

Как видно из таблицы, включение лизоцима в комплексную терапию вторичных иммунодефицитных состояний привело к достоверному повышению уровня Т-общих лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. Уровень Т- супрессоров оставался на прежних цифрах.

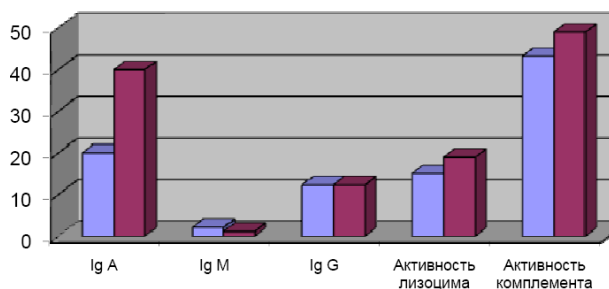


Рис. 2. Показатели гуморального звена иммунитета.

Исследования показателей гуморального иммунитета показали достоверное повышение уровня IgA, IgM, статистически достоверно повышались уровни активности лизоцима и комплемента после проведенного лечения. Ig G оставался на прежнем уровне.

Показатели цитокинов у детей основной группы до и после лечения

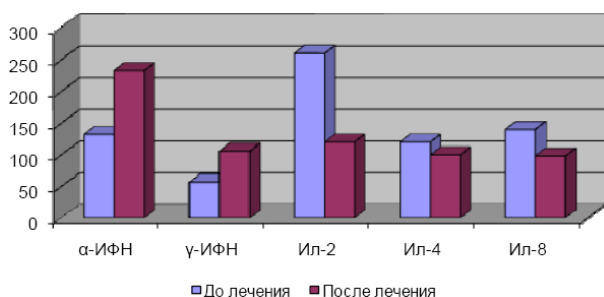


Рис. 3. Показатели цитокинового профиля.

Как видно из рисунка, у детей основной группы после лечения лизоцимом отмечалось статистически достоверное повышение уровня продукции альфа- и гамма- ИФН и тенденция к снижению ИЛ-4, ИЛ-8.

В контрольной группе в показателях продукции альфа-ИФН, гамма-ИФН, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8 достоверной разницы мы также не выявили.

Как видно из таблицы, в контрольной группе достоверной разницы в показателях гуморального иммунитета, в уровнях активности лизоцима и компонентов комплемента мы не выявили.

Таким образом, в результате введения в комплексную терапию иммунодефицитных состояний у лизоцима в новой лекарственной форме получен статистически достоверный клинико-лабораторный эффект. Предложенная методика лечения больных детей с вторичными иммунодефицитами приводила к статистически достоверному уменьшению выраженности токсикоза, длительности пребывания на койке, активации собственной резистентности организма, что позволило сократить длительность антибактериальной терапии и в дальнейшем приводило к снижению заболеваемости.

Новая лекарственная форма лизоцима удобна для использования в педиатрической практике. Побочные действия при использовании лизоцима в свечах не отмечены.

Литература

1. Целкович, Л.С. Влияние окружающей среды на репродуктивное здоровье беременной женщины и новорожденного / Л.С. Целкович, Р.А. Родкина, Р.Б. Целкович // Сборник научных материалов «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – 2000. – Т. 1. – № 1. – С. 234–235.

2. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью / А.Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – 6(3). – С. 5–12.

3. Стрижаков, А.Н. Принципы терапии плацентарной недостаточности для коррекции нарушений ренальной гемодинамики плода / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.О. Демидович // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – 7 (1). – С. 5–11.

4. Онищенко, Г.Г. Влияние факторов внешней среды на здоровье человека / Г.Г. Онищенко // Иммунология. – № 6. – 2006. – С. 14–18.

5. Плотникова, И.А. Токсические эффекты металлов, связанные с нарушением иммунного профиля у детей из районов с повышенной техногенной нагрузкой / И.А. Плотникова, О.П. Ковтун, Л.А. Анохина // Уральский медицинский журнал. – № 7(61). – 2009. – С. 43–48.

6. Цораева, З.А. Вторичная иммунная недостаточность у детей с аллергическими заболеваниями, проживающих в зоне экологического неблагополучия / З.А. Цораева, Т.Б. Касохов, Н.К. Геладзе, Н.К. Кайтазова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI. – № 4. – С. 58–60.

7. Цгоев, Т.Ф. Экологически обусловленное заболевание и механизм его развития. Патогенез экологически обусловленных заболеваний / Т.Ф. Цгоев, З.Т. Базаева // Вестник МАНЭБ. – Том 15. – № 4. – 2010. – С. 123–127.

LYSOZYME APPLICATION IN A NEW MEDICINAL FORM IN COMPLEX TREATING SECONDARY IMMUNODEFICIENCY STATES AT CHILDREN BORN BY MOTHERS WITH GESTOSIS IN THE SECOND HALF OF PREGNANCY, RESIDENTS OF ECOLOGICAL TROUBLE ZONES

T.B. KASOKHOV, I.S. DZGOEVA, V.V. KASOKHOVA

Northern Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz

The article presents the data of complex treating children born by mothers with gestosis in the second half of pregnancy living in the zone of ecological trouble. 62 children with secondary immunodeficiencies were surveyed. The age of children varied from 1 month to 3 years. The offered technique of treating ill children with secondary immunodeficiencies allowed reducing the duration of antibacterial therapy and further on led to decrease of morbidity rate at children of early age.

Key words: immunity, lysozyme, gestosis, children.

УДК 616-006.85

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА В СВЕТЕ ТКАНЕВОЙ ТЕОРИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА (КРАТКИЙ ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.С. ДЗАСОХОВ*

Для построения теории общего канцерогенеза необходимо было выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату.

Ключевые слова: молекулярно-генетическая теория, канцерогенез.

Современная парадигма канцерогенеза в основном базируется на теории молекулярно-генетической теории или молекулярного канцерогенеза. При этом полная и последовательная картина генетических процессов, приводящих клетки к опухолевой трансформации, пока отсутствует. Природа этих изменений, факторы, стимулирующие эти изменения, остаются не ясными [6,9,10].

Согласно теории молекулярного канцерогенеза в основе возникновения любой опухоли лежат необратимые изменения онкогенов ДНК в определенной популяции генов. Суть концепции онкогенов, сформулированная И.Ф. Сейцем в 1990 г., заключается в том, что источник злокачественного роста заключен в геноме нормальной клетки, а импульс, инициирующий канцерогенез, приходит извне. Причиной трансформации, согласно этой теории, является активация посредством химических, физических и биологических факторов собственных генов клетки (протоонкогенов), в обычных условиях контролирующихся дифференцировку, созревание и пролиферацию клеток. Активация протоонкогенов заключается в количественном или качественном изменении их собственной структуры, а затем и структуры кодируемых ими

* Московский областной онкологический диспансер, Московская область, Балашиха г., Карбышева ул., 6

белков. Молекулярно-генетические изменения в этом случае представлены *амплификацией* (умножением количества копий гена), *транслокацией* протоонкогенов (перемещением под мощным промотор гена), *точковыми мутациями*, *реаранжировкой генов*, *инсерцией* в нуклеотидных последовательностях [6].

Однако *молекулярно-генетическая теория* не позволяет раскрыть механизмы контроля клеточной пролиферации и не показывает уровня, на котором осуществляется этот контроль. Для построения теории общего канцерогенеза необходимо было выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату. А.Е. Черезовым было установлено, что искомый патогенетический механизм «общего знаменателя» заключен не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с *тканевым гомеостазом* и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации [6,10].

Известно, что в основе канцерогенеза лежит нарушение контроля пролиферации. *Молекулярно-генетическая теория* объясняет это явление повреждением генома клетки: мутациями в 3-4 онкогенах или необратимыми изменениями генома. Однако прямой связи между нарушениями пролиферации и изменениями генома не прослежено. Дело в том, что контроль клеточной пролиферации осуществляется не только при помощи генома, но и надклеточными механизмами *тканевого гомеостаза*, который регулирует и синхронизирует митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга, что принципиально невозможно на уровне генома одной клетки.

Коренное различие *молекулярно-генетической* и *тканевой теории* канцерогенеза заключается и в том, что согласно *тканевой теории* опухолевая трансформация клетки является обратимым явлением. При условии индукции дифференцировки злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность. *Молекулярно-генетическая теория* постулирует необратимость озлокачествления клетки. Слабым местом теории онкогена является то, что даже очевидные факты нормализации клеток в русле этой теории объясняются фенотипической нормализацией, отвергая возможность полной генетической нормализации, так как иная трактовка опровергала бы основные постулаты теории онкогена.

Тканевая теория канцерогенеза не отвергает теорию онкогена, а интерпретирует ее на другой патогенетической основе. Известно, что ряд свойств злокачественных клеток присущи нормальным клоногенным стволовым клеткам, трансформирующимся в злокачественную опухоль при нарушении тканевого контроля. Это яркий пример того, что свойства самой клетки являются необходимым, но не единственным условием канцерогенеза. Вторым необходимым условием канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза. При этом разрушение тканевого гомеостаза происходит вследствие эмбрионализации («омоложения») клеток, стимулируя неконтролируемый рост стволовых клеток.

Известно, что микроциркуляторное русло в ходе эмбриогенеза возникает первично. Вторично – в процессе канцерогенеза на периферии злокачественной опухоли. Во время внутриутробного развития возникновение микроциркуляции тканей происходит при ретроградном направлении кровотока от плаценты к плоду. Плацента, являясь естественным биологическим барьером, обеспечивающим автономный (на клеточном уровне) рост и развитие плода, в условиях антеградного кровообращения матери. То есть, плацента и кровоток плода обеспечивают автономию его развития, без ущерба для организма матери.

Злокачественная опухоль растет столь же автономно от организма опухоленосителя, но при отсутствии плаценты и при антеградном направлении ее кровотока, что приводит к нарушениям гомеостаза на уровне целого организма. Автономность роста и развития злокачественной опухоли от организма опухоленосителя определяется гидродинамикой микроциркуляции в условиях антеградного кровотока. Нарушения тканевого гомеостаза организма определяются деструкцией гидродинамического звена сосудисто-тканевого обмена на уровне микроциркуляции [3].

Ярким свидетельством справедливости тканевой теории канцерогенеза и возможности управляемой дифференцировки злокачественной ткани вплоть до исчезновения признаков злокачественности являются разработанные С.В. Дзасоховым (1997) методы лечения солидных злокачественных опухолей. Существо разработанных им методик состоит в хирургическом изменении антеградного направления кровотока опухоли на ретроградный,

что приводит к изменению направления микроциркуляции в тканях, которое было названо сосудистым реверсом. Как показали эти исследования, при увеличении интенсивности тканевой фильтрации в 10 раз происходит трансформация злокачественной опухоли в костную ткань, а при ее увеличении в 20 раз – опухоль рассасывается [3].

Еще одним уровнем регуляции тканевого гомеостаза и процесса дифференцировки клеток является тип клеточного дыхания и особенности энергетического обмена клеток. Первичной причиной рака по Warburg является замещение дыхания кислородом в нормальных клетках на ферментацию глюкозы. Показано, что интенсивность гликолиза нарастает по мере омоложения клеточного состава опухоли (дифференцировки), что аналогично смене типа дыхания по мере развития (дифференцировки) клеток и тканей эмбриона. Смена типа дыхания является одним из важнейших патогенетических механизмов канцерогенеза.

Известно, что у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, хроническая тканевая гипоксия развивается вследствие воздействия опухоли и продуктов ее жизнедеятельности на организм пациента и усугубляется острой тканевой гипоксией из-за токсического действия химиопрепаратов на здоровые ткани [1,2,4,5,7,8].

В ходе канцерогенеза происходит прогрессивное снижение pO_2 в опухолевой ткани: от относительно невысокого уровня гипоксии на периферии опухоли и вплоть до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где pO_2 было нулевым [1,3,4,7,17,18,19]. При этом практически во всех тканях организма в значительном объеме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что изменяет гомеостаз и способствует к снижению окислительно-восстановительного потенциала в этих тканях. По мере прогрессирования опухолевого процесса снижение pO_2 в тканях нарастает за счет того, что опухоль и продукты ее жизнедеятельности разобщают процессы окислительного фосфорилирования, а также за счет того, что опухоль изолирует себя от организма как макроциркуляторном, так и на микроциркуляторном уровне [1,5,8,11,12,16].

Кроме того, происходит выраженное увеличение *антиокислительной активности* (АОА) опухолевой ткани, прямо пропорциональное массе злокачественной опухоли. АОА – это способность биологического субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные процессы. Свободные радикалы в тканях организма возникают как в ходе различных ферментативных реакций, так и в ходе непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Наиболее вероятный субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении – это липиды, отсюда возник термин *перекисное окисление липидов* (ПОЛ) [5,9].

Продукты ПОЛ тормозят деление клеток и расщепляют поврежденные клетки и клеточные структуры, в том числе клетки и клеточные структуры злокачественных опухолей. В ткани злокачественной опухоли уровень окислительных свободнорадикальных реакций крайне низкий. Из этого можно сделать вывод о том, что перекисные свободные радикалы являются репрессорами клеточного деления. Доказано, что опухолевая ткань имеет мощную антиоксидантную систему (фосфолипиды, холестерин, токоферолы), которая блокирует действие репрессоров клеточного деления. При этом АОА опухолевой ткани больше АОА здоровых клеток, и при тканевой гипоксии наличие гипероксической среды в цитоплазме здоровых клеток, прилежащих к опухолевой ткани, оказывает повреждающее воздействие на здоровые клетки, тогда как клетки опухоли успешно подавляют свободнорадикальные процессы [5,13].

Таким образом, гипоксия является необходимым условием для возникновения, существования, роста опухолевой ткани и диссеминации опухоли в организме.

Цитостатики после введения в организм инициируют стадийные изменения антиокислительной активности липидов опухоли и липидов здоровых тканей, что приводит к снижению антиокислительной активности липидов. При этом выраженность противоопухолевого эффекта цитостатика прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов опухоли, а выраженность токсического воздействия химиотерапевтического лечения на организм больного прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов здоровых тканей [5,14].

Таким образом, снижение АОА липидов опухоли приводит, с одной стороны, к торможению, вплоть до блокирования, деления опухолевых клеток (цитостатический эффект). С другой

стороны, снижение АОА здоровых тканей способствует кратковременному ускорению свободнорадикальных окислительных реакций и увеличению расхода кислорода в тканях. В результате угнетения АОА липидов здоровых тканей возникает возрастающий дефицит кислорода, что в условиях артериальной гипоксемии приводит к прогрессирующему нарастанию тканевой гипоксии у пациента, получающего противоопухолевое лечение, и усугубляет токсический эффект действия цитостатической терапии [15].

Заключение:

1. Современные представления о канцерогенезе базируются на взаимосвязи молекулярно-генетической теории и теории тканевого канцерогенеза.

2. Механизмы тканевого канцерогенеза являются тем «общим знаменателем», который определяет согласованную, синергичную и однонаправленную клиническую картину развития злокачественного процесса на основе дедифференцировки клеток.

3. Тканевая гипоксия является не только одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессирования злокачественной опухоли, но и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.

4. Вторичная микроциркуляция, изменения антиоксидательной активности, смена типа дыхания злокачественной клетки и ткани – обеспечивают принципиально необходимые для канцерогенеза условия: изоляцию опухоли от организма опухоленосителя и тканевую гипоксию.

5. Увеличение интенсивности тканевой фильтрации и оксигенация ткани являются теми целями, достижение которых позволит восстанавливать тканевую гомеостаз и приведет к управляемой дифференцировке злокачественных клеток, следовательно, к противоопухолевому эффекту.

Литература

1. Баглей, Е.А. Антиоксиданты и свободные радикалы липидов при опухолевом процессе / Е.А. Баглей, Е.П. Сидорик // Вопросы онкологии. – 1970. – т.16. – №10. – С. 95–107.
2. Горбачевич, Л.И. О внутриартериальном применении растворов перекиси водорода в эксперименте и клинике / Н.Н. Горбачевич, Н.Н. Тимофеев // Вестник хирургии им. Грекова. – 1972. – т.108. – №2. – С.119–123.
3. Дзасохов, С.В. К обоснованию способа реверсивного кровотока / С.В. Дзасохов, А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 1997. – Т. IV. – № 3. – С. 109–110.
4. Ефуни, С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С.Н. Ефуни // М.: Медицина, 1986.
5. Лебедева, В.А. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии / В.А. Лебедева // Дисс. канд. мед. наук, Новосибирск. – 2002.
6. Черезов, А.Е. Общая теория рака. Тканевый подход / А.Е. Черезов // Издательство МГУ, 1997.
7. Inhibition of tumor lactate oxidation: consequences for the tumor microenvironment / M. Busk [et al.] // Radiother Oncol. 2011; 99: 404–11.
8. Griffin, J.L. Metabolic profiles of cancer cells / J.L. Griffin, J.P. Shockcor // Nat Rev Cancer. 2004 Jul; 4 (7): 551–61.
9. Horiuchi, A. Hypoxia-induced changes in the expression of VEGF, HIF-1 alpha and cell cycle-related molecules in ovarian cancer cells / A. Horiuchi, T. Imai, M. Shimizu, K. Oka, C. Wang, T. Nikaido, I. Konishi // Anticancer Res. – 2002 Sep-Oct; 22(5):2697–702.
10. Mattern, J. Spontaneous apoptosis in ovarian cancer: an unfavorable prognostic factor / J. Mattern, G. Stammer, R. Koomagi, D. Wallwiener, M. Kaufmann, M. Volm // Int J Oncol. – 1998 Feb; 12(2):351–4.
11. Mueller-Klieser, W. Assessment of tumor energy and oxygenation status by bioluminescence, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and cryospectrophotometry / W. Mueller-Klieser, C. Schaefer, S. Walenta, E.K. Rofstad, B.M. Fenton, R.M. Sutherland // Cancer Res. 1990 Mar 15; 50(6):1681–5.
12. Mujic, H. Hypoxic activation of the unfolded protein response (UPR) induces expression of the metastasis-associated gene LAMP3 / H. Mujic, T. Rzymiski, K.M. Rouschop, M. Koritzinsky, M. Milani, A.L. Harris, B.G. Wouters // Radiother Oncol. – 2009 Sep; 92(3):450–9. Epub 2009 Aug 31.

13. Owen, M.R. Mathematical modelling of the use of macrophages as vehicles for drug delivery to hypoxic tumour sites / M.R. Owen, H.M. Byrne, C.E. Lewis // J Theor Biol. 2004 Feb 21; 226(4):377–91.

14. Petre, P.M. Hyperbaric oxygen as a chemotherapy adjuvant in the treatment of metastatic lung tumors in a rat model / P.M. Petre, F.A. Jr. Baciewicz // J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Jan; 125 (1):85–95.

15. Poptani, H. Cyclophosphamide treatment modifies tumor oxygenation and glycolytic rates of RIF-1 tumors: 13C magnetic resonance spectroscopy, Eppendorf electrode, and redox scanning / H. Poptani, N. Bansal, W.T. Jenkins, D. Blessington, A. Mancuso, D.S. Nelson, M. Feldman, E.J. Delikatny, B. Chance, J.D. Glickson // Cancer Res. 2003 Dec 15; 63 (24):8813–20.

16. Raab, S.S. Cytologic-histologic correlation / S.S. Raab, D.M. Grzybicki // Cancer Cytopathol. 2011; 119: 293–309.

17. Xu, L. Hypoxia-induced elevation in interleukin-8 expression by human ovarian carcinoma cells / L. Xu, K. Xie, N. Mukaida, K. Matsushima, I.J. Fidler // Cancer Res. 1999 Nov 15; 59 (22):5822–9.

18. Yang, Z.F. The potential role of hypoxia inducible factor 1-alpha in tumor progression after hypoxia and chemotherapy in hepatocellular carcinoma / Z.F. Yang, R.T. Poon, J. To, D.W. Ho, S.T. Fan // Cancer Res. 2004 Aug 1; 64(15):5496–503.

19. Yetkin, F.Z. Hypoxia imaging in brain tumors / F.Z. Yetkin, D. Mendelsohn // Neuroimaging Clin N Am. 2002 Nov; 12 (4):537–52.

PATHOGENIC ASPECTS OF TUMOR GROWTH IN THE LIGHT OF TISSUE THEORY OF CARCINOGENESIS (BRIEF LITERARY REVIEW)

A.S. DZASOKHOV

Moscow Regional Oncologic Dispensary

For creating the theory of general carcinogenesis it was necessary to determine a general pathogenetic mechanism unifying the activity of various oncogenes and grading the effects of various stimulating factors and leading to a single ultimate result.

Key words: molecular-genetic theory, carcinogenesis.

УДК 616.65-002

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТАВЛЯЮЩИХ КОПУЛЯТИВНОГО ЦИКЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

А.Т. ТЕРЁШИН, И.Б. СОСНОВСКИЙ, В.И. БЫЛИМ*

Под наблюдением находилось 180 больных хроническим простатитом в возрасте от 22 до 45 лет (средний возраст 34,5±2,5 лет) с жалобами на эректильную дисфункцию от 6 мес до 7 лет (в среднем 3,9±0,8 года). Разработанная нами дискретная оценка составляющих копулятивного цикла показала, что функциональная активность нейроморальной, психической, эрекционной и эякуляторной составляющих копулятивного цикла у больных ХП с ЭД снижены в 2 раза по сравнению с нормативными данными.

Ключевые слова: хронический простатит, эректильная дисфункция.

Принятый в современной сексопатологии метод структурного анализа половых расстройств основывается на функциональном состоянии составляющих копулятивного цикла с учётом состояния гормонального обеспечения, элементарных нервных регуляций, уrogenитального обеспечения не в их противопоставлении, а в интегральном взаимодействии [7].

В диагностике сексологических расстройств выделяются стержневой и сопутствующие поражения составляющих копулятивного цикла, которые требуют различного терапевтического подхода. Однако, клиническая сексология выработала критерии оценки составляющих копулятивного цикла, не разработав дискретную оценку клинико-физиологических феноменов, обеспечивающих выполнение свойственных им функций в процессе копулятивного цикла. Представление дискретной оценки клинико-функциональной сохранности составляющих поможет квалифицировать сексопатологические синдромы по степени компенсации, течению (лёгкой, средней, тяжёлой степени), прогнозу с целью выработки адекватных терапевтических мероприятий.

* ФГУ «Пятигорский ГНИИК ФМБА России», Россия, 357501, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Кирова, 30