

О. В. Кучеренко, Я. В. Рожковський

СТАН ПРОТИВІРУСНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ КОРЕКЦІЇ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ СУЧАСНИМИ АНКСІОЛІТИКАМИ БЕНЗДІАЗЕПІНОВОГО РЯДУ

Одеський державний медичний університет

Незважаючи на суперечливу оцінку впливу на провідні механізми резистентності організму, транквілізатори 1,4-бенздіазепінового ряду в сучасних умовах залишаються найпоширенішою та найефективнішою групою стреспротекторних лікарських засобів [7; 9; 11]. При цьому арсенал сучасних анксиолітиків зі стреспротекторною активністю невпинно розширюється переважно за рахунок створення препаратів з атиповими для цієї групи елементами ноотропної та церебропротекторної дії. Одними з таких засобів є гідазепам і циназепам, створені науковцями Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України [2]. Проте, незважаючи на численні переваги над існуючими стреспротекторами й активне клінічне (стосовно гідазепаму) та доклінічне (циназепам) вивчення, імунотропні властивості цих засобів в умовах стресу залишаються фактично не дослідженими, що, безперечно, обмежує існуючі показання до їх клінічного застосування.

Особливо актуальними є питання впливу зазначених анксиолітиків на стан противірусної резистентності організму, оскільки останнім часом у наукових колах фармакологів формується думка про негативний вплив усіх представників цієї групи психотропних засобів на зазначену ланку імунітету, та здатність додатково підсилювати негативні зміни резистентності, які спостерігаються в умовах стресу [1; 5; 6; 8; 10].

Метою дослідження стало вивчення профілактичного порів-

няльного впливу гідазепаму та циназепаму на провідні ланки противірусної резистентності організму на різних етапах хронічного стресу й обґрунтування доцільності їх використання за умов післястресового інфікування організму вірусною інфекцією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на мишах лінії СВА масою 18–20 г. Хронічний стрес у стадії виснаження відтворювали шляхом 4-добової депривації парадоксального сну. Гідазепам (10 мг/кг) і циназепам (10 мг/кг) вводили щодоби, внутрішньочеревинно протягом періоду експозиції стресу. Стан клітинної ланки противірусної резистентності організму оцінювали за функціональною активністю кілерних клітин крові (К-клітини). Оскільки цитотоксична функція К-клітин є антитілозалежною, для її оцінки як клітини-мішені використовували еритроцити барана, оброблені антисироваткою різного розведення. Завись мононуклеарних клітин, виділених із периферійної крові, змішували в розчині Хенкса з клітинами-мішенями у співвідношенні 5 : 1, інкубували протягом 3,5 год при температурі 37 °С, центрифугували при 400 g протягом 15 хв і в надосадовій рідині спектрофотометричним методом при $\lambda=414$ нм вивчали оптичну густину отриманих супернатантів. Процент гемолізу розраховували за формулою

$$(E_e - E_k) / E_{\max} \cdot 100 \%,$$

де E_e — оптична густина експерименту; E_k — оптична густина

контролю (суміш ефекторних клітин з еритроцитами барана, не оброблених антисироваткою); E_{\max} — оптична густина за умов максимального гемолізу відповідної кількості еритроцитів.

Стан гуморальної ланки противірусного імунітету оцінювали за інтенсивністю вірусіндукованого інтерфероноутворення, яке моделювали шляхом інтраназального зараження тварин сублетальною дозою патогенного штаму вірусу грипу А 3,5 Ig EID₅₀ (0,2 мл). Відповідна доза вірусу грипу А була визначена серією попередніх дослідів із зараженням піддослідних тварин різними дозами збудника інфекції з подальшою реєстрацією загибелі заражених мишей протягом 14 діб. Зараження кожної групи тварин проводили після припинення експозиції стресу. Рівень α -інтерферону в сироватці крові визначали через 2, 4 і 7 діб після інфікування за допомогою титрування його противірусної активності загальноприйнятим методом [3; 4]. Летальність оцінювали за процентом загиблих тварин протягом 14 діб після зараження.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведеними дослідженнями встановлено, що вірусіндуковане інтерфероноутворення як фактор гуморального противірусного захисту максимально активується вже на початкових етапах після зараження інтактних тварин, а патогенетичне значення клітинного фактора резистентності — К-клітин крові



Зміна інтегральних показників протівірусної резистентності та рівня летальності у мишей, заражених сублетальною дозою вірусу грипу А на різних етапах корекції стрес-синдрому, n=144

Група тварин	Цитопатогенна активність К-клітин крові, % гемолізу				Титри α -інтерферону			Летальність, %
	До зараження		Після зараження, доба експерименту		Після зараження, доба експерименту			
	2-га	4-та	7-ма	2-га	4-та	7-ма		
Інтактні тварини	52,3 \pm 5,8	70,3 \pm 4,4	62,2 \pm 5,3	1:140	1:80	1:40	21,0	
Стрес 1 доба	53,4 \pm 5,5	66,2 \pm 5,5	69,1 \pm 4,8	1:150	1:75	1:45	19,6	
	55,9 \pm 3,8	68,8 \pm 4,9	65,7 \pm 5,8	1:140	1:90	1:40	20,5	
	54,2 \pm 5,1	71,2 \pm 6,4	60,8 \pm 6,1	1:140	1:80	1:50	20,0	
Стрес 2 доби	67,7 \pm 6,2*	71,3 \pm 5,1	65,0 \pm 5,4	1:180	1:120	1:70	16,2	
	73,0 \pm 5,9*	85,1 \pm 6,8*	79,2 \pm 6,8*	1:170	1:110	1:70	8,5	
	70,4 \pm 6,3*	76,1 \pm 5,9	66,8 \pm 4,7	1:160	1:110	1:60	15,4	
Стрес 3 доби	33,1 \pm 5,1*	23,2 \pm 2,7*	20,3 \pm 3,4*	1:85	1:30	1:25	84,0	
	46,6 \pm 4,1	52,3 \pm 6,1*	44,4 \pm 4,2*	1:100	1:60	1:40	42,2	
	38,1 \pm 4,4*	29,0 \pm 3,0*	30,4 \pm 3,9*	1:100	1:45	1:30	62,0	
Стрес 4 доби	17,2 \pm 3,3*	10,0 \pm 2,1*	—	1:25	1:20	—	100,0*	
	37,0 \pm 3,8*	50,2 \pm 3,9*	39,1 \pm 4,4*	1:30	1:30	1:25	88,5	
	28,0 \pm 3,9*	23,5 \pm 3,0*	18,1 \pm 3,7*	1:30	1:25	1:20	100,0**	

Примітка. * — зміни вірогідні порівняно з інтактною групою тварин; # — усі тварини загинули протягом 5 днів після зараження; # — усі тварини загинули протягом 12 днів після зараження.

— зростає поступово. Цитопатогенна активність К-клітин інтактних мишей досягає максимальної активності лише через 4 доби після їх зараження, тимчасом як активність інтерферонуутворення вже починає знижуватися. Летальність тварин, яку оцінювали через 14 днів після їх зараження, становила 21 % (таблиця).

На початкових етапах хронічного стресу (1-ша доба експеримента) ані сам стрес, ані профілактичне введення обох препаратів вірогідно не змінювали активності природних механізмів протівірусної резистентності. Зміни інтенсивності вірусіндукованого інтерферонуутворення та цитопатогенної активності К-клітин за цих умов мали невірогідний характер.

Аплікація стресу протягом 2 днів, що відповідає стадії резистентності, призводила до відповідного підвищення активності досліджуваних факторів протівірусної резистентності. Зокрема, активність К-клітин крові вірогідно зростала до (67,7 \pm 6,2) % порівняно з (52,3 \pm 5,8) % у інтактних тварин і (53,4 \pm 5,5) % у тварин, які зазнали дії стресу протягом 1 доби. Аналогічно збільшувались і титри α -інтерферону (див. таблицю). При цьому зараження мишей зазначеної групи сублетальною дозою вірусу грипу А ще більше підсилювало та пролонгувало інтенсивність інтерферонуутворення, а також уже на ранніх етапах після зараження додатково збільшувало протівірусну активність К-клітин крові, яка зростала до максимального значення (80,4 \pm 6,3) %. Це супроводжувалося відповідним зниженням летальності тварин із 21,0 до 16,2 %. При цьому профілактичне введення циназепаму не впливало на характерну для стадії резистентності стресу активацію вказаних антивірусних факторів захисту, тимчасом як корекція цієї фази стресу гідазепамом сприяла ще більшому додатковому зростанню ефекторної активності кілерних клітин до найви-



щого протягом усього експерименту показника — $(85,1 \pm 6,8)$ %, знижуючи тим самим смертність піддослідних тварин до мінімального рівня — 8,5 %.

Разом із тим, подальша пролонгація стресу до 3 діб суттєво змінювала характер противірусної резистентності: більш ніж удвічі знижувалися титри α -інтерферону та майже в 3 рази зменшувалася цитолітична активність К-клітин порівняно з відповідними показниками інтактної групи. Летальність тварин досягла 84 %. При цьому профілактичне введення транквілізаторів спричиняло захисний вплив щодо вказаних факторів резистентності, який у гідазепаму порівняно з циназепамом був більш вираженим і підтверджувався зниженням летальності стресованих тварин до 42,2 % порівняно з 62,0 % в умовах корекції стресу циназепамом.

Однак найбільш виражені патологічні зміни досліджуваних факторів резистентності нами були зафіксовані в умовах стадії виснаження хронічного стресу, яка відповідала 4-й добі його відтворення. К-клітинна цитотоксичність у тварин цієї групи знижувалася майже втричі й становила $(17,2 \pm 3,3)$ % порівняно з $(52,3 \pm 5,8)$ % у інтактних тварин. При цьому, на відміну від початкових етапів і стадії резистентності стресу, вірусне інфікування тварин у цей термін не тільки не стимулювало, але й супроводжувалося парадоксальним, ще більшим пригніченням ефекторної активності К-клітин крові, яка через 2 доби після зараження знижувалася з $(17,2 \pm 3,3)$ до $(11,2 \pm 2,0)$ %, а через 4 доби — до $(10,0 \pm 2,1)$ %. Титри α -інтерферону також були мінімальними та дорівнювали через 2 доби після зараження 1 : 25, через 4 доби — 1 : 20, що становило лише 17,8 та 25,0 % відповідних показників інтактних тварин у цьому періоді спостережень. Отже, вірусне інфікування, що здійснюється за умов стадії висна-

ження стресу, не тільки не стимулює, але й додатково пригнічує противірусну резистентність організму. Як наслідок, 100%-на загибель експериментальних тварин фіксувалася уже протягом перших 5 діб після їх зараження.

Профілактика стресу циназепамом дещо поліпшувала реактивність противірусних механізмів захисту: не знижувала процент летальності, але збільшувала тривалість життя тварин максимум до 12 діб після їх зараження. Водночас у крові інфікованих тварин, котрі протягом стресу профілактично отримували гідазепам, титри α -інтерферону зберігалися на найбільш високому рівні, а зниження ефекторної активності К-клітин було значно меншим, ніж у тварин без фармакологічної корекції та після профілактичного застосування циназепаму. Особливо важливим є те, що корекція стресу гідазепамом сприяла збереженню порушеної в умовах стресу чутливості К-клітин до стимулюючого впливу вірусної інфекції. Зокрема, через 2 доби після інфікування сублетальною дозою вірусу цитопатогенна активність кілерних клітин крові у тварин, які протягом стресу профілактично отримували гідазепам, зростала з $(37,0 \pm 3,8)$ до $(44,1 \pm 4,3)$ %, а через 4 доби — відповідно до $(50,2 \pm 3,9)$ %. Як наслідок, рівень летальності у мишей зазначеної групи, порівняно з іншими, був найбільш низьким.

Встановлений імунопротекторний ефект гідазепаму, який, з огляду на проведені дослідження, стосується передусім його впливу на фактори клітинної резистентності (К-клітинна цитотоксичність), імовірно, можна пояснити наявністю антиоксидантних ефектів у цього препарату та його здатністю до стабілізації структурно-функціональних мембран імунокомпетентних клітин, у тому числі й тих, які відповідають за ефекторну функцію [2; 5].

Висновки

1. На початкових етапах хронічного стресу профілактичне введення гідазепаму та циназепаму не змінює активності природних механізмів противірусного захисту організму.

2. Обидва препарати не порушують природної стимуляції досліджених клітинних і гуморальних факторів противірусної резистентності, яка спостерігається у стадії резистентності стресу. При цьому на даному етапі стресу гідазепам сприяє додатковому посиленню активності клітинної ланки захисту.

3. За умов стадії виснаження введення гідазепаму та циназепаму зменшує негативний вплив стресу, зберігає реакцію К-клітин крові у відповідь на інфікування вірусом грипу А у післястресовому періоді, знижуючи летальність від вірусної інфекції. При цьому імунопротекторні властивості гідазепаму, які реалізуються насамперед унаслідок впливу на клітинну ланку противірусної резистентності (активність К-клітин крові), є більш вираженими.

4. Беручи до уваги існуючі уявлення про здатність класичних транквілізаторів бенздіазепінового ряду порушувати окремі механізми імунологічного захисту, використання гідазепаму як стрес- та імунокоректора на більш пізніх етапах хронічного стресу, імовірно, є більш обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бородин В. И. Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии // Психиатрия и психофармакология. — 2000. — № 3. — С. 72-74.
2. Гидазепам / С. А. Андронати, Т. А. Воронина, Н. Я. Головенко и др. — К.: Наук. думка, 1992. — 200 с.
3. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
4. Павлушина С. В., Орлова Т. В. Ускоренный метод микротитрования интерферонов по задержке цитотоксического действия вируса везикулярного стоматита // Вопр. вирусологии. — 1981. — Т. 26, № 2. — С. 242-245.



5. Кресюн В. Й., Рожковський Я. В. Порівняльна ефективність 1,4-бензодіазепінів у корекції порушень проти-вірусної резистентності на різних етапах хронічного стресу // Клін. фармація. — 2003. — № 4. — С. 51-55.

6. Кресюн В. Й., Рожковський Я. В., Лук'ячук І. І. Вплив реланіуму на механізми противірусної резистентності організму в умовах стадійного розвитку стрес-синдрому // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — К., 2003. — Вип. 12, кн. 2. — С. 457-461.

7. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression // Psych. Clin. North. Amer. — 1997. — Vol. 20. — P. 427-451.

8. Griffiths R. R., Weerts E. M. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals: implications for problems of long-term use and abuse // Psychopharmacology. — 1997. — Vol. 134. — P. 1-37.

9. Mediratta P. K., Sharma K. K. Differential effects of benzodiazepines on immune responses in non-stressed and

stressed animals // Indian J. Med. Sci. — 2002. — Vol. 56, N 1. — P. 9-15.

10. Salzman C. The benzodiazepine controversy: therapeutic effects versus dependence, with drawal and toxicity // Harv. Rev. Psychiatry. — 1997. — N 4. — P. 279-282.

11. Stress, neuropsychiatric disorders and immunological effects exerted by benzodiazepines / V. Covelli, A. B. Maffione, C. Nacci et al. // Immunopharmacology and immunotoxicology. — 1998. — Vol. 20, N 2. — P. 199-209.

УДК 616.98:578.828ВІЛ:616-091(477.74)

М. В. Литвиненко

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СТАТИСТИЧНИХ ДАНИХ АВТОПСІЙ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ В ОДЕСІ Й ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА ДАНИМИ ОДЕСЬКОГО ОБЛАСНОГО ПАТОЛОГО-АНАТОМІЧНОГО БЮРО

Одеське обласне патолого-анатомічне бюро

ВІЛ-інфекція/СНІД — це інфекційне захворювання, що спричинюється вірусами імунodefіциту людини та характеризується тривалим безсимптомним періодом, лімфаденопатією, ураженням імунної та нервової систем, наявністю опортуністичних і СНІД-асоційованих захворювань, із пандемічним розповсюдженням і 100%-ю летальністю [1].

Одеська область, внаслідок свого географічного розташування, — чи не найнебезпечніша в Україні щодо інфікування населення ВІЛ. Область має інтенсивні транспортні зв'язки з багатьма країнами світу через морські, повітряні, залізничні й автомобільні шляхи, а також є курортною зоною, що притягує до себе і потенційних виробників наркотиків, і задіяних у їх транзиті осіб, і власне споживачів ін'єкційних наркотиків. Це сприяло високій інфікованості ВІЛ населення області. Саме тому область посідає одне з перших місць в Україні за рівнем захворюваності на ВІЛ/СНІД [2].

Наркоманія в Україні «помолодшала», перше знайомство з наркотиками відбувається в 14–18 років. Найвищий рівень поширеності ВІЛ серед ін'єкційних нар-

команів зберігається в Миколаївській (30 %) та Одеській областях (19,6 %) [3].

Особливості ВІЛ-інфекції та СНІДу значною мірою пов'язані з належністю пацієнтів до різних груп ризику, наприклад, зменшення періоду латентного носійства, переважання вірусних опортуністичних інфекцій, найчастіше спостерігається у наркоманів. Вживання наркотиків позначилось і на скороченні перебігу СНІДу, коли хворі вмирають протягом року з моменту появи перших клінічних симптомів хвороби [4].

Мета роботи — дослідити медико-статистичні показники щодо ВІЛ-інфікованих осіб за матеріалами Одеського обласного патолого-анатомічного бюро (ООПАБ) упродовж 1998–2002 рр.

Матеріали та методи дослідження

Мета була реалізована шляхом предметного вивчення документації: карт і протоколів розтинів, даних історій хвороб. У протоколах розтинів, окрім паспортних даних, уточнювалися місце смерті, дані катамнезу й анамнезу, клінічні дані, соціальні умови життя хворих із ВІЛ-інфекцією: освіта, професія, наявність до-

даткових шкідливих факторів (вживання алкоголю, наркотиків).

Упродовж 1998–2002 рр., за даними ООПАБ, було проведено 17 569 розтинів померлих удома та в стаціонарах міста й області. Серед них було задокументовано 659 ВІЛ-інфікованих (3,75 %). У всіх випадках, підозрілих на інфікування ВІЛ (дані про вживання за життя наркотиків, зловживання алкоголем, асоціальний спосіб життя, виявлення під час розтину лімфаденопатії, СНІД-індикаторних хвороб), кров, отриману при автопсії, брали для аналізу щодо наявності ВІЛ. Розтини проводили у першу добу після смерті хворих, бо вважають, що виявлення сироваткових антитіл до ВІЛ можливе впродовж 24 год після настання смерті [5]. Кров об'ємом 5,0 мл брали зі стегнової вени померлих, після чого діагноз ВІЛ-інфекції був верифікований у спеціалізованому відділі ЦОВЛ із діагностикою СНІДу при обласній СЕС методом виявлення специфічних антитіл до вірусу та його окремих білків у реакції ІФА й імуноблотингу. Одержані дані обробляли методами варіаційної статистики [6].

