

– у 5 (55%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови от 2000 – 12000, что соответствует недостаточность лютеиновой фазы;

– у 3 (33%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови от 16000 – 70000, соответствует нормальному менструальному циклу;

– 1 (11%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови более 80000 – субклинический выкидыш.

Во второй группе, состоящей из 14 женщин с диагнозом: вторичное бесплодие выявлено:

– 8 (57%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови 2000 – 12000, что соответствует недостаточность лютеиновой фазы;

– 2 (14,3%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови от 16000 – 70000, соответствует нормальному менструальному циклу;

– 3 (21,4%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови более 80000 – субклинический выкидыш;

– 1 (7%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови менее 500 – кровянистые выделения при гиперплазии эндометрия.

В третьей группе из 7 женщин с диагнозом: перивыночное невынашивание беременности выявлено:

– 5 (72%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови 2000 – 12000 – недостаточность лютеиновой фазы;

– 1 (14%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови от 16000 – 70000 – нормальный менструальный цикл;

– 1 (14%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови более 80000 – субклинический выкидыш.

Итого из общего числа обследованных на первом месте – недостаточность лютеиновой фазы (18 женщин), что составляет 60% от общего количества;

На втором месте – нормальный менструальный цикл (6 женщин), что составляет 20%;

Третье место – субклинические выкидыши (5 женщин), что составляет 16,7%;

У одной пациентки кровотечение не связанное с менструацией 3,3%.

В контрольной группе из 10 женщин:

– 7 (70%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови от 16000 – 70000 – нормальный менструальный цикл;

– 3 (30%) женщин количество α_2 МГФ в менструальной крови 2000 – 12000 – недостаточность лютеиновой фазы.

Заключение. По результатам данного исследования можно судить о том, что одной из причин невынашивания беременности, бесплодия первичного и вторичного, является нарушение в менструальном цикле циклической структурной перестройки железистого и стромального компонентов эндометрия матки, которые осуществляются за счет гормональной и ауто- или паракринной регуляции. Секретция белка α_2 МГФ эпителиоцитами маточных желез в менструальной крови, характеризует морфофункциональное состояние эндометрия для возможной имплантации бластоцисты в эндометрий матки и местные иммуоинертные условия для продвижения сперматозоидов во время полового акта.

Метод определения белка α_2 МГФ в менструальной крови женщин с бесплодием и невынашиванием беременности может быть включен в план скринингового обследования для проведения подготовки и в плане ВРТ (ЭКО и ПЭ).

Литература

1. Назарова А.О. Плацентарные белки, показатели перекисного окисления липидов и макрофагов перитонеальной жидкости у женщин с нормальной репродуктивной функцией и бесплодием в супружеской паре: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново, 1998. 21 с.
2. Радзинский В.Е., Миланова А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. 2004. С. 35.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. 2002. С. 33.
4. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. 2007. С. 25.
5. Татаринов Ю.С., Посисеева Л.В., Петрунин Д.Д. Специфический альфа₂-микроглобулин (гликоделин) репродуктивной системы человека. 1998. С. 98.
6. Lucas D. Klentzeris // Проблемы репродукции. 1999. № 2.

ESTIMATING THE SECRETORY FUNCTION OF ENDOMETRIUM AT INFERTILITY

E.A. OVCHARUK, K.A. KHADARTSEVA

Tula State University, Medical Institute, Chair of Obstetrics and Gynecology

One of the causes of infertility and pregnancy loss is a violation of the secretory transformation of its assessment determined endometriya. For her assessment determine protein α_2 МГФ.

Key words: secretory transformation, of endometrial protein α_2 МГФ.

УДК 616.34

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЦЕЛИАКИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.В. ВОХМЯНИНА*

Исследовался уровень свободного карнитина и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии у пациентов с впервые выявленной целиакией и у больных целиакией, находящихся на лечении. Выявлено понижение этих показателей в обеих группах больных по сравнению с контрольной группой. Показана возможность использования этих неспецифических маркеров для оптимизации и повышения эффективности проводимого лечения

Ключевые слова: свободный карнитин, ацилкарнитины, неспецифический маркер, целиакия.

Целиакия (глютенчувствительная энтеропатия) – заболевание с мультифакторным генезом, который определяет развитие целиакии при взаимодействии как генетических, так и внешних средовых факторов. Основным внешним фактором целиакии является глютен (клейковина злаковых культур), употребление которого приводит к стойкой его непереносимости с развитием обратимой атрофической энтеропатии. Тяжелое прогрессирующее течение, приводящее, как правило, к инвалидизации больного, а также высокая распространенность целиакии (в среднем по Европе частота 1:200) объясняют пристальное внимание к этому заболеванию.

В настоящее время, помимо диагностических проблем, активно изучаются неспецифические маркеры, которые позволяют оптимизировать лечение глютенной энтеропатии и повысить его эффективность. Именно поэтому неспецифическим маркерам уделяется много внимания, они постоянно изучаются и их перечень регулярно обновляется. Среди проводимых зарубежных исследований по изучению неспецифических маркеров целиакии выделяются работы, направленные на связь пониженного уровня свободного карнитина и ацилкарнитинов с физическим состоянием больных. Значение этих работ объясняется многочисленными исследованиями, благодаря которым были определены функции и раскрыты возможности карнитина. В настоящее время установлена основополагающая роль карнитина в β -окислении жирных кислот с его интегральным воздействием на энергетические процессы в организме человека. Помимо этого, известно о влиянии карнитина на химический состав миелиновой оболочки для проведения нервных импульсов, ингибирование клеточного апоптоза, достижение оптимального липидного состава мембран клетки, стимуляцию иммунного ответа и снижение активности воспалительных цитокинов, процессы старения, регулирование массы тела и др. [1,6,9,10,15,16].

В связи с масштабностью воздействия карнитина на организм человека, нормализация уровня при его недостатке имеет большое практическое значение для клинического применения. Сегодня разработан терапевтический эффект для карнитина и его эфиров, которые в настоящее время являются коммерчески доступными. БАДы на основе карнитина и его эфиров получили широкое признание и активно применяются в комплексном лечении больных с различной патологией.

Представленные в зарубежной литературе многочисленные исследования, в которых проводится изучение причин понижения карнитина у больных целиакией, показали, что совокупность нарушений в процессах ассимиляции, всасывания, состоянии

* Государственное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044, Санкт-Петербург, ул.Тобольская д.5, телефон: 8-812-294-70-03, факс: 8-812-294-70-01, E-mail spbnat@yandex.ru.

Таблица 1

Концентрации (M±SD)* свободного карнитина и карнитиновых эфиров в крови у больных с впервые выявленной целиакией и находящихся на лечении (мкмоль/л)

№ п/п	Принятое обозначение карнитина и ацилкарнитинов	Полное название карнитина ацилкарнитинов	Больные с впервые выявленной целиакией (n=12)	Больные, находящиеся на лечении (n=30)	Контрольная группа (n=35)
1	C0	Свободный карнитин	21,344±0,945	28,432±1,254	33,126±2,084
2	C2	Ацетилкарнитин	4,115±0,185	5,821±0,253	12,238±0,442
3	C3	Пропионилкарнитин	0,743±0,042	1,242±0,072	0,826±0,043
4	C4	Бутирилкарнитин	0,132±0,009	0,171±0,012	0,215±0,012
5	C5	Изовалерилкарнитин	0,102±0,009	0,124±0,011	0,148±0,011
6	C5:1	Тигликарнитин	0,024±0,001	0,035±0,002	0,044±0,004
7	C6	Гексаноилкарнитин	0,042±0,002	0,072±0,005	0,096±0,007
8	C8	Октаноилкарнитин	0,052±0,004	0,102±0,007	0,136±0,012
9	C8:1	Октоноилкарнитин	0,039±0,003	0,061±0,005	0,085±0,009
10	C10	Деканоилкарнитин	0,051±0,004	0,101±0,008	0,135±0,009
11	C10:1	Деценоилкарнитин	0,084±0,007	0,095±0,007	0,112±0,009
12	C12	Додеканоилкарнитин (Лауроил)	0,044±0,003	0,052±0,003	0,064±0,005
13	C12:1	Додэценоилкарнитин	0,034±0,002	0,061±0,004	0,074±0,006
14	C14	Миристоилкарнитин (Тетрадеаноил)	0,078±0,005	0,087±0,005	0,092±0,004
15	C14OH	3-гидроксимристоилкарнитин	0,008±0,001	0,001±0,0001	0,005±0,001
16	C14:1	Миристолеилкарнитин (Тетрадеценоил)	0,035±0,003	0,043±0,003	0,052±0,005
17	C16	Пальмитоилкарнитин	0,762±0,047	0,811±0,05	0,883±0,047
18	C16OH	3-гидроксипальмитоилкарнитин	0,014±0,001	0,013±0,0006	0,011±0,001
19	C16:1	Гексадеценоилкарнитин	0,057±0,005	0,092±0,007	0,045±0,003
20	C16:1-OH	3-гидроксипальмитолеилкарнитин	0,042±0,003	0,051±0,004	0,059±0,004
21	C18	Октадеаноилкарнитин (Стеароил)	0,511±0,027	0,550±0,029	0,563±0,003
22	C18OH	3-гидроксо-октадеаноилкарнитин (3-ОН-стеароил)	0,006±0,001	0,007±0,0009	0,009±0,001
23	C18:1	Октадеценоилкарнитин (Олеил)	0,760±0,031	0,872±0,044	0,962±0,045
24	C18:1OH	3-гидроксо-октадеценоилкарнитин (3-ОН-олеил)	0,013±0,002	0,0163±0,002	0,016±0,020

Примечание: *M – выборочное среднее, *SD – ошибка среднего; p=0,05

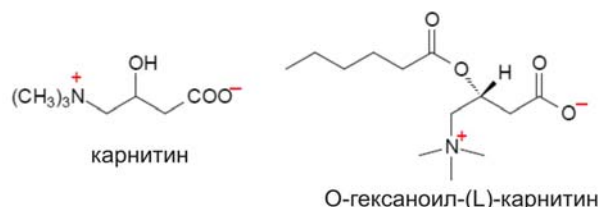


Рис.1 Структурная формула карнитина и его О-ацильных эфиров (ацилкарнитинов) [17].

Известно, что карнитин также может синтезироваться эндогенно, для чего необходимы две незаменимые аминокислоты лизин и метионин, витамин С, витамины В₃, В₆ и В₁₂, фолиевая кислота и железо [13,17].

В настоящее время накоплен огромный фактический материал, определивший значение карнитина для организма человека, где особое место занимает его участие в метаболизме жирных кислот.



Рис.2. Схематичное изображение митохондриального метаболизма жирных кислот.

Метаболизм длинноцепочечных жирных кислот, происходит в митохондриальном матриксе, однако, митохондриальные мембраны (внешняя и внутренняя) являются непроницаемыми для жирных кислот. Карнитин, связывая жирные кислоты, обес-

ферментативных и транспортных систем тонкого кишечника, характерных для глютенной энтеропатии, определяют его понижение [4,5,12]. Проводимый анализ характера изменений свободного карнитина и его эфиров у больных глютенной энтеропатией, обозначил необходимость нормализации уровня карнитина, особенно для больных целиакией с анорексией, энцефалопатией, неврологическими нарушениями, повышенной утомляемостью, кардиомиопатией, мышечными атрофией и дистрофией. Результаты проведенных исследований вместе с появившейся возможностью использования карнитина в комплексном лечении для улучшения качества жизни больных, определили его как важный неспецифический маркер глютенной энтеропатии.

Отсутствие в отечественной литературе работ, посвященных карнитину, как важному неспецифическому маркеру целиакии, определили актуальность и необходимость выполнения данной работы.

Цель исследования – провести определение уровня свободного карнитина, ацилкарнитинов у пациентов с впервые выявленной целиакией и у больных целиакией, находящихся на безглютеновой диете в течение года. Выявить характер изменений уровня свободного карнитина, ацилкарнитинов в обеих группах больных целиакией по сравнению с контрольной группой. Показать необходимость определения уровня свободного карнитина, ацилкарнитинов для оптимизации и повышения эффективности лечения глютенчувствительной энтеропатии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 12 пациентов с впервые выявленной целиакией, 30 пациентов, с установленным диагнозом «целиакия», находящихся в течение года на безглютеновой диете (возраст 30±12 лет) и 35 пациентов контрольной группы той же возрастной категории, у которых определялся уровень свободного карнитина и ацилкарнитинов. Диагноз «целиакия» всем больным пациентам был выставлен на основании результатов сувороточных маркеров (антиглиадиновые, эндомизийные, тканевые транслутаминовые антитела), генетических маркеров и гистологических данных.

Использовались образцы капиллярной крови, нанесенных на специальные тест-бланки (Германия, Ватман 903®). Анализ проводили на tandemном масс-спектрометре фирмы «Вотерс», США и наборе реактивов Необейз, без дериватизации (Дельфия, Турку, Финляндия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием функции непарного двухвыборочного t-теста Стьюдента из пакета статистического анализа программы Excel 2007. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты (табл. 1) достоверно показали снижение концентраций свободного карнитина и его эфиров у больных с острой целиакией (p<0,001) и у пациентов, с установленным диагнозом, находящихся на строгой безглютеновой диете в течение года, по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Нужно отметить, что полученные результаты у больных с острой целиакией отражали наиболее выраженное понижение уровня карнитина и его эфиров по сравнению с контрольной группой (в среднем на 25-38% при p<0,001). Что касается другой группы больных целиакией, то несмотря на проводимое лечение, уровень карнитина и его эфиров у этих пациентов по-прежнему отличался от данных, полученных в контрольной группе и составил в среднем 90% (p<0,05) от уровня в контрольной группе.

L-Карнитин известен с начала двадцатого столетия (В.С.Гулевич и Р.Кримберг, 1905 год). Позже детальные исследования привели к определению его химической структуры (CH₃)₃N⁺-CH₂-CH(OH)-CH₂-COO⁻ (Tomita M., Sendju Y., 1927). В настоящее время установлено, что карнитин может присутствовать как в свободном виде, так и в форме О-ацильных эфиров, которые образуются за счет эстерификации его гидроксильной группы (рис.1). Изучение изомеров карнитина, представленных L- и D-формами, показало, что только L-карнитин является биологически активной формой. Важную роль для организма человека играет экзогенный карнитин, который поступает в организм с пищевыми продуктами и покрывает две трети ежедневной потребности человека в карнитине. Основным источником экзогенного карнитина являются рыба и мясо, и в меньшей степени молочные продукты.

печивает транспорт жирных кислот в митохондриальный матрикс в виде О-ацильных эфиров, или ацилкарнитинов, которые проходят внешнюю мембрану митохондрии. После чего длинноцепочечные ацилкарнитины преобразуются в соответствующие ацил-коэнзимы (ацил-КоА), имеющие доступ в матрикс митохондрии, где и подвергаются β -окислению. Высвобожденный карнитин может быть перенесен из митохондрии в цитозоль или преобразован в ацилкарнителины с выделением коэнзимаА-КоА (рис.2).

Таким образом, карнитин в митохондриальном матриксе действует как буфер для свободного коэнзимаА, и уровень карнителина отражает уровень КоА. Буферная функция L-карнителина гарантированно поддерживает нужную концентрацию КоА, что позволяет КоА, как важнейшему кофактору ацетилирования, участвовать в метаболизме белков, жиров и углеводов. L-карнитин может также выступать в роли промежуточного депо для ацетильных групп, накапливая избыточные токсичные ацетильные остатки, которые он принимает от ацетил-КоА.

Нельзя не отметить участие карнителина в пероксисомном β -окислении очень длинноцепочечных жирных кислот ($C>22$), где он выполняет транспортную функцию, определяющую перенос продуктов пероксисомного β -окисления к митохондриям. В процессе пероксисомного β -окисления образуются как среднецепочечные ($C12$), так и короткоцепочечные жирные кислоты ($C3$), которые переводятся в соответствующие ацилкарнителины для транспорта и прохождения в митохондрию с целью их полного окисления. В митохондрию доставленные ацилкарнителины преобразуются в соответствующие эфиры коэнзимаА, при этом короткоцепочечные ацилкоэнзимы поступают в цикл Кребса и участвуют в кетогенезе, а длинноцепочечные эфиры коэнзимаА подвергаются дальнейшему β -окислению [11].

Перечисленные выше функции карнителина определяют значение его дефицита для формирования патологических нарушений в организме человека. В зависимости от тяжести патологических нарушений, дефицит карнителина подразделяется на первичный и вторичный. Первичный дефицит, является результатом наследственных метаболических нарушений. Вторичный дефицит может быть обусловлен, такими причинами, как недоедание, синдром мальабсорбции, ингибирование или снижение функции ОСТN2 (нейтральный органический катионный транспортер), определенными физиологическими состояниями (беременность, кормление грудью, гемодиализ, сепсис, ожоги) и др. [8].

У больных целиакией распространенной причиной вторичного дефицита карнителина и его эфиров является синдром мальабсорбции. К синдрому мальабсорбции ведут характерные для целиакии деструктивные изменения и воспалительные процессы в слизистой тонкой кишки, нарушающие ее реабсорбционную способность, которая становится причиной одного из наиболее распространенного для глютеновой энтеропатии дефицита витаминов В₆ и В₁₂, фолиевой кислоты и железа, что уменьшает эндогенные запасы карнителина и приводит к одному из частых клинических симптомов у больных, как утомляемость [12]. Кроме синдрома мальабсорбции, для больных целиакией характерно снижение ферментативных функций эпителиальных клеток тонкого кишечника, что отражается на работе ферментов, вовлеченных в карнителиновый цитозольный биосинтез, таких, как: триметиллизин гидроксилаза ТМЛ (КФ 1.14.11.8), гидрокситриметиллизин альдолаза НТМЛ (КФ 4.1.2.), триметиламинобутиральдегид дегидрогеназа ТМАВА (КФ 1.2.1.47), снижение активности которых также становится причиной вторичного дефицита карнителина [14,18]. Кроме этого, у больных целиакией было выявлено снижение активности высокоаффинного транспортера для карнителина ОСТN2, локализованного в щеточной кайме тонкой кишки, что также вносит свой вклад в уменьшение уровня карнителина [2,13,14]. Необходимо отметить, что изменения в качественном и количественном составе жирных кислот, липопротеидов, обусловленные их низкой реабсорбцией в тонком кишечнике при целиакии, также влияют на синтез карнителина и его производных [3,7].

Проведенные исследования по количественному определению карнителина (C0) у больных с впервые выявленной целиакией показали выраженное его снижение и подтвердили характерный для глютеновой энтеропатии вторичный дефицит карнителина (рис.3). Что касается эфиров карнителина, то в целом профиль ацилкарнителинов у больных с острой целиакией также отличается от контрольной группы, но менее выражен. Это по всей вероятности связано с имеющимся синдромом мальабсорбции, который

приводит к нарушениям в метаболизме жирных кислот и отражается на процессах ацетилирования. Кроме этого, известно, что у больных целиакией нарушен также метаболизм липопротеидов, всасывание триглицеридов, что дополняет множественность различных нарушений в липидном обмене и вносит свой вклад в синтез жирных кислот и процессы ацетилирования.

Что касается другой группы больных пациентов, находящихся на лечении, то не полное восстановление карнителина (рис.3) и ацилкарнителинов у этих пациентов позволяет сделать вывод о недостаточности безглютеновой диеты для нормализации имеющихся нарушений в гомеостазе карнителина. Неоднородность полученных показателей по эфирам карнителина в этой группе пациентов позволяет судить о разной степени нарушений в метаболизме жирных кислот. Полученные результаты в группе больных целиакией, находящихся в течение года на лечении, позволяют сделать вывод о необходимости назначения комплексного лечения с включением карнителина для полного и более быстрого восстановления нарушений в обмене карнителина и минимизации формирующихся осложнений, связанных с его дефицитом.

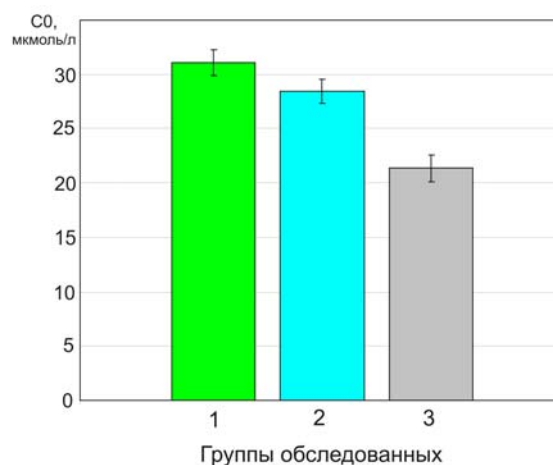


Рис.3. Средняя концентрация карнителина в обследованных группах. 1 – контрольная группа; 2 – больные, находящиеся на лечении; 3 – больные с острой целиакией. C0 – карнитин.

Выводы.

1. Выраженное снижение у больных с острой целиакией дает основание отнести карнитин к неспецифическим маркерам целиакии, позволяющим судить о тяжести нарушений метаболических процессов.
2. Результаты проведенного обследования пациентов с установленным диагнозом «целиакия», находящихся на безглютеновой диете, подтвердили недостаточность диетотерапии для восстановления концентрации карнителина.

Литература

1. Acetyl-L-carnitine improves brain function / S. Kobayashi [et al.]. // *Geriatr Gerontol Int.* 2010. Vol. 10. P. 99–106.
2. Ann, N.Y. Carnitine deficiency disorders in children / N.Y. Ann // *Acad Sci.* 2004. Vol. 1033. P. 42–51.
3. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet / G.Y. Kwon [et al.] // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119, № 9. P. 786–790.
4. Curione M, Danese C, Viola F, Di Bona S, Anastasia A, Cugini P, Barbato M. Carnitine deficiency in patients with coeliac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Aug;15(4): P. 279–83.
5. Ebru Karakoca. Encephalopathy due to carnitine deficiency in an adult patient with gluten enteropathy / Ebru Karakoca at all. // *J.Clinical neurology and neurosurgery.* 2007. Vol. 108. P. 7694–79.
6. Effect of long-term feeding with acetyl-L-carnitine on the age-related changes in rat brain lipid composition: a study by 31P NMR spectroscopy / M.E. Aureli [et al.]. // *Neurochem. Res.* 2000. Vol. 25(3). P. 395–399.
7. Enterocyte fatty acid uptake and intestinal fatty acid-binding protein / P. Tso [et al.] // *Biochem Soc Trans.* 2004. №32. P. 75–78.

8. Erasmus, M.C. CARNITINE Molecule. / M.C. Erasmus // webpage. 2003, Sept.

9. Jones, L.L. Acylcarnitines: role in brain / L.L. Jones, D.A. McDonald, P.R. Borum // Prog. Lipid Res. 2010. Vol. 49. P. 61–75.

10. Karlic, H. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? / H. Karlic, A. Lohninger // Nutrition. 2004. Vol. 20. P. 709–715.

11. Kerner, J. Fatty acid import into mitochondria / J. Kerner, C. Hoppel // Biochim. Biophys. Acta. 2000. Vol. 1486. P. 1–17.

12. L-carnitine in the treatment of fatigue in adult celiac disease patients. A pilot study. / C.Ciacci [et al] // Dig Liver.Dis. 2007. Vol. 9. P. 17.

13. Laurence Vernez. Analysis of carnitine and acylcarnitines in biological fluids and application to a clinical study. Genf. 2005. 151 p.

14. Plasma carnitine ester profile in adult celiac disease patients maintained on long-term gluten free diet / J. Bene[et al] // World J Gastroenterol. 2005. Vol.11(42). P. 6671–6675.

15. Release of ischemia in paced rat Langendorff hearts by supply of L-carnitine: role of endogenous long-chain acylcarnitine / W.C. Hülsmann [et al.] // Mol Cell Biochem. 1996. Vol. 156(1). P. 87–91.

16. Sim, K.G. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid betaoxidation disorders / K.G. Sim, J. Hammond, B. Wilcken // Clin. Chim. Acta. 2002. Vol. 323. P. 37–58.

17. Steiber, A. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective / A. Steiber, J. Kerner, C.L. Hoppel // Molecular Aspects Med. 2004. Vol. 25. P. 455–473.

18. Vaz, F.M. Carnitine biosynthesis in mammals / F.M. Vaz, J.A. Ronald // Biochem. J. 2002. Vol. 361. P. 417–429.

THE POSSIBILITY OF USING NON-SPECIFIC MARKERS OF CELIAC DISEASE FOR OPTIMIZATION AND TREATMENT EFFICIENCY

N.V. VOKHMYANINA

St. Petersburg Diagnostic Medical Genetic Centre

The level of a free quarantine and acylcarnitines by the method of tandem mass spectrometry at patients with primarily revealed disease and at celiac patients being treated was studied. Decrease of these indices in both groups of patients in comparison with control group was revealed. The possibility using of these non-specific markers for optimization and increase of treatment efficiency is shown.

Key words: free quarantine, acylcarnitines, non-specific marker, celiac disease.

УДК 613.495:615.849.19

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЧРЕСКОЖНОГО ЛАЗЕРОФЕРЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МЕДИЦИНЕ И КОСМЕТОЛОГИИ

С.В.МОСКВИН*, Е.Г.ЗАРУБИНА**, Н.А.ЛЫСОВ**, Е.В.АНТИПОВ**

В медицине и косметологии известна методика лазерофереза биологически активных веществ, но отсутствие понимания механизмов проникновения вещества через верхние слои кожи под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) не позволяет более широко применять метод и обосновывать оптимальные параметры методики. Целью работы является объяснение биологических и биофизических процессов происходящих при реализации лазерофереза. Методами системного анализа было показано, что проникновение вещества в кожу происходит через потовые и сальные железы, а также волосяные фолликулы посредством трансцитоза

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, лазероферез, гиалуроновая кислота, механизмы действия.

Известно, что методы комбинированной и сочетанной физиотерапии позволяют существенно повысить эффективность лечения. Основные принципы такой методологии были сформулированы в 80 годы прошлого века [21] и базируются в основном на клиническом опыте, а теоретическое обоснование зачастую отстает от практики [23].

Одной из наиболее известных и эффективных методик сочетанного применения различных лечебных факторов является чрескожный лазероферез лекарственных препаратов и биологически активных веществ [1,8]. Метод успешно применяется в

комплексном лечении больных с воспалительными, дегенеративно-дистрофическими и сосудистыми патологиями [8], с заболеваниями внутренних органов [25], а также в гинекологии [3,17], дерматологии [14,16], офтальмологии [15], стоматологии [2,13,26] и других областях медицины.

В России лазероферез отечественных препаратов, в частности, препаратов гиалуроновой кислоты (ГК), несколько лет назад стали успешно применять и в косметологии [12,18,24]. Известно также, что ГК не только сама эффективно проникает в кожу, но и является уникальным по своей эффективности транспортом для лекарственных препаратов, используемых в дерматологии, например, при лечении актинического кератита [32]. Это открывает новые возможности применения ГК не только в косметологии, но и в медицинской практике.

По нашему мнению, непонимание врачами и косметологами механизмов лазерофереза является одной из основных причин не столь широкого распространения метода, как он того заслуживает. Ведь ответ на вопрос, каким образом осуществляется чрескожное проникновение лекарственных препаратов и активных веществ под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), позволяет прогнозировать результат лечения, понимать какие вещества и как можно использовать на практике, оптимизировать параметры методики и пр. В принципе, в таком положении вещей нет ничего необычного, для детального осознания всей цепочки, происходящих при лазероферезе процессов, необходимо обладать достаточно серьезными знаниями в самых разных областях биологии и биофизики, поэтому узкие специалисты (клиницисты), пусть даже высокой квалификации, не могут разобратся в тонкостях данной технологии.

Попытаемся открыть завесу над этой тайной и начнем с терминологии. Во-первых, «чрескожное» не синоним «транспидермальное». В нашем понимании это лишь область приложения воздействия, т. е. «через кожу», как отличие от введения препаратов через слизистую оболочку, например, ротовой полости, где механизмы совершенно иные (рассматривать их мы не будем). Во-вторых, термин в строгом понимании некорректен, поскольку может сложиться впечатление, будто проникновение происходит через кожу в другие органы и ткани человека. Это, разумеется, не так, и именно кожа, точнее, лежащие ниже эпидермиса слои, и являются основной областью концентрации вводимых веществ. Более глубокое проникновение осуществляется посредством хорошо известных механизмов, но нам интересны именно процессы, происходящие на первом этапе, т. е. важно понять, каким образом вещества проникают под эпидермис. Тем не менее, термин «чрескожный лазероферез» широко распространен, и с учетом вышеприведенных оговорок, вполне может использоваться.

Для того чтобы понять механизмы чрескожного лазерофереза, пути и условия проникновения биологически активных веществ, необходимо вспомнить строение, функцию и физиологию кожи. Эти вопросы достаточно хорошо изучены, выделим только основные факторы, используемые нами для изучения механизмов лазерофереза.

Проникновение веществ через кожу может проходить тремя основными путями [10]:

- транспидермальный путь: как внутриклеточный через роговые конверты (этот путь ставится под сомнение большинством ученых и вклад этого пути в абсорбцию оценивается как пренебрежимо малый);

- межклеточный путь: гидрофильные молекулы низкой массы диффундируют через «полярный» водный путь гидратированного рогового слоя, липофильные молекулы – растворяются и диффундируют через липидный матрикс;

- дополнительный путь (через шунты): транспорт веществ через потовые железы и волосные фолликулы с ассоциированными с ними сальными железами.

Одна из основных функций кожи – защитная, следовательно, транспидермальное проникновение водных растворов различных веществ, т. е. в буквальном смысле напрямую через слои клеток эпидермиса маловероятно и ограничено многими условиями [9,53]. Наиболее значимым для введения большинства веществ, безусловно, является третий путь, и нам исключительно важно понимать, какими свойствами должны обладать макромолекулы вводимого вещества, чтобы иметь потенциальную возможность для проникновения.

* Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России.

** Негосударственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Самарский медицинский институт «Ревиз».