



методу Гримелиуса (оценка общей популяции эндокринных клеток), по методу Массона (вывление энтерохромаффинных аргентафинных клеток), а также иммуногистохимических реакций на серотонин и мелатонин с использованием антисывороток к серотонину (фирма «Dianova», Germany) и мелатонину (фирма «CID Reseach Inc.», Canada).

В биоптатах слизистой оболочки желудка количество эндокринных клеток оценивали на 1 кв.мм. поверхности среза желудочных желез. Отдельно подсчитывали число клеток «открытого» и «закрытого» типов. Апикальные отделы клеток «открытого» типа достигают просвета желез, снабжены микроворсинками и рассматриваются в качестве рецепторов, реагирующих на изменение pH или аминокислотного состава в просвете желудочно-кишечного тракта. В противоположность этому клетки «закрытого» типа просвета желез не достигают и не реагируют на стимуляторы, активные в отношении клеток «открытого» типа.

Группу сравнения составили 30 практически здоровых женщин, у которых при эндоскопическом исследовании желудка не было обнаружено отклонений от нормы. Женщины указанной группы не страдали онкологическими заболеваниями, патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Полученные результаты подвергнуты компьютерной обработке с помощью пакета программ «STATGRAPHICS».

Результаты и обсуждение. У 16 больных миомой матки (53,8%) эндоскопически диагностировался атрофический гастрит (распространенная и очаговая формы), у 11 (36,7%) – определялся поверхностный гастрит. Гипертрофический гастрит был выявлен у 2-х больных (6,7%), и у 1 женщины (3,3%) был обнаружен эрозивный гастрит.

Гистологическое исследование материала, полученного при биопсии слизистой оболочки антрального отдела желудка, выявило наличие хронического атрофического гастрита с фиброзом стромы.

Изучение популяции эндокринных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных миомой матки обнаружило увеличение их общего количества. При этом отмечено наиболее значительное возрастание (в 2,5 раза) числа клеток «открытого» типа. Проведенные исследования обнаружили также увеличение общего количества энтерохромаффинных ЕС-клеток, являющихся основным источником внепифизарного синтеза мелатонина. Содержание ЕС-клеток у больных миомой матки $67,7 \pm 6,5$ на 1 кв. мм. поверхности среза желудочных желез (в контрольной группе – $14,3 \pm 2,6$ при $p < 0,05$).

Имуногистохимические реакции выявили значительное увеличение (в 4,5 раза) количества серотониниммунореактивных клеток у больных миомой матки до $74,5 \pm 2,9$ (в контрольной группе – $16,5 \pm 2,4$ при $p < 0,05$) и мелатонинпродуцирующих клеток до $73,5 \pm 1,8$ (в контрольной группе – $15,7 \pm 1,9$ при $p < 0,05$).

Таким образом, обнаруженное нами функциональное поведение ЕС-клеток слизистой оболочки антрального отдела желудка является реакцией адаптации организма на возникновение доброкачественной опухоли матки, так как известно, что серотонин и мелатонин угнетают процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Большие концентрации в организме эндогенных цитостатиков создают неблагоприятные условия для развития опухоли и являются основой длительного существования миомы матки без последующей малигнизации.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Брехман Г.И. Миома матки и экстрагенитальная патология // Акуш. и гинек.-1978, -№6. -с. 19-23.
2. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. М: Медицина. - 1981.-160с. З.Кветной И.М., Левин И.М. Мелатонин и опухолевый рост. // Экспер.онкол.-1986.-№4.-с.11-15.

МЕХАНИЗМ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ ИОДАНТИПИРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ

Mechanism of protective action of iodantipirin in prophylaxis of influenza and ARVI at children

Помогаева А. Д., Чердынцева Н. В.,
Афримзон Е. А., Шишлова Т. А., Худoley В. Н.
Pomogaeva A. D., Cherdynceva N. V.,
Aphremzon E. A., Shishlova T. A., Khudoley V. N.

Сибирский медицинский университет, г. Томск

Высокий уровень заболеваемости ОРВИ и гриппом детей обосновывает необходимость поиска новых эффективных средств защиты их организма от данных возбудителей. Одним из таких препаратов является иодантипирин. Препарат обладает противовирусным, иммуностимулирующими свойствами, выступает активным индуктором интерферона. Иодантипирин мало токсичен. Не обладает мутагенным, эмбриотоксическим, иммунотоксическим и аллергизирующим действием.

Для изучения механизма защитного действия иодантипирина методом случайного выбора формировали 2 репрезентативные группы детей, которым с разрешения родителей применяли препарат и исследовали иммунный статус. Основная группа детей (57 человек) получали иодантипирин, контрольная (30 человек) препарат не получали.

Опытной группе препарат назначали по двум схемам в зависимости от возраста детей. 1 схема: дети 3-5 лет (1 группа) – первый день 0,1г (1 таблетка), далее по 0,05г (1/2 таблетки) через 3 дня весь эпидсезон. 2 схема: дети 6-9 лет (2 группа) – первый день 0,15г (1,5 таблетки), далее по 0,1г (1 таблетка) 2 раза в неделю весь эпидсезон.

Исследования проводились у части детей через 1,5-2 недели после отмены препарата (группа 1А и 2А), у остальных детей через 3-4 недели (группа 1Б и 2Б).

Максимальная кратность приема препарата – 17-18 раз. Оценка иммунного статуса детей включала следующие методы:

Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилась на клетках, выделенных на градиенте плотности фиколл-верографин (Boeuew, 1968), методом непрямой иммунофлюоресценции. В работе применяли моноклональные антитела к дифференцированным антигенам лимфоцитов производства фирмы «ДиагноТех» (Москва, ОНЦ). В качестве вторых антител служили кроличьи антитела против иммуноглобулинов белой мыши, меченные FITC, производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи (Москва). 2. Оценка фагоцитарной функции нейтрофилов периферической крови проводилась в НСТ-тесте в спонтанном и стимулированном вариантах. В качестве стимулятора служил опсонизированный зимозан (Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1983). 3. Определение уровня иммуно-

глобулинов сыворотки крови проводилось методом радиальной иммунодиффузии (Mancini G., 1970). 4. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом Digcon M. (1977). 5. Количественное определение альфа-интерферона в сыворотке проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного метода с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Использовались наборы реагентов ProCon IF plus производства ТОО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Результаты исследований.

В исследуемых группах детей не обнаружено достоверных различий по уровню лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови. Несмотря на это в субпопуляционном составе периферической крови обследованных детей обнаружены существенные особенности. Так, показано, что у детей из различных возрастных групп (3-5 и 6-9 лет) в отдаленные сроки после применения препарата наблюдаются статистически значимые различия в относительном содержании зрелых CD3+ лимфоцитов (42,5±1,16% в младшей группе против 57,8±4,64% в старшей, P<0,05). Во второй группе детей в эти же сроки выявлено и более высокое абсолютное содержание зрелых CD3+ лимфоцитов (1707,7±208,4 против 1089,6±93,0 для детей младшей возрастной группы, P<0,05). Необходимо отметить, что в группе детей младшего возраста наблюдается снижение уровня зрелых CD3+ лимфоцитов по сравнению с контролем во все сроки наблюдения (46,2±2,31% и 42,5±1,16% против 51,4±2,26% в контроле, P<0,05).

Содержание лимфоцитов-хелперов (CD4+) достоверно не различалось в изучаемых группах как в абсолютном, так и в относительном выражении. Абсолютное содержание CD8+ – лимфоцитов (супрессоры/цитотоксические) достоверно выше у детей старшей возрастной группы в отдаленные сроки после лечения по сравнению с контролем (1018,0±96,9 против 712,2±54,1 в контроле, P<0,05). Так как ни количество хелперов, ни количество супрессоров достоверно не меняется в исследуемых группах, не выявлено различий и в величине иммунорегуляторного коэффициента хелперы/супрессоры, который колеблется в очень небольших пределах от 1,09 до 1,28.

Наиболее интересные различия субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови обследованных детей получены по уровню естественных киллеров (ЕК). В младшей возрастной группе через 2 недели после приема препарата уровень ЕК (CD16+) понижается по сравнению с контролем, а затем повышается в отдаленные сроки до величин, превышающих контрольные (23,0±1,99% в контроле против 17,8±1,54% через 2 недели и 27,1±3,10% в отдаленные сроки, P<0,05). Та же тенденция наблюдается и во второй возрастной группе: снижение относительного количества ЕК в ранние сроки после приема препарата и повышение их уровня в отдаленные сроки.

Достоверные различия наблюдаются по уровню В-лимфоцитов (CD72+) между разновозрастными группами: у детей старшего возраста в контрольной группе и через 2 недели после окончания приема препарата уровень CD72+ лимфоцитов достоверно ниже, чем у младших детей как в абсолютном, так и в относительном выражении.

Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов дополняются особенностями функционирования других иммунокомпетентных клеток, в частности, нейтрофильных фагоцитов. В обеих возрастных группах детей наблюдается снижение спонтанного фагоцитоза через 1,5-2 недели после при-

ема препарата и его достоверное повышение в более отдаленные сроки, при этом интенсивность спонтанной НСТ-реакции имеет ту же закономерность: снижение к первой опытной точке и достоверное ее повышение через 3-4 недели. Фагоцитарный резерв (в%) и интенсивность реакции НСТ в обеих возрастных группах имеет одинаковые закономерности изменения: достоверное снижение по сравнению с контролем через 1,5-2 недели и достоверное повышение в отдаленные сроки наблюдений.

Совпадение направления изменений содержания натуральных киллеров и реакций нейтрофильного фагоцитоза может свидетельствовать в пользу глубокой заинтересованности клеточных механизмов иммунитета в ответ на применяемый препарат. При этом следует отметить, что наблюдаемые в отдаленные сроки после приема препарата повышение содержания ЕК в крови и увеличение фагоцитарного резерва нейтрофилов, что указывает на их высокую способность к завершению фагоцитоза, можно рассматривать как признаки повышения естественной резистентности организма.

В плане характеристики гуморального звена системы иммунитета необходимо отметить повышение уровня IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у детей старшей возрастной группы в отдаленные сроки после приема препарата. Аналогичное повышение уровня IgG в отдаленные сроки после приема препарата отмечено и у детей младшей возрастной группы. У этих детей (3-5 лет) наблюдается также снижение уровня IgA через две недели после отмены препарата с дальнейшим его достоверным повышением. В группе детей старшего возраста уровень иммуноглобулинов класса А достоверно не менялся. В общем динамика изменения уровня иммуноглобулинов соответствует таковой для функциональной активности нейтрофилов и процентного содержания ЕК. Достоверных различий по уровню иммуноглобулина М и в сравниваемых группах не обнаружено.

В контрольных группах детей выявлено низкое содержание сывороточного альфа-интерферона – 8 пкг/мл и 13 пкг/мл в 1-й и 2-й соответственно, что не выходит за рамки физиологической нормы (0-50 пкг/мл).

В ранневозрастной группе (3-5 лет), получавшей препарат, отмечено существенное повышение титров ИФН – до 126 пкг/мл в среднем через 2 недели после прекращения приема. Такое высокое среднее значение определяется тем, что у 33% детей отмечено возрастание ИФН до 200 пкг/мл и выше (у 4-х человек более 500 пкг/мл). У остальных детей ИФН в крови практически не определялся. В группе детей 6-9 лет, обследованных через 2 недели после получения препарата, также увеличено среднее содержание ИФН до 90 пкг/мл, однако это произошло за счет высоких значений (более 500 пкг/мл) у 2-х человек на фоне практического отсутствия определяемых титров у других обследованных.

Через месяц после прекращения приема препарата у детей раннего возраста содержание ИФН в крови было на уровне нормы, а у старшей группы – повышено до 80 пкг/мл, достоверно превышая контрольный уровень (группа 2). Несмотря на существенные различия между группами детей раннего возраста, обследованных через 2 и через 4 недели после приема препарата. Большой разброс данных не позволяет сделать этого при сравнении других групп.

В период приема препарата часть детей в опытных группах перенесли ряд заболеваний. Так, в младшей группе детей, обследованных через 1,5-2 недели после получения препарата (21 человек) грипп перенесли 4, ОРВИ – один человек, был случай респираторного аллергоза и один случай отита. Анализ иммунологических показателей в этой группе после ис-





ключения данных переболевших детей не выявил достоверных изменений средних величин исследуемых параметров.

В группе людей, обследованных через месяц после курса лечения, из 8 человек трое детей в период приема препарата переболели ОРВИ. Удаление данных этих детей из общей выборки также не изменило средних показателей иммунологических параметров.

В группе 2А (старшие дети через 2 недели после отмены препарата) из 11 человек двое переболели гриппом (один с пневмонией), двое перенесли ОРЗ и один ребенок болел отитом. При отсеве данных этих детей существенно изменился лишь средний уровень циркулирующих иммунных комплексов. Среди неболевших детей он стал значительно ниже (во всей группе $50,9 \pm 10,26$ усл.ед. против $36,6 \pm 6,10$ усл.ед. у неболевших детей).

В группе 2Б (старшие дети в отдаленные сроки после отмены препарата) из 10 человек один ребенок перенес грипп. Именно у этого ребенка интенсивность реакции (ИР, усл.ед.) была самой высокой в группе, поэтому удаление значения ИР НСТ этого ребенка привело к небольшому понижению среднего значения показателя в целом в группе.

Таким образом, среди детей младшего возраста заболевания, перенесенные на фоне приема препарата, не оказали существенного влияния на показатели иммунного статуса. Иммунологические параметры детей старшей группы оказались более лабильны и частично менялись с учетом перенесенных заболеваний. Полученные данные могут свидетельствовать либо о незрелости системы иммунитета у младших детей, либо о более высокой чувствительности их иммунных механизмов к применяемому препарату по сравнению с более старшими детьми.

Особо хотелось бы остановиться на характеристике детей, у которых выявлены высокие титры сывороточного альфа-интерферона после приема препарата (7 чел. из младшей группы 2 недели после окончания курса, 2 чел. из младшей группы и 1 чел. из старшей группы, обследование которых проводилось через 3-4 недели по окончании лечения). Лишь у одного ребенка отмечаются частые респираторные инфекции (4 раза в год), хотя в период приема препарата заболевания не было. У одного с рождения наблюдается респираторный аллергоз, обострение которого было отмечено и в период приема препарата. Половина из этих детей (5 человек) оставались здоровыми в течение всего профилактического периода приема препарата, 3 переболели ОРВИ с последующим возобновлением приема препарата в течение срока не менее 3-х недель. 2 детей перенесли грипп и не продолжали после этого прием лекарства. На основании этих данных можно полагать, что по меньшей мере у 50% повышение альфа-интерферона в сыворотке крови можно связать с влиянием йодантипирина.

В целом, анализ полученных результатов позволяет говорить о влиянии профилактического приема препарата йодантипирина на систему иммунитета, что проявляется в повышении функциональной активности нейтрофилов, а также увеличении содержания естественных киллеров и уровня иммуноглобулинов в крови через 3-4 недели после полного курса приема препарата. Полученные данные свидетельствуют также об интерферогенных свойствах препарата, однако требуются дополнительные исследования с тем, чтобы разработать оптимальные дозы и схемы введения йодантипирина для поддержания высоких титров интерферона в организме.

Полученные данные в сопоставлении с результатами клинического обследования дают определенные основания для заключения о том, что для профилактики ОРВИ и гриппа прием йодантипирина необходимо проводить не позднее, чем за 3 недели до начала эпид. сезона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1983. – 256 с.
2. Digen M., Laver M., Riza J., Bach J.F. Detectino of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. // J.Immunol.Methods, 1977. – 16, 165-183
3. Forni L. Reagents for immunofluorescence and their use for studying lymphoid cells products. In: immunological methods. / Eds. J.Lefcovits and B.Pernis. – New York Acad.Press, 1979. – pp. 151 – 167.
4. Mancini G., Nash D.R., Heremans J.F. Further studies on single radial immunodiffusion. III. Quantitative analysis of related and unrelated antigens. // Immunochemistry. – 1970, 7. – pp. 261-264.

