [2]. Сбор КВВ осуществляли с помощью специальной системы R-tube, исключающей попадание слюны (США) [2]. Содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8) тестировали в сыворотке крови иммуноферментным методом (Вектор-Бест, Новосибирск). Уровень растворимых антигенов CD50 и CD54 (sCD50 и sCD54 соответственно) оценивали иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-60 и ИКО-184. Результаты выражали в условных единицах (U/ml) [3].

Статистический анализ данных производился при помощи программы BIOSTAT. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

При изучении динамики параметров ФВД, характеризующих тяжесть бронхиальной обструкции (ОФВ1), подтверждающих принадлежность к данной нозологической форме (ОФВ1/ФЖЕЛ) и выраженность гиперинфляции (Евд.), у больных 1-й группы достоверных различий до и после лечения не зарегистрировано (табл.1). В то же время у пациентов 2-й группы выявлено статистически значимое увеличение показателя Евд. после НИ дерината по сравнению с исходными величинами ($p < 0,05$). Данный функциональный показатель имеет негативную корреляцию с выраженностью тахипноэ и распространенностью «воздушных ловушек», поэтому можно предположить, что повышение величины Евд. косвенно свидетельствует об уменьшении «воздушных ловушек» и степени гиперинфляции.

При сравнительной оценке суммарной концентрации нитратов/нитритов

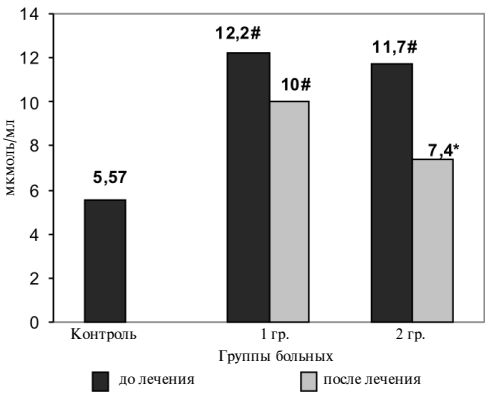


Рис. 1. Изменение суммарного уровня NO₂ и NO₃ в конденсате выдыхаемого воздуха (мкмоль/мл) у больных с обострением ХОБЛ до и после лечения.
Примечание: контроль – здоровые некурящие лица, * p<0,05 относительно исходных значений, # p<0,001 – в сравнении с контролем.

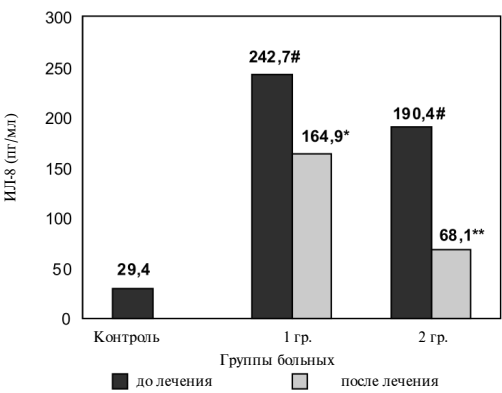


Рис. 2. Изменение содержания ИЛ-8 в крови у больных с обострением ХОБЛ при различных схемах терапии.
Примечание: контроль – здоровые некурящие лица, * p<0,05, ** p<0,01 – относительно исходных значений, # p<0,001 – в сравнении с контролем.

в КВВ у больных с обострением ХОБЛ (рис. 1) исходно установлено достоверное повышение уровня изучаемых молекул по сравнению с контрольными параметрами (p<0,05). Статистически значимое снижение эндобронхиальной суммарной

лось более чем двукратным снижением системной концентрации ИЛ-8 (в 2,8 раза) до нормальных значений. При исследовании растворимых форм молекул адгезии установлено повышение сыровоточного и топического уровня sCD50 и sCD54 анти-

Таблица 2

Влияние лечения на содержание растворимых форм ICAM-1 и ICAM-3 (U/ml) в крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных ХОБЛ (M±m)

Показатели	Контроль	I-я группа (n=24)		I-я группа (n=29)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
sICAM-1 (кровь)	56,8 ± 10,3	118,4±24,1	83,2±12,2	121,2±37,1	79,6±15,5
sICAM-1 (КВВ)	34,4±3,2	71,4±5,6	59,4±7,3	65,9±5,2	49,2±3,9*
sICAM-3 (кровь)	351,4±45,7	662,7±65,1	521,7±47,2	730,5±210,1	240,8±18,3*
sICAM-3 (КВВ)	246,5±8,1	389,3±87,2	165,2±57,3*	365,1±100,3	137,1±34,1*

концентрации NO₂/NO₃ относительно исходных показателей наблюдалось только у больных, получавших НИ дерината (p<0,05).

В патогенезе ХОБЛ доказано участие провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-8), высвобождаемых различными клетками и, в первую очередь, моноцитами и альвеолярными макрофагами [4]. Нами были получены результаты (рис. 2), подтверждающие увеличение концентрации ИЛ-8 в крови у больных с обострением ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими лицами (p<0,001).

На фоне лечения обострений ХОБЛ у всех пациентов регистрировали снижение концентрации ИЛ-8 в циркуляции относительно исходных значений. При этом только использование небулайзерных ингаляций раствора дерината сопровождалось

более чем двукратным снижением системной концентрации ИЛ-8 (в 2,8 раза) до нормальных значений. При исследовании растворимых форм молекул адгезии установлено повышение сыровоточного и топического уровня sCD50 и sCD54 антигенов (табл.2) по сравнению с таковыми у здоровых некурящих лиц (p<0,05). Функциональное значение данных растворимых молекул заключается в модуляции иммунологических реакций, в частности с их участием может осуществляться торможение процессов активации клеток и процессов адгезии, связанных с клеточной миграцией. Следовательно, повышение содержания растворимых молекул адгезии можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора с точки зрения разрешения воспаления, поскольку блокируется возможность клеток-эффекторов реализовать свои функции во флогогенном очаге, и это служит причиной хронизации и усугубления тяжести заболевания.

Содержание sCD50 антигена в КВВ у больных ХОБЛ достоверно снижалось в 2 раза как на фоне обычной терапии, так

и при назначении НИ раствора дерината относительно исходных показателей ($p < 0,05$). В то же время сывороточный уровень sICAM-3 антигена статистически значимо уменьшался только у больных 2-й группы.

При исследовании динамики уровня sICAM-1 установлено уменьшение данного показателя ($p < 0,05$) только в КВВ у пациентов с ХОБЛ, получавших в комплексной терапии НИ раствор дерината. Полученные результаты свидетельствуют о клинической и противовоспалительной эффективности небулайзерной формы иммуномодулятора дерината при обострении ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат — природный иммуномодулятор для детей и взрослых. — М.: Научная книга, 2007. — 240 с.
2. Климанов И.А. Изучение метаболизма оксида азота при бронхиальной астме: Дисс. ...канд. мед. наук. — МЮ, 2006. — 149 с.
3. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б. и др. Растворимые ICAM-1 и ICAM-3 антигены при хронической обструктивной болезни легких. // Иммунология. — 2009. — № 1. — С. 55–57.

4. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. // Pharmacol Rev. — 2004. — Vol. 56. — P.515–548.

5. Drost E.M., Skwarski K.M., Saulea J. et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P.293–300.

6. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Date last accessed: June 30, 2007.

Поступила 09.09.09.

THE USAGE OF DERINAT IN IMMUNOMODULATOR THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N.I. Kubysheva, L.B. Postnikova, R.Z. Mindubaev, V.V. Novikov

Summary

Studied was the effectiveness of nebulizer inhalation of the immunomodulator Derinat in non-smoking patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease stage II. Established was a significant increase in respiratory function - inspiratory capacity, reduction in the adhesion molecules ICAM-1 and ICAM-3, nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate and reduction in the concentration of IL-8 in the circulation of patients who received the inhalation form of Derinat.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, Derinat.

УДК 616.45—001.1/.3:612—084:599.323.4

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Анатолий Анатольевич Цыгвинцев

Кафедра патологической физиологии (зав. — докт. мед. наук И. Г. Брындина) Ижевской государственной медицинской академии

Реферат

На разностойчивых к стрессу нелинейных белых крысах-самцах была исследована возможность применения альфа-липоевой кислоты для повышения индивидуальной устойчивости к эмоциональному стрессу. При 5- и 10-дневном воздействии эмоционального стресса альфа-липоевая кислота значительно уменьшает или нивелирует стресс-индуцированное обеднение мембран лобных долей основными классами фосфолипидов, наблюдаемое у животных, подвергшихся стрессу без фармакологической коррекции.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, стресс-устойчивость, альфа-липоевая кислота, фосфолипиды, холестерин.

В наши дни влияние стресса на живые организмы постоянно увеличивается и потому проблемы индивидуально-типологических основ устойчивости к стрессу приобретают общебиологическую значимость [3, 7]. В основе стресс-реакции лежит взаимодействие комплекса регуляторных стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [6]. Очевидно, что перспективным принципом профилактики и коррекции стрессорных повреждений является применение методов и средств, позволяющих ограничивать чрезмерную активацию или нормализовать недостаточную актив-