

6. Нарциссов З.П. Прогностические возможности клинической цитохимии / В кн.: Советская педиатрия. Вып.2. — М., 1984. — С.267–275.

7. Хаитов Р.М., Земсков А.М., Земсков В.М. // Иммунология. — 1996. — № 3. — С. 7–10.

8. Янева И.С., Федоров Н.А., Боровкова Т.В., Севастьянова М.Г. // Биохимия. — 1990. — Вып. 4. — С. 745–753.

9. David S. Pisetsky // Autoimmun. Rev. — 2004. — Vol.3. — P. 500–504.

10. Distelhorst C.W., Dennin R.H., Cramer K., Rogers J.C. // J. Clin. Invest. — 1978. — Vol.62. — P. 1204–1217.

11. Lam N. Y. L., Rainer T.H., Chan L.Y.S. et al. // Clin. chem. — 2003. — Vol.49. — P. 15.

12. Lorenz H-M., Herrmann M., Winkler T. et al. // Apoptosis. — 2000. — Vol.5. — P. 443–449.

13. Slavikova M., Miler I. // Ces. Pediatr. — 1989. — Vol. 44. — P. 54–55.

14. Stroun M., Lyautey J., Lederrey C. et al. // Clinica Chimica Acta. — 2001. — № 313. — P. 139–142.

15. Tuaeve N.O., Vinter V.G., Belokhvorostov A.S. et al. // Clin. Chem. — 2005. — Vol. 51. — P. 21.

16. Wiktorowich K., Szyfter K., Furmaniuk M. et al. // Immunologia Polska. — 1987. — Vol. 12. — P. 33–43.

Поступила 09.03.06.

УДК 616.322 — 002.2 : [576.315/316] : 615.375

НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ГЕНОМА У БОЛЬНЫХ АНГИНОЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КСИМЕДОНОМ

И.Э. Кравченко, Р.Г. Зарипова, В.Х. Фазылов, В.В. Семенов, А.В. Семенов, В.И. Погорельцев

Кафедра инфекционных болезней (зав. — проф. В.Х. Фазылов), кафедра медицинской биологии с курсом генетики (зав. — проф. В.В. Семенов) Казанского государственного медицинского университета, Казанский научный центр РАН (председатель — акад. РАН А.И. Коновалов)

До появления антибактериальных препаратов серьезные инфекции, вызванные β-гемолитическим стрептококком группы А (БСГА), были достаточно частыми. Полагали, что с началом использования пенициллина стрептококки группы А будут фактически элиминированы как патогенные микроорганизмы. Однако последнее десятилетие характеризуется заметным повышением случаев инвазивных инфекций, индуцированных *Streptococcus pyogenes* во всем мире. Эпидемиология и патогенез инфекций, вызванных БСГА, до сих пор до конца не изучены, а контроль этих инфекций и их осложнений, представляющих угрозу для здоровья людей и в развитых странах, весьма несовершенен [11].

Клеточный иммунитет при инфекциях, инициированных стрептококком, существенно снижен, что проявляется в уменьшении уровня Т- и В-лимфоцитов, подав-

RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF EXTRACELLULAR DNA AND ANTIBODIES AGAINST DOUBLE STRANGE DNA IN NEW BORN WITH PNEUMOPATHY

N.O. Tuaeve, V.V. Sofronov, V.A. Emikeeva, Z.I. Abramova, V.G. Winter, D.M. Mustafina, K.V. Tutochkina

Summary

Relationship between extracellular DNA amount and the level of antibodies against double strange DNA (dsDNA) was studied in newborns with pneumopathy. The concentration of extracellular DNA was measured by fluorescent spectrophotometry, the level of nuclear DNA by scanning light microscopy, the level of antibodies by ELISA. It was found that in newborns with pneumopathy the level of nuclear DNA is significantly decreased while the concentration of extracellular DNA is increased. A correlation between concentration of extracellular DNA and level of antibodies against dsDNA was established and that has an exponential manner.

лении фагоцитарной активности лейкоцитов и биосинтеза иммуноглобулинов [5] и в последующем ослаблении противoinфекционной, а также противомутагенной защиты организма [4].

Отсюда важен поиск средств, способных уменьшить мутагенное воздействие инфекционных агентов на хромосомный аппарат человека [9].

Схемы лечения ангины как инфекционного заболевания в настоящее время представлены достаточно хорошо, однако в комплексной терапии ангины не используются методы целенаправленной защиты генома. Большой экспериментальный и клинический материал, накопленный казанскими учеными при изучении лекарственного средства ксимедона, являющегося представителем пиримидинового ряда, позволил использовать его в комплексной терапии больных ангиной. Препарат обладает ши-

роким спектром биологической активности, системным иммунотропным действием, а также антимутагенным эффектом [5, 7, 10].

Цель исследования — оценка цитогенетическими методами состояния генома у больных ангиной и коррекция выявленных нарушений ксимедоном.

Было обследовано 179 больных с различными формами ангины в возрасте от 15 до 56 лет. Преобладали лица молодого возраста от 15 до 30 лет (67%). Женщин было 65,4% (117 чел), мужчин — 34,6%. Диагностировались преимущественно лакунарная (88,8%) и фибринозно-некротическая (11,2%) формы ангины. С теоретической и практической точек зрения важно выделять первичные и повторные ангины [6]. Хотя обе эти формы имеют сходные клинические проявления, они различаются по патогенезу и исходам.

Иммунные реакции после перенесенной ангины в ответ на внедрение возбудителя, вызвавшего заболевание, угасают постепенно и полностью исчезают только через 2 года. Этот промежуток времени и служит критерием, позволяющим диагностировать первичную и повторную формы болезни. Под нашим наблюдением находились больные с первичной (43,0%) и повторной (57,0%) формами ангины. В 67,3% случаев причиной заболевания являлся β -гемолитический стрептококк, в 9,7% — ассоциация БСГА со *Staph. aureus*, в 21,8% — другая микрофлора (*Enterobacter fecium*, *Str. pneumoniae* и др.), и в 1,2% случаев диагностически значимой микрофлоры не выявлено.

В зависимости от схемы лечения были выделены две группы больных с ангиной. 1-я (контрольная) группа больных получала базисную терапию, включавшую антибактериальные, антигистаминные средства и местную терапию. 2-й (основной) группе больных была назначена базисная терапия в комплексе с ксимедоном (таблетки по 0,15 г 3 раза в день, проводившаяся в течение 8-10 дней). Результаты лечения этих пациентов сопоставлялись с таковыми в группе здоровых (40 человек в возрасте 37—44 лет), которые в течение месяца до начала исследования не принимали лекарственных препаратов и не болели острыми респираторными заболеваниями. Группы обследованных рандомизированы.

Обследование больных проводилось в остром периоде заболевания (1—4-й дни), в периоде ранней (7—10-й дни от начала заболевания) и поздней (15—25-й дни) реконвалесценции и включало клиническое наблюдение и цитогенетические методы ис-

следования. С целью изучения состояния генома у больных ангиной использовался метод регистрации количества эритроцитов с микроядрами (ЭМ) и лимфоцитов с хромосомными aberrациями (ХА) в периферической крови человека. Для регистрации эритроцитов с микроядрами [3, 12] просматривали 1-2 мазка периферической крови, окрашенные по Романовскому—Гимзе, полученные от каждого обследованного при поступлении в стационар до лечения и в периоде ранней реконвалесценции. В мазках крови подсчитывали не менее 20 тысяч эритроцитов, что позволяло проводить исследование в группах с малой выборкой.

Учет лимфоцитов с хромосомными aberrациями у больных ангиной и здоровых осуществляли по протоколу методики Н.П. Бочкова и соавт. [1]. У каждого обследованного просматривали по 300 метафаз. Полученные данные (в %) сравнивали между группами здоровых и больных ангиной.

Результаты исследования показали, что в остром периоде заболевания имеет место достоверное повышение уровня ЭМ в периферической крови у больных с первичной и повторной формами ангины по сравнению с таковым в группе здоровых лиц.

К периоду ранней реконвалесценции (7—10-й дни от начала болезни) число ЭМ значительно возрастало и с высокой достоверностью отличалось от показателей здоровых лиц, оставаясь стабильно повышенным через месяц после перенесенного заболевания (табл. 1).

На фоне приема ксимедона к периоду ранней реконвалесценции происходило достоверное снижение количества ЭМ, и их число достигало показателей здоровых (табл. 2).

Условно все больные по относительно количеству ЭМ (в %) были разделены на 3 группы: 1-я — низкое (0,05—0,15), 2-я — среднее (0,20—0,25), 3-я — высокое (0,39—0,35).

На рис. 1 представлены изменения данных показателей в контрольной и основной группах в процессе лечения.

Исследование количества лимфоцитов с ХА в периферической крови пациентов с ангиной показало их резкое отличие от таковых у здоровых (рис. 2).

У больных с ангиной до лечения число aberrантных лимфоцитов в периферической крови было равно $5,22 \pm 0,63\%$, что превышало количество лимфоцитов с ХА у здоровых в 2,61 раза, свидетельствуя о нестабильности генома. В основе этих явлений могут лежать сложные внутриклеточ-

Таблица 1

Количество эритроцитов с микроядрами у больных с различными формами ангины в динамике заболевания

Время исследования	Группа здоровых	Формы ангины					
		первичная (48 чел.)	повторная (57 чел.)	p (перв./повт.)	лакунарная (98 чел.)	фибр.-некротич. (7 чел.)	p (лак./фибр.-некр.)
1–3-й дни болезни	2,2 ± 0,18	3,23 ± 0,18***	3,44±0,21***	>0,05	3,34 ± 0,21***	3,24 ± 0,24***	>0,05
Через 7–10 дней		4,13 ± 0,26***	4,07±0,4***	>0,05	4,2 ± 0,41***	4,05 ± 0,43***	>0,05
Через месяц		3,71 ± 0,37***	3,5±0,68***	>0,05	3,75 ± 0,87***	3,6 ± 0,72***	>0,05

* В сравнении с группой здоровых – * p ≤ 0,05, ** p ≤ 0,01, p ≤ 0,001. То же в табл. 2.

Таблица 2

Количество эритроцитов с микроядрами у больных ангиной в динамике заболевания в контрольной и основной группах

Сроки исследования	Здоровые (40 чел.)	Контрольная группа		p (перв./повт.)	Основная группа		p (перв./повт.)
		с первичной ангиной (48 чел.)	с повторной (57 чел.)		с первичной (29 чел.)	с повторной (31 чел.)	
1–3-й день болезни	2,2 ± 0,18	3,1 ± 0,3*	3,1±0,24**	>0,05	3,66 ± 0,37**	3,93 ± 0,28***	>0,05
Через 7–8 дней	2,2 ± 0,18	4,9 ± 0,3***	5,0±0,48***	>0,05	1,53 ± 0,07*	1,31 ± 0,07**	≤0,05

Таблица 3

Показатели клинической эффективности применения ксимедона у больных первичной и повторной ангинами (M±m)

Сроки проявления ведущих синдромов	Первичная ангина		p (конт./осн.)	Повторная ангина		p (конт./осн.)
	контрольная группа (20 чел.)	основная группа (19 чел.)		контрольная группа (20 чел.)	основная группа (14 чел.)	
Длительность, дни интоксикационного синдрома	3,2 ± 0,24	2,2±0,18	≤0,01	2,6 ± 0,11	2,2 ± 0,15	≤0,05
тонзиллярного синдрома	5,3 ± 0,24	3,4±0,18	≤0,001	5,0 ± 0,23	4,2 ± 0,23	≤0,05
регионарного лимфаденита	3,3±0,18	2,5±0,18	≤0,05	2,7±0,17	2,7±0,15	>0,05

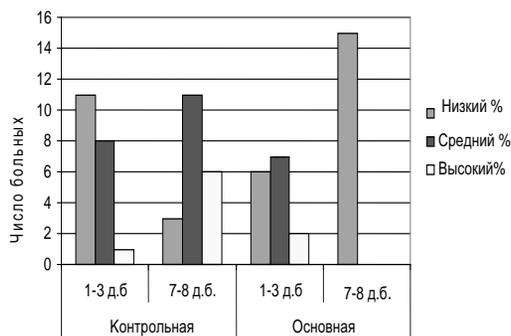


Рис. 1. Динамика уровня эритроцитов с микроядрами при ангине у больных контрольной и основной групп (в %).

ные биохимические процессы, приводящие к снижению защиты генома или к увеличению выработки эндомутагенов [8].

Исследование количества лимфоцитов с ХА в крови больных ангиной (через 7, 10 и 15 дней после начала лечения), получавших базисную и с добавлением ксимедона терапию, выявило существенные различия

в нормализации генетических нарушений. При базисной терапии у пациентов с ангиной наблюдалось увеличение количества лимфоцитов с ХА в периферической крови на 7 и 10-й день от начала лечения и незначительное его снижение на 15-й день. Однако число aberrантных лимфоцитов у этих больных оставалось в 2,5 раза выше, чем у здоровых (рис. 2).

Включение в базисную терапию ксимедона приводило к снижению количества лимфоцитов с цитогенетическими повреждениями в зависимости от времени, прошедшего с момента лечения. Число лимфоцитов с ХА только на 15-й день от начала лечения ксимедоном уменьшалось в 1,8 раза и достигало значения, близкого к здоровым (рис. 2).

Изучение состояния генома у больных ангиной однозначно показало, что в остром периоде заболевания независимо от кратности инфекционного процесса у большинства пациентов происходит дестабилизация генома — повышается количество ЭМ и лимфоцитов с ХА в периферической кро-

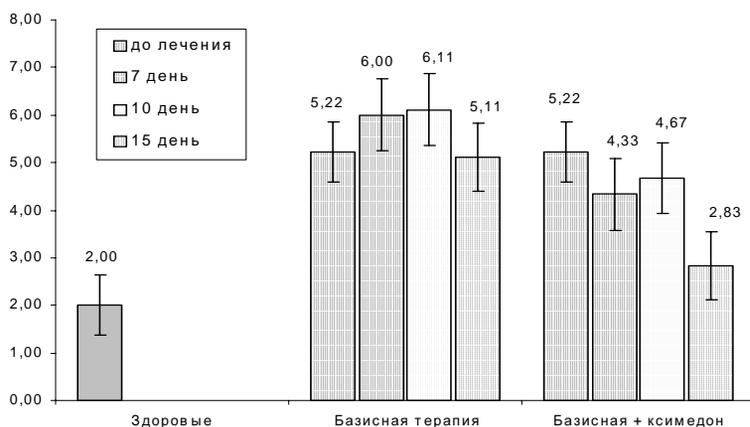


Рис. 2. Число лимфоцитов с хромосомными aberrациями у здоровых и больных ангиной до и после лечения.

ви. По-видимому, в основе этого явления лежит интенсификация в организме больных ангиной процессов мутагенеза за счет усиленной генерации эндомутагенов и (или) ослабления антимутагенных систем защиты генома [2, 4, 8]. Известные к настоящему времени механизмы патогенеза инфекционных заболеваний свидетельствуют, что в дестабилизации генома принимают участие, скорее всего, оба процесса. В целом, по какому бы пути не развивалась дестабилизация генома, она приводит к однозначному результату — нарушению экспрессии генов. Следствием этого является расстройство метаболизма в самых различных звеньях. С одной стороны, это усугубляет имеющиеся патологические процессы у больного и ведет к новым нарушениям, а с другой — снижает эффективность проводимой терапии.

Результаты наших клинических исследований показали, что включение ксимедона в комплексную терапию больных основной группы ускоряло выздоровление, сокращало сроки проявления ведущих синдромов заболевания (табл. 3).

Таким образом, полученные нами данные подтверждают высокую клиническую и цитогенетическую эффективность ксимедона. Препарат обладает генопротекторным (антимутагенным) эффектом, ингибируя индукцию точковых мутаций, усиливает репарацию ДНК, снижает частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах и образование микроядер в клетках эритроидного ряда [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П., Филиппова Т.В., Яковенко К.Н. // Цитол. и генет.—1984.— № 6.— С. 422—428.
2. Гайнетдинова Д.Д., Семенов В.В., Исмагилов М.Ф. и др. // Казанский мед. ж.—2004.— № 4.— С. 263—268.

3. Заичкина С.И., Кондакова Н.В., Розанова О.М. и др. /Биомедицинские технологии: Тр. Межвед. Н.-и. и учеб.-метод. центра биомед. технологий. — М., 2000. — С. 114—121.

4. Ильинских Н.Н., Медведев М.А., Бессуднова С.С., Ильинских И.Н. Мутагенез при различных функциональных состояниях организма. — Томск, 1990.

5. Кравченко И.Э., Фазылов В.Х., Зинкевич О.Д. и др. // Казанский мед. ж.—2004.—№ 3.—С. 168—174.

6. Ляшенко Ю.И. Ангина. —Л., 1985.

7. Мальшев К.В. Генопротекторные свойства ксимедона в комплексном лечении хронического остеомиелита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. —Казань, 2000.

8. Семенов В.В. // Вестн. РАМН. —1995.—№ 1.— С. 41—43.

9. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. —М., 1992.

10. Черешнев Г.В. Апоптоз-регулирующая активность ксимедона: Автореф. дисс. ...д-ра. мед. наук. — Казань, 2002.

11. Ekstratiou A. // J. Antimicrob Chemothe.—2000.— Vol. 45 (Topic T 1). —P. 3—12.

12. Schmid W. // Mutat. Res. —1975.—Vol.31.—P.9—15.

Поступила 09.03.06.

GENOM INSTABILITY IN PATIENTS WITH QUINSY AND ITS CORRECTION BY XYMEDONUM

I.E. Kravchenko, R.G. Zaripova, V.Kh. Fazylov, V.V. Semenov, A.V. Semenov, V.I. Pogorelcev

Summary

The genom condition and the level of micronuclei in erythrocytes and number of aberrations in lymphocytes were studied in 179 patients with quinsy. It was found that during the acute period of disease and during the periods of recovery most of the patients displayed higher level of micronuclei and reconstruction of chromosomes in blood cells comparing with that of healthy people. Addition of an immunomodulator xymedonum to the complex therapy leads to the decrease of number of erythrocytes with micronuclei and lymphocytes with chromosomes aberrations to the level of healthy people and accompanies by the reduction of main symptoms of the disease.