

активности [6]. Механизмы сопряжения нитрогидрической и опиатной систем на различных тканевых уровнях в настоящее время активно изучаются. Стимуляция μ 3-опиатных рецепторов, расположенных на эндотелиальных клетках и клетках крови человека, могут сопровождаться как очень быстрым (в течение 1–2 мин) усилением продукции, так и выраженным и продолжительным ингибированием синтеза оксида азота [3, 6, 10]. Результаты проведенного исследования подтверждают существование обоих механизмов. Данное явление нуждается в дальнейшем детальном изучении для разработки и создания персонализированных методов предоперационной профилактики болевого синдрома.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (Государственный контракт № 02.740.11.0450) гранта РФФИ-ДВО (№09-04-98581) и грантов ДВО РАН (№09-1-П21-01 и 09-III-A-06-197).

Литература

1. Abdel-Zaher A.O., Hamdy M.M., Aly S.A. et al. Attenuation of morphine tolerance and dependence by aminoguanidine in mice // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 1, No. 540. P. 60–66.
2. Batista A., Macedo T., Tavares P., Ribeiro C.F. et al. Nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in platelets from heroin abusers before and after ultrarapid detoxification // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 965. P. 479–486.
3. Ebert B., Thorkildsen C., Andersen S. et al. Opioid analgesics as noncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists // *Biochem. Pharmacol.* 1998. Vol. 56, No. 5. P. 553–559.
4. Freirel M.A.M., Guimar?es I.J.S., Leal W.G., Pereira I A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord // *Frontiers in Neurosci.* 2009. Vol. 3, No 2. P. 175–181.
5. Hoogstraate J., Andersson L.I., Berge O.-G. et al. COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs) — a new paradigm in the treatment of pain and inflammation // *Inflammopharmacology* 2003. Vol. 11, No. 4–6. P. 423–428.
6. Kampa I M., Hatzoglou I A., Notas G., Niniraki M., Kouroumalis E., Castanas E. Opioids are non-competitive inhibitors of nitric oxidesynthase in T47D human breast cancer cells // *Cell Death and Differentiation.* 2001. Vol. 8. P. 943–952.
7. Machelska H., Labuz D., Przewocki R., Przewocka B. Inhibition of Nitric Oxide Synthase Enhances Antinociception Mediated by μ , Δ and κ Opioid Receptors in Acute and Prolonged Pain in the Rat Spinal Cord // *Mol. Pharmacol.* 1997. Vol. 282, No. 2. P. 977–984.
8. Mastronicola D., Arcuri E., Arese M. et al. Morphine but not fentanyl and methadone affects mitochondrial membrane potential by inducing nitric oxide release in glioma cells // *Cell. Mol. Life Sci.* 2004. Vol. 61, P. 2991–2997.
9. Salerno L., Sorrenti V., Di Giacomo C. et al. Progress in the development of selective nitric oxide synthase (NOS) inhibitors // *Curr. Pharm. Des.* 2002. Vol. 8, No. 3. P. 177–200.
10. Stefano G.B., Hartman A., Bilfinger T.V. et al. Presence of the μ 3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilation // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270, No. 51. P. 30290–30293.
11. Watanabe C., Okudab K., Sakuradac C. et al. Evidence that nitric oxide-glutamate cascade modulates spinal antinociceptive effect of morphine: a behavioural and microdialysis study in rats // *Brain Res.* 2003. Vol. 990, P. 77– 86.

Поступила в редакцию 20.01.2010.

STUDYING NITRIC OXIDE-MODULATING EFFECT OF PROMEDOL DURING SINGLE APPLICATION FOR PRE-OPERATIVE ANESTHESIA OF ONCOLOGICAL PATIENTS

I.V. Dyuzhen^{1,2}, N.E. Lamash^{1,2}, A.A. Denezh³, A.S. Fadeeva³

¹ Laboratory of Pharmacology of Institute of Marine Biology named after A.V. Zhirmundsky, FEB RAS (17 Palchevskogo St. Vladivostok 690041 Russia), ² Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia),

³ Primorsky Regional Oncological Dispensary (59/63 Russkaya St. Vladivostok 690000 Russia)

Summary — To identify NO-modulating component in the spectrum of pharmacological effects of opium analgesics, the authors have conducted investigation into the dynamics of nitric oxide metabolite content (nitrate/nitrite-ions) in blood serum in patients with oncologic diseases. Irrespective of men's age and pathology localization, one-time application of the drug as part of pre-operative anesthesia resulted in reliable NO-inhibiting effect. Despite of forming adequate analgesia in women, there was an activation of nitroxidergic processes, most evident in case of genital system pathology. The paper discusses mechanisms of implementation and role of this phenomenon in developing personalized methods of anti-pain therapy.

Key words: nitric oxide, pain, endogenous analgesia.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 43–45.

УДК

Н.В. Сергеева, Р.Н. Богданович, А.В. Шляхова

Медицинское объединение ДВО РАН (690022 г. Владивосток, ул. Кирова, 95)

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ключевые слова: аллергический дерматит, энтеросорбенты, фагоцитоз, альгинат кальция.

Оценена эффективность применения биологически активной добавки (БАД) на основе альгината кальция на материале обследования двух групп пациентов с различными проявлениями и локализацией аллергического дерматита. Показано, что БАД способствует нормализации поглощательной и фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшению интенсивности и продолжительности кожных проявлений аллергии, сокращению сроков выздоровления.

Сергеева Наталья Владимировна — врач Медицинского объединения ДВО РАН; тел. 8 (4232) 68-45-39, e-mail: natvladserg@mail.ru.

Аллергический дерматит (АД) в последние годы продолжает оставаться важной медицинской и социальной проблемой, так как его распространенность неуклонно растет, составляя в различных странах мира от 6 до 25%, а в России от 40 до 60% от всех аллергических заболеваний. Уровень инвалидизации при АД составляет 8%. За последние годы увеличилась частота тяжелых форм заболевания с расширением площади поражения кожи, возросла доля пациентов

с хроническим рецидивирующим течением, устойчивым к традиционной терапии [1, 3].

Важной особенностью патогенеза АД является активация гуморального иммунитета с выраженной гиперпродукцией иммуноглобулинов (Ig) класса E. Реагины не только способны непосредственно связывать антиген, вызывающий развитие atopического процесса, но и активно участвуют в презентации антигена Т-хелперам 2-го типа [7, 10], что играет существенную роль в инициации иммунопатологического процесса в коже. Считается, что содержание общего IgE увеличивается при присоединении поражения слизистых оболочек, и это отражает увеличение степени atopических изменений [9]. Наряду с иммунными механизмами в патогенезе АД имеет значение повреждение рогового слоя эпидермиса и водно-липидной пленки. Это приводит к выраженной сухости кожи, возникновению зуда и расчесов, инфицированию кожи патогенной флорой, преимущественно золотистым стафилококком, который ингибирует апоптоз и усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов [3, 8, 11]. В основе неспецифической клеточной защиты лежит способность лейкоцитов к фагоцитозу — процессу активного узнавания, захвата и поглощения чужеродных структур (микроорганизмов, разрушенных клеток, комплексов «антиген—антитело», неорганических частиц). Наибольшей способностью к фагоцитозу обладают нейтрофильные лейкоциты, моноциты и тканевые макрофаги. Моноциты являются переходной формой тканевых макрофагов. Начало фагоцитоза индуцируется опсонинами (например, IgG), которые обеспечивают прочную связь бактерии или другой чужеродной частицы с макрофагом, являясь своеобразным посредником между объектом фагоцитоза и фагоцитом [4, 6, 7].

Таким образом, в развитии АД участвуют не только специфические, но и неспецифические механизмы. Они вместе и определяют своеобразие реакции кожи на действие причинных факторов, выражающейся в особенностях иммунного ответа и гиперреактивности [4, 6, 7]. Можно предположить, что включение энтеросорбентов в комплексную терапию приведет к более быстрому исчезновению симптомов интоксикации, уменьшению интенсивности и продолжительности кожных проявлений аллергии, нормализации фагоцитарных показателей.

Цель настоящей работы — оценить возможность использования биологически активной добавки (БАД) к пище «Детоксал» в комплексном лечении острых и хронических аллергических заболеваний, в частности аллергических дерматозов.

Основным действующим компонентом «Детоксала» является альгинат кальция, обладающий выраженными энтеросорбционными свойствами, то есть способностью связывать в желудочно-кишечном тракте экзогенные и эндогенные токсины, токсические метаболиты и клеточные структуры и выводить их из организма. Образующиеся связи между моле-

кулой альгината кальция и связанного с ним соединения чрезвычайно стойки, что предотвращает всасывание последних в тонком кишечнике. Альгинат кальция не подвергается действию пищеварительных ферментов, не абсорбируется в кровь и выводится из организма вместе с фекалиями в течение 24–32 часов. Токсические соединения, связавшиеся с альгинатом кальция, также выводятся вместе с ним [2].

Аналогичные исследования на пациентах с АД с использованием БАД на основе альгината кальция ранее не проводились.

Материал и методы. Исследования проводились в Медицинском объединении ДВО РАН. Протоколы клинических исследований были одобрены этическим комитетом Владивостокского государственного медицинского университета.

БАД «Детоксал» (научно-производственная фирма «Востокфарм») зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.10472.12.08 от 11.12.2008) и разрешена к применению в качестве источника растворимых пищевых волокон (альгинатов). Детоксал содержит альгинат кальция с массовой долей полиуроновых кислот 70–75% и средней молекулярной массой 200 кДа.

В исследовании участвовали 20 пациентов с диагнозом АД и 10 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 55 лет. Обследование включало общеклинические и лабораторные методы исследования. IgE определяли с помощью коммерческих тест систем (ООО «Компания Алкор Био», г. Санкт-Петербург), фагоцитоз оценивали методом со стандартной взвесью стафилококка, штамм 210. Рассчитывали следующие показатели, отражающие фагоцитоз: фагоцитарную активность нейтрофилов, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, абсолютный фагоцитарный показатель, индекс завершенности фагоцитоза, активные фагоциты.

Пациенты были разделены на три группы по 10 человек:

- 1-я группа — относительно здоровые лица (контроль);
- 2-я группа — пациенты с различными проявлениями и локализацией АД, которые получали традиционное патогенетическое лечение (H_1 -гистаминоблокаторы II поколения и гормональные препараты топического действия в форме кремов и мазей);
- 3-я группа — пациенты с различными проявлениями и локализацией АД, которые получали традиционное патогенетическое лечение и БАД «Детоксал» по 4 капсулы в течение 15 дней (содержание альгината кальция в одной капсуле 300 мг).

Результаты исследований представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего. Достоверность различий между средними величинами оценивали по t-критерию для зависимых выборок.

Таблица

Показатели фагоцитоза у больных аллергическим дерматитом при традиционном лечении и на фоне приема БАД «Детоксал»

Группа	Показатель ¹						
	Нейтрофилы, тыс	ФА, %	ФЧ, %	ФИ, %	АФП, %	АФ, %	ИЗФ, %
Контрольная (1-я группа)	3,34±0,34	45,40±4,32	6,30±0,64	2,77±0,28	9,13±1,41	1,52±0,23	1,43±0,15
2-я группа (до лечения)	4,23±0,53	23,90±6,33	4,05±0,54	1,19±0,32	4,58±1,51	0,98±0,28	1,14±0,14
2-я группа (после лечения)	3,37±0,28	30,40±4,28	5,34±0,45 ²	1,84±0,29	5,02±0,81	0,95±0,09	1,19±0,08
3-я группа (до лечения)	2,87±0,11	18,80±5,85	3,73±0,60	0,92±0,19	2,45±0,80	0,59±0,20	1,49±0,26
3-я группа (после лечения)	3,32±0,16	50,0±6,58 ²	5,65±0,29 ²	3,21±0,35 ²	9,04±1,51 ²	1,59±0,18 ²	1,01±0,09

¹ ФА – фагоцитарная активность, ФЧ – фагоцитарное число, ФИ – фагоцитарный индекс, АФП – абсолютный фагоцитарный показатель, АФ – активные фагоциты, ИЗФ – индекс завершенности фагоцитоза.

² Различия статистически значимо по сравнению с данными до лечения.

Результаты исследования. По основным клинико-лабораторным параметрам пациенты были сопоставимы. Через 15 дней наблюдений улучшилось состояние 90% пациентов 2-й и 3-й групп: у них прекратился зуд, однако процесс очищения кожи у пациентов 3-й группы проходил заметно быстрее.

Уровень общего IgE у лиц контрольной группы составлял 46,5±7,33 МЕ/мл. У пациентов 2-й группы уровень IgE до лечения был выше контрольных значений в 3,6 раза (166,30±36,35 МЕ/мл). За период наблюдений уровень IgE снизился до 153,0±31,59 МЕ/мл (в среднем на 13,3 МЕ/мл). В 3-й группе уровень IgE до лечения был 211,0±34,47 МЕ/мл, и за период наблюдений он снизился в среднем на 44,3 МЕ/мл (до 166,7±27,31 МЕ/мл).

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов во 2-й группе до и после лечения различались только по фагоцитарному числу. В 3-й группе пациентов за период наблюдений достоверно изменились пять показателей (табл.).

Обсуждение полученных данных. Полученные нами результаты изменений функциональной активности фагоцитоза у пациентов с аллергическим дерматитом подтверждают данные ранее проведенных исследований [5]. Как показали наши исследования, после окончания приема БАД «Детоксал» у пациентов улучшилось общее состояние, прекратился или уменьшился зуд. Несмотря на клиническое улучшение состояния, полной нормализации уровня IgE не произошло. Однако выявлена достоверная динамика нормализации показателей фагоцитоза, что свидетельствует о положительном эффекте БАД «Детоксал». Следует отметить, что при обычном патогенетическом лечении АД период выздоровления и нормализации лабораторных показателей продолжается 25–30 дней. В наших наблюдениях период выздоровления на фоне приема БАД сокращался до 15–20 дней.

Полученные данные продемонстрировали способность БАД «Детоксал» стимулировать фагоцитоз и улучшать клиническое течение АД. На основании полученных данных можно сделать вывод о целесообразности включения этой БАД в комплексную терапию аллергических дерматитов.

Литература

1. Пронина Н.А., Свиридова В.С., Денисов А.А. и др. Возможная роль трансформирующего фактора роста β как маркерного цитокина Т-хелперов типа 3 в патогенезе atopического дерматита // Бюллетень сибирской медицины. 2004. № 3. С. 27–31.
2. Савченко О.В., Хотимченко Ю.С. Энтеросорбция свинца детоксиком у детей. // Педиатрия. 2002. № 2. С. 76–80.
3. Смирнова Г.И. Современная концепция лечения atopического дерматита у детей // Педиатрия. 2006. № 1. С. 112–118.
4. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. В 2 т. // СПб.: Наука, 2000.
5. Федоров С.М., Шеклакова М.Н., Пинсон И.Я. Atopический дерматит. РМЖ, 2001. Т 9, № 3–4. С. 153–157.
6. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2002. 536 с.
7. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. Владивосток: Дальнаука, 2007. 128 с.
8. Chamlin S.L., Kao J., Frieden I.J. et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopical dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. Vol. 47. P. 198–208.
9. Kuczyńska Z., Stasiak-Barmuta A., Rzepecki E. et al. Determination of total and specific IgE to antigens from food allergens in children with atopical dermatitis using fluorometric method of JM diagnostic Systems // Pneumol. Allergol. 1992. Vol. 60, suppl. 1. P. 25–34.
10. Leung D.Y. Atopical dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators // Clin. Exp. Immunol. 1997. Vol. 107, suppl. 1. P. 25–30.
11. Novak N., Bieber N., Leung D.Y. Immune mechanisms leading to atopical dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Bd. 112, suppl. 6. P. 128–139.

Поступила в редакцию 28.12.2009.

EFFECT OF CALCIUM ALGINATE-BASED DIETARY SUPPLEMENT ON PHAGOCYTIC ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH ALLERGIC DERMATITIS

N.V. Sergeeva, R.N. Bogdanovich, A.V. Shlyakhova
Medical Association of FEB RAS (95 Kirova St. Vladivostok 690022 Russia)

Summary – The authors estimate efficiency of calcium alginate-based dietary supplement using observation results of two patient groups with various manifestations and localization of allergic dermatitis, and consider that the dietary supplement allows normalizing absorbing and phagocytic activity of neutrophils, decreasing intensity and duration of skin manifestations of allergy, and reducing recovery period.

Key words: allergic dermatitis, enterosorbents, phagocytosis, calcium alginate.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 2, p. 45–47.