

ных белков, а по выраженности процессов ПОЛ можно судить о степени повреждения клеток. Первичными продуктами ПОЛ являются диеновые конъюгаты, которые относятся к токсическим метаболитам, оказывающим повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты [1].

В настоящее время актуальной является проблема изучения процессов ПОЛ при ишемии головного мозга при инфаркте миокарда, поскольку данные патологии являются ведущими причинами заболеваемости и смертности населения [2, 3].

Проблема изучения молекулярных основ токсических гепатитов остается в настоящее время весьма актуальной, в связи с тяжестью и распространенностью данных патологий. К одному из метаболических заболеваний печени относят токсический гепатит, который может приводить к деструкции гепатоцитов и усилению ПОЛ [2].

В этой связи целью нашей работы явилось определение уровня диеновых конъюгатов, как первичных продуктов ПОЛ, при экспериментальном токсическом гепатите, инфаркте миокарда и постишемической реперфузии головного мозга

В качестве объекта исследования использовали самцов белых лабораторных крыс (*Rattus rattus* L.) массой 150-200 г. Крысы были разделены на 4 экспериментальные группы: в 1-й группе (контроль; $n = 7$) животных содержали на стандартном режиме вивария; во 2-й группе ($n = 8$) животным для индукцирования экспериментального токсического гепатита (ЭТГ) вводили гепатотропный токсин CCl_4 в дозе 0,064 мл на 100 г веса после суточной пищевой депривации; в 3-й группе ($n = 8$) животным для моделирования инфаркта миокарда вводили 0,1% раствор адреналина в дозе 0,15 мл на 100 г массы тела; в 4-й группе ($n = 9$) ишемию головного мозга моделировали путем 30-минутной окклюзии обеих общих сонных артерий, реперфузия достигалась снятием окклюдоров. Для определения активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и креатинкиназы (КК-МБ) использовали стандартные наборы «Bio-La-Test». Состояние энергетического обмена головного мозга крыс оценивали по содержанию лактата и пирувата. Содержание ДК определяли спектрофотометрически при 233 нм. Полученные данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки степени поражения ткани печени определяли активность маркерных ферментов АлАТ и АсАТ в сыворотке крови крыс. Результаты исследования показали, что при ЭТГ активность АлАТ увеличилась в 7,7 раза, а активность АсАТ в 4,9 раза по сравнению с группой контрольных животных. Кроме того, показано, что при развитии экспериментального инфаркта миокарда наблюдалось увеличение активности АсАТ и КК-МБ почти в 6 раз по сравнению с животными, которым не вводили раствор адреналина. Подобные изменения активности маркерных ферментов являются свидетельством развития цитолитического синдрома, так как указывают на степень поражения ткани печени и сердечной мышцы.

Свидетельством подавления аэробного и усиления «аварийного» гликолитического механизма образования энергии у крыс с постишемической реперфузией головного мозга явилось значительное увеличение содержания лактата на фоне снижения содержания пирувата, что, в свою очередь, приводило к увеличению отношения лактат/пируват более чем в 7 раз по сравнению с группой контрольных животных.

Для оценки уровня свободнорадикального окисления при экспериментальном токсическом гепатите,

инфаркте миокарда и постишемической реперфузии головного мозга измеряли содержание первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов. Результаты проведенных исследований показали, что при экспериментальном токсическом гепатите происходило увеличение содержания ДК в ткани печени в 1,8 раза, а при ишемии миокарда уровень ДК в сердце увеличился в 3,7 раза по сравнению с контрольными показателями (содержание ДК в тканях контрольных животных). Уровень ДК в ткани головного мозга крыс с постишемической реперфузией возрастал более чем в 2,0 раза по сравнению с контрольными значениями. Это свидетельствует об интенсификации свободнорадикального окисления на фоне развития патологии, проявляющееся в накоплении высокотоксичных первичных продуктов ПОЛ.

Полученные нами данные показывают, что ишемическое повреждение тканей печени, сердца и головного мозга приводит к интенсификации перекисного окисления липидов, что может быть причиной дезинтеграции биологических мембран в условиях гипоксии. А наиболее высокий уровень продуктов ПОЛ, который был выявлен в кардиомиоцитах, свидетельствует о высокой чувствительности ткани сердечной мышцы к гипоксии.

Список литературы

1. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В. и др. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // Тер. архив. – 2002. – № 12. – С. 12-15.
2. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 48-59.
3. Федорова Т.Н., Болдырев А.А., Ганнушкина И.В. Перекисное окисление липидов при экспериментальной ишемии мозга // Биохимия. – 1999. – Т. 64. – Вып. 1. – С. 94-98.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Скогорева Н.В., Макеева А.В.

*Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия,
e-mail: runet13@yandex.ru*

В настоящее время изучение ревматоидного артрита приобретает общемедицинское значение, так как способствует пониманию сущности фундаментальных механизмов развития патологии и совершенствования фармакотерапии других распространенных заболеваний человека (атеросклероз, сахарный диабет типа II, остеопороз и др.), которые патогенетически связаны с хроническим воспалением [1].

Данное заболевание имеет большое социальное значение вследствие его широкого распространения. Ревматоидный артрит составляет около 10% от общего числа ревматических болезней, а ежегодная частота возникновения новых случаев заболевания составляет около 0,02%. Согласно данным ВОЗ, частота встречаемости ревматоидного артрита в популяции колеблется от 0,6 до 1,3%, при этом у близких родственников она достигает 3-5%. Женщины болеют значительно чаще по сравнению с мужчинами [2].

Точные причины развития ревматоидного артрита до сих пор не установлены. Считается, что ревматоидный артрит носит мультифакторную этиологическую направленность, в соответствии с которой заболевание может развиваться под влиянием разнообразных воздействий внешней среды при наличии генетически обусловленной предрасположенности к заболеванию. В качестве возможных инфекционных факторов выделяют микоплазмы, ретровирусы, вирус

Эпштэйна-Барр, цитомегаловирус, однако для реализации активности перечисленных инфекций необходимы определенные условия внешней среды. Для ревматоидного артрита таковыми являются тяжелый физический труд, неблагоприятные условия жизни, низкий уровень образования, распад семьи. Развитие ревматоидного артрита ассоциируется с носительством HLA-DR4 и HLA-DR1. Ассоциация между носительством определенных аллелей II класса главного комплекса гистосовместимости, имеющих общие аминокислотные последовательности, указывает на важную роль опосредуемой Т-лимфоцитами генетической предрасположенности к развитию данного заболевания.

Неизвестно, каким образом инфекция приводит к хроническому воспалению суставов. Возможно, ревматоидный артрит развивается в результате длительной персистенции возбудителя в суставах или накопления продуктов его жизнедеятельности в синовиальной оболочке. Не исключено, что при повреждении тканей сустава под действием инфекции появляются новые антигены, на которые развивается иммунный ответ, то есть процесс развивается по типу *аутоиммунного воспаления*. Кроме того, в основе ревматоидного артрита может лежать молекулярная мимикрия (сходство между чужеродными и собственными антигенами), в результате которой при иммунном ответе на антигены возбудителя вырабатываются антитела к аутоантигенам суставов.

Характер изменений в синовиальной оболочке подтверждает, что в патогенезе ревматоидного артрита участвуют иммунные механизмы, которые сопровождаются глубокими нарушениями иммунного ответа, а также количественным и качественным дисбалансом иммунокомпетентных клеток, нарушением регуляции активности медиаторов воспаления, вовлечением сосудов микроциркуляторного русла с нарушениями агрегатного состояния крови, повышением вязкости крови и формированием порочного круга, вовлекающего в себя практически все системы организма. В патогенезе ревматоидного артрита задействованы как факторы гуморального (Ig G и Ig M ревматоидные факторы), так и клеточного (Т-лимфоциты) иммунитета.

Для ранних стадий заболевания характерно поражение мелких сосудов и пролиферация синовиоцитов. Через некоторое время в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите появляются периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. Затем развивается отек синовиальной оболочки с выбуханием ее ворсин в полость сустава. В синовиальной оболочке постепенно разрастается соединительная ткань. Лимфоидные инфильтраты образуют фолликулы, напоминающие ревматоидные узелки. Возникновение деструктивных изменений хряща связано с формированием в синовиальной оболочке грануляционной ткани, которая проникает в хрящ и разрушает его. Столь характерная для ревматоидного артрита деформация суставов связана с хроническим воспалением не только суставных, но и околосуставных тканей и мышц. В связи с этим ревматоидный артрит относят к хроническому системному воспалительному заболеванию.

Лечение ревматоидного артрита остается одной из наиболее сложных проблем клинической медицины. Подавляющее большинство лекарственных средств, которые определяются как «базисные противовоспалительные препараты», применяются в ревматологии уже более 30 лет [3]. Однако только в течение последнего десятилетия были обобщены результаты основных исследований, посвященных оптимизации фармакотерапии данного заболевания. В насто-

ящее время помимо стандартных медикаментозных групп препаратов, применяемых для лечения ревматоидного артрита, включающих в себя препараты базисной терапии (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др.), глюкокортикоидные препараты и нестероидные противовоспалительные препараты, в мире зарегистрированы так называемые генно-инженерные биологические препараты, представляющие собой новый этап в развитии лечения ревматоидного артрита. Эти препараты позволяют осуществлять целенаправленное воздействие на ключевые механизмы развития ревматоидного воспаления. Наиболее широко в России применяются препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α), ключевого цитокина, участвующего в развитии ревматоидного воспаления. Полагают, что ФНО- α и другие провоспалительные цитокины являются основными факторами трансформации острого иммунного воспаления, свойственного ранней стадии ревматоидного артрита, в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур [4].

Известны новые биологические препараты, обладающие избирательной способностью влиять на те или иные механизмы воспаления при ревматоидном артрите. К ним относятся моноклональные антитела, которые, связываясь с поверхностными антигенами клетки, ведут к ее разрушению посредством активации системы комплемента, индукции клеточно-опосредованной цитотоксичности или апоптоза. Для лечения ревматоидного артрита также используют и рекомбинантные формы интерферона, как альфа, так и гамма.

Особый интерес для ревматологов представляют комбинации, в которых один из препаратов хотя бы отчасти подавляет отрицательное влияние другого. Такой комбинацией и стало сочетание диклофенака с пентоксифиллином, обладающее выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью у больных ревматоидным артритом.

Современные противоревматические препараты не увеличивают продолжительность жизни пациентов и не препятствуют раннему выходу их на инвалидность. Несмотря на проводимое лечение, только у 10% больных имеет место доброкачественное течение ревматоидного артрита с редкими обострениями, у 65-70% заболевание характеризуется хотя и медленным, но неуклонным прогрессированием с частыми обострениями и неполными ремиссиями, а у остальных развивается «злокачественный» вариант течения с множественным поражением суставов, резистентностью к проводимой фармакотерапии и тяжелыми, потенциально смертельными нарушениями функций внутренних органов.

Поэтому весьма актуальным остается поиск лекарственных препаратов пригодных для лечения ревматоидного артрита, которые помогут усовершенствовать подходы к фармакотерапии с использованием современных медицинских технологий и фундаментальных механизмов развития этого заболевания.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевт. Архив. – 2004. – № 5. – С. 5-7.
2. Амирджанова В.Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 49 с.
3. Насонов Е.Л. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите: место этанерцепта // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 5. – С. 1-20.
4. <http://medbe.ru/materials/diagnostika-i-lechenie-artritiv/lechenie-revmatoidnogo-artrita2>