

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ІНТЕРФЕРОНОГЕНУ «АМІКСИН ІС» НА ІНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗ І ЦИТОТОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ НК-КЛІТИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

Наводяться результати вивчення цитотоксичної активності НК-клітин, вмісту сироваткового ІФН і його фракцій залежно від кількості курсів лікування; аналізу взаємозв'язку імунологічних показників й інтерферонового статусу; зіставлення динаміки імунологічних показників і клінічної ефективності терапії аміксином хворих на ХГС. Показано, що тривала терапія аміксином хворих на ХГС справляє позитивний вплив на імунну систему. Клінічна ефективність аміксину підвищується при тривалому лікуванні (6–9 курсів).

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, клітинний імунітет, інтерферон, аміксин.

**THE STUDY OF THE INFLUENCE OF INTERFERONOGEN "AMYXIN IC" ON THE INTERFERONOGENESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF NK-CELLS IN THE PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC HEPATITIS C**

The investigation of cytotoxic activity of NK-cells, level of serum IFN and its fractions, that depended on quantity of treatment courses; analysis of immunological data, interferon status and clinical effectiveness of amyxin's therapy were shown in our work. The efficacy of amyxin in therapy of the patients suffering from chronic hepatitis C increases in prolonged treatment course (6–9 courses).

**Key words:** chronic hepatitis C, cell immunity, interferon amyxin.

УДК 158.83+612.804+611.84

Т. В. Дегтяренко, *д-р мед. наук, проф.*,  
О. В. Богданова,  
А. Г. Чаура

## ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПРЯМОВАНОЇ НЕЙРОІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ШЛЯХОМ АДЕКВАТНОГО БІОСТИМУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ НА ЗОРОВУ СЕНСОРНУ СИСТЕМУ

*Південноукраїнський державний педагогічний університет ім. К. Д. Ушинського, Одеса,  
Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова, Одеса*

Інтегративні системи організму — нервова, імунна й ендокринна — спряжено функціонують у тісних взаємодіях на всіх ієрархічних рівнях організації регуляторних процесів в організмі й, зважаючи на таку триєдність, дизрегуляторна патологія в якійсь із цих трьох основних гомеостатичних систем організму, ініційована негативним впливом будь-яких із патологічних факторів, внаслідок дефектності механізмів адаптативного гомеокінезу в організмі людини буде позначатися на функціонуванні спеціалізованих органів і тканин у всіх її біологіч-

них системах. На підставі концептуальних положень дизрегуляторної патології, розроблених академіком Г. Н. Крижанівським і його послідовниками, сучасна експериментальна та клінічна патофізіологія не тільки вирішує актуальні проблеми патогенезу системних дизрегуляторних порушень у спеціалізованих органах і тканинах, а й розробляє адекватні підходи до проведення полісистемної комплексної патогенетичної терапії (КПТ).

Комплексна патогенетична терапія відіграє важливу роль, по-перше, у запобіганні дегене-

рації й апоптозу диференційованих клітин, насамперед популяцій імуніцитів і нейро-нейрогліальних елементів, як морфо-функціональних одиниць, які реалізують молекулярно-генетичний і клітинний рівні регуляції, а по-друге, КПТ має провідне значення для відновлення функціонування в спеціалізованих тканинах тих ушкоджених клітин, в яких енергетичні та пластичні процеси ще зберігають здатність активізуватися під впливом фізіологічно адекватних стимулів. Доречним тут буде таке образне висловлювання Г. Н. Крижанівсь-

кого: «Лечение одних соматических расстройств, без подавления индуцирующих их центральных патогенных механизмов в виде патологической системы, является сугубо симптоматичным и его можно уподобить ремонту постоянно портящегося от дождя пола при сохранении дырки в крыше».

Беручи до уваги поліфакторність патогенезу патологічних процесів і можливість подальшого розвитку уражень у спеціалізованих тканинах внаслідок появи вторинних патологічних детермінант і патологічних систем (ендогенез патологічних процесів незалежно від первинного етіологічного фактора), корекція тільки окремих патологічних змін не може дати необхідного стійкого лікувального ефекту. А втім, за умови впливу цілеспрямованого лікування на контролюючі саногенетичні механізми, пластичні й універсальні компенсаторні механізми в організмі людини, клінічне видужування хворих може перейти в стан стійкого здоров'я, і тоді нові патогенні впливи вже не зможуть призвести до слідових патогенних структурно-функціональних зрушень у біологічних системах організму [1]. Усвідомлення парадигми, що типові патологічні процеси, до яких належать різні клінічні форми нейро-дегенеративної патології у дітей і дорослих, ініціюються і мають ризик подальшого прогресування внаслідок дефіцитарності в стані нейро-імуно-ендокринної регуляції в організмі, визначає сучасну стратегію лікування численних нозологічних форм захворювань людини, а саме: **розробку адекватного біоактивізуючого впливу на універсальні контролюючі саногенетичні механізми, які протидіють суто патогенним і сприяють розвитку компенсаторних змін у спеціалізованих органах і тканинах.** Вищезазначена стратегія стає провідною для медичної практики фахівців різного профілю, бо вона має теоретичне, експери-

ментальне та клінічне обґрунтування на підставі загальних патобіологічних закономірностей.

У контексті стратегії комплексної патогенетичної терапії доцільно вирізнити основні концептуальні положення сучасної патофізіології, що є, на нашу думку, теоретичною основою для обґрунтування можливості клінічного застосування спрямованої нейроімуномодуляції шляхом розробки адекватного біоактивізуючого впливу на зорову сенсорну систему [2]. Для патогенетичного обґрунтування можливості використання біоактивації морфофункціональних структур зорової сенсорної системи з метою адекватного впливу на процеси нейроімуномодуляції фундаментальне значення мають такі концептуальні положення, які ми інтерпретуємо в аспекті власного напрямку наукових досліджень.

**Наявність антисистем в основних ланках гомеокінезу,** які запобігають формуванню та гіперактивності патологічної системи. Постійна ефективна діяльність цих природних універсальних механізмів (наприклад, баланс запальних і протизапальних цитокінів, стресреалізуючих і стреслімітуючих систем, гемостатична система з її численними факторами) забезпечує стійкість стану здоров'я, унеможливорює прогресування та рецидив патологічного процесу та сприяє розвитку компенсаторних механізмів у організмі на всіх рівнях організації нейроімуно-ендокринної регуляції [3]. Зважаючи на це, біоактивізуюча терапія повинна застосовуватися при *неодмінному врахуванні в умовах розвитку патології вихідного стану функціонування основних ланок гомеокінезу,* який має широкий спектр міжіндивідуальної варіабельності, а відтак для адекватного впливу на стан нейроімуномодуляції в організмі необхідна розробка диференційованих методів біотерапії з використан-

ням індивідуального підходу до їх призначення.

**Функціонування загальних і регіональних трофічних систем,** які забезпечують постійний взаємний обмін трофічними речовинами між центральними регуляторними нейроструктурами, центральними органами імуногенезу та регіональними контролюючими механізмами в спеціалізованих органах і тканинах. Оскільки нервова й імунна системи являють собою коласальні генералізовані мережі, в яких постійно відбувається обмін метаболічними субстратами, факторами росту та диференціювання, пластичним матеріалом і різними біологічно активними речовинами (БАР), можливою є компенсація дефіциту нейротрофічних та імуномодулюючих факторів у якомусь із відділів біологічних систем організму за рахунок тих, що синтезуються в інших відділах генералізованих нейронних і цитокінових сіток [4; 5]. Беручи до уваги вищезазначене, у разі адекватного модулюючого впливу на механізми нейроімуномодуляції слід вважати можливим підключення додаткових метаболічних резервів енергетичного, пластичного матеріалу й інших трофогенів до тих регіональних зон, які потерпають від їх нестачі.

**Наявність переміжної активності функціонуючих структур** свідчить, що співвідношення кількості активно функціонуючих одиниць і одиниць, які знаходяться в стані спокою, постійно змінюється в збуджуваних тканинах під час виконання функціонального навантаження, що забезпечує можливість відновлення чи посилення пластичного й енергетичного потенціалу в спеціалізованих клітинах уже при здійсненні ними необхідної діяльності та відіграє важливу компенсаторну роль як в умовах норми, так і при розвитку патології [6]. Біоактивізуючий вплив за умови його адаптогенної спрямованості може підсилити функціональну активність високодифе-

ренційованих елементів нервової та імунної систем організму, а також спеціалізованих клітин у різних органах і тканинах, на які припадає підвищене функціональне навантаження.

**Дія подвійних функціональних посилок при організації регуляторних впливів** вказує, що саме тонкий баланс збуджуючих і гальмуючих посилок забезпечує оптимальне функціонування спеціалізованих клітин у всіх біологічних системах організму. Така організація регуляторних впливів є дуже важливою для забезпечення оптимальної інтегративної діяльності нервової, ендокринної та імунної систем як в умовах норми, так і при патології. Зазвичай дефіцитарність гальмуючого компонента призводить до порушення принципу подвійної функціональної посилки, що спостерігається при типових патологічних процесах, і при цьому в окремих нейроструктурах нервової системи та специфічних ланках імунітету відмічаються гіперреактивність і небажані зміни в організації регуляторних впливів. Адаптивна спрямована нейроімунomodуляція за умови її адекватного впливу на тонкий баланс збуджуючих і гальмуючих функціональних посилок може забезпечити позитивні лікувальні ефекти.

**Наявність впливу на спеціалізовані клітини постійного тонічного гальмуючого контролю** з боку інтегративних основних гомеостатичних систем забезпечує нормальне функціонування клітин, можливість відновлення їх внутрішньоклітинних структур, енергетичного та пластичного потенціалу та відсутність реактивних відповідей на різні функціонально не значущі стимули (фізіологічна міра регуляції). В умовах зняття тонічного гальмуючого контролю відбувається патологічне розгальмування клітин, що зумовлює виникнення дизрегуляційної патології внаслідок дефіцитарності контролюючих ек-

траклітинних (епігеномних) механізмів і призводить до змінення експресії генів, метаболічних процесів, структур рецепторного апарату спеціалізованих клітин, спектра ферментів і можливого часткового дедиференціювання [7; 8]. При застосуванні адекватних способів біостимуляції внаслідок відновлення нервового, імунологічного та трофічного контролю можна буде позбутись ознак дизрегуляційної патології, а це неодмінно позитивно позначиться на функціонуванні ушкоджених спеціалізованих структур у біологічних системах організму.

**Регуляторна роль автоантитіл і патогенетичне значення автоімунних механізмів при різних формах нейроімунпатології.** Відомо, що автоантитіла є модуляторами всіх основних функціонально-метаболічних подій на молекулярному, клітинному та міжклітинному рівнях, а відтак вони активно впливають не тільки на функціональну активність спеціалізованих клітин у всіх органах і тканинах організму, а і на стан гомеостазу організму в цілому при його взаємодіях із факторами середовища, включаючи модуляцію психофізіологічного стану людини і складних вроджених і набутих поведінкових актів [10]. Вищезазначеним автором доведено, що зміни в кількості, специфічності й афінності автоантитіл є доклінічними ознаками розвитку патологічних процесів, і при цьому різні форми соматичних, ендокринних, неврологічних і психічних захворювань людини мають різний «репертуар» антитіл (для кожної конкретної нозологічної форми свій характерний патерн). Розробками наукової школи проф. М. Б. Штарка визначене патогенетичне значення антитіл до нейроантігенів мозку як індукторів формування генератора патологічно підсиленого збудження (ГППЗ) в патогенетично значущому (ключовому) для даного нервового розладу відділі мозку. Аналіз біоелектричних ефек-

тів взаємодії антитіл з антигенами мозку показав, що імунологічна індукція ГППЗ пов'язана з деполяризацією клітинної мембрани, зниженням порога потенціалу дії, що веде до гіперактивації нейронів, зменшення кальційзалежного калієвого потоку та вхідного кальцієвого потоку [9].

Результатами запроваджених нами клініко-імунологічних досліджень доведена участь процесів автосенсибілізації до антигенів сітківки ока в патогенезі дистрофічних уражень спеціалізованих ретинальних нейроструктур. Підвищення автосенсибілізації організму до антигенів сітківки ока (у 6 раз порівняно з контролем) встановлено у хворих на цукровий діабет навіть при мікроангіопатіях очного дна в 71 % випадків за відсутності доказів ураження сітківки електрофізіологічними методами, а в подальшому при початкових формах ураження сітківки різко збільшується ступінь автосенсибілізації організму до нейроспецифічних антигенів сітківки ока і її наявність відмічається вже в 100 % випадків [10]. Оскільки саме послаблення тимусзалежних імунорегуляторних механізмів обумовлює залучення процесів автосенсибілізації до уражень спеціалізованих нейроструктур сітківки (мозку), реалізація адекватного впливу на адаптивні механізми імунного гомеостазу за допомогою різних видів біостимуляції може мати позитивні ефекти для клініки.

**Участь адренергічних механізмів імунного гомеостазу** в забезпеченні фізіологічно-адекватної стрес-реактивності та патогенетичне значення механізмів стресіндукованої імуносупресії для розвитку нейродегенеративних і стресіндукованих патологічних процесів [11]. Результати запроваджених нами клініко-імунологічних досліджень дозволили дійти висновку про патогенетичне значення індивідуальної адренергічної імунореактивності організму

при стресініційованих ураженнях спеціалізованих структур ока (цикл наукових праць Т. В. Дегтяренко, Р. І. Чаланова, 2001–2007). Нами розроблено «Спосіб визначення ступеня опікового стресу» на підставі оцінки ступеня чутливості «активних» Т-лімфоцитів хворих до нейромедіатору адреналіну (Патент на винахід № 62262 від 15.12.2003 р. Бюл. № 12), який впроваджено у клінічну практику. За умов розробки оптимальних режимів біоактивізуючої терапії можна адекватно впливати на індивідуальну адренергічну імунореактивність організму при дії стресових факторів різного генезу.

Нейроімунomodуляція — це комплекс інтегративних реакцій нервової (включаючи автономну ВНС і ВНД людини) й імунної систем (вроджений і адаптативний імунітет) на сенсорні й антигенні подразники різного генезу [12]. Внутрішні тригери (думки, почуття, опосередковані сигнальними молекулами мозку) та зовнішні інформаційні сигнали різної модальності, які надходять до ЦНС також, як і адекватні до імунної системи стимули (бактерії, віруси, ксенобіотики, травма), призводять до реактивного залучення всіх ієрархічно побудованих ланок нейро-імунно-ендокринної регуляції у відповідь на дію різноманітних факторів. Навіть при мінімальній (пороговій) дії будь-якого подразника міжсистемний рівень нейро-імунно-ендокринної регуляції забезпечує реактивну зміну функціонування організму як єдиного цілого завдяки механізмам нейроімунomodуляції, включаючи умовно-рефлекторну діяльність [13].

У нейроструктурах мозку спряжено функціонують нейронна і цитокінова сітки з їх адресними та водночас плейотропними ефектами, довгодистантними та близькодистантними (паракринними, автокринними) шляхами регуляції. Так, достатньо кількох молекул алергену у вдихуваному повітрі для роз-

гортання клінічної картини анафілактичного шоку або кількох фотонів світла для негайного залучення ретини до реалізації механізмів нейроімунomodуляції. Відомо, що імуноактивні речовини (ІЛ-2, Т-активін та інші фактори тимуса) впливають на функціональний стан нейроструктур мозку, зокрема таких спеціалізованих клітин, як нейротицити сітківки ока, а зміна активності фоторецепторів сітківки під впливом ІЛ-1 ініціює імунорегуляторні впливи на окремі мозкові структури завдяки наявності ретино-епіфізарно-гіпоталамічних взаємозв'язків [14].

Слід наголосити, що причетність сітківки ока та зорового сенсорного каналу до реалізації механізмів нейроімунomodуляції вже не викликає сумнівів у нейро- та патофізіологів, а втім залишається актуальною проблема обґрунтування можливості спрямованого впливу на адаптаційні механізми імунного гомеостазу шляхом біостимуляції зорової сенсорної системи.

Клітинний рівень функціонування нейроструктур мозку (нейрон-нейроглія як морфофункціональний елемент) реалізує специфічне реагування диференційованих нейротицитів, імунотицитів і секреторних клітин на подразники внутрішнього та зовнішнього середовища. Це відбувається завдяки спорідненості ліганд-рецепторних взаємодій на мембранах вищезазначених спеціалізованих клітин до нейромедіаторів, медіаторів імунної системи, гормонів, нейропептидів та інших нейрогуморальних регуляторів. Так, тучні клітини, які знаходяться в мозковій тканині та депонують БАР (головним чином гістамін, серотонін), активно впливають на проникність гематоенцефалічних і гематофтальмічних бар'єрів; їх вважають «імунологічними воротами» мозку та відводять їм важливу роль у здійсненні функціональних взаємозв'язків між нервовою, імунною й ендокрин-

ною системами [15]. Відомо, що ІЛ-2 індукуює ріст дендритів і впливає на диференціювання нейротицитів, а також виявляє регулюючу дію на експресію генів у спеціалізованих нейроструктурах гіпофіза та гіпоталамуса. Молекулярно-генетичний, біохімічний і ліганд-рецепторний механізми реалізують вплив на експресію генів спеціалізованих клітин (нейротицитів, імунотицитів) епігенетичних внутрішніх факторів і зовнішніх аферентних інформаційних сигналів. Завдяки молекулярно-генетичному механізму альтернативного сплайсингу реалізується можливість синтезу нових нейроспецифічних білків (НСБ) та імунomodулюючих пептидів адаптогенної спрямованості з ще не визначеними характеристиками і функціями [16].

Міжсистемний рівень регуляції забезпечується наявністю нервового контролю імуногенезу та впливом ендогенних імунomodуляторів на функціональну активність нейроструктур мозку, що зумовлює активні взаємозалежні двонаправлені взаємозв'язки між нервовою та імунною системами з функціонуванням механізму оберненого зв'язку при нейроімунomodуляції. Центри регуляції імунореактивності знаходяться в таких відділах ЦНС:

1) лімбіко-дієнцефальному відділі (гіпоталамус, гіпокамп, амигдала, епіфіз);

2) підкіркових нейроструктурах (норадренергічні нейрони блакитної плями на дні IV шлуночка мозку; холінергічні нейрони ядра Мейнерта; ГАМК-ергічні нейрони хвостатого ядра; серотонінергічні нейрони шва; дофамінергічні нейрони нігтростріатної системи);

3) нейроструктурах кори головного мозку, які безпосередньо й опосередковано через гіпоталамус здійснюють вплив на функціональний стан імунної системи (права півкуля має імуностимулюючий вплив, а ліва здебільшого виявляє імуносупресивну дію).

Ендогенні імуномодулятори (фактори кісткового мозку та тимуса, інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин та інші цитокіни) у свою чергу суттєво впливають на функціональний стан ЦНС, а саме:

а) змінюють патерни електричної активності нейронів у різних відділах мозку (сенсомоторна кора, гіпоталамус, таламус, амигдала);

б) змінюють рівень серотоніну, норадреналіну, ГАМК;

в) впливають на активність гіпофізарно-адреналової системи;

г) індукують апоптоз нейроцитів і клітин нейроглії (цитотоксична дія специфічних Т-кілерів);

д) опосередковують аналгезію та катаlepsію;

е) впливають на психоемоційний стан і змінюють поведінкові реакції [17; 18].

Організми і психофізіологічний рівень нейроімуномодуляції забезпечується формуванням стабільних і тимчасових психофункціональних систем, які, у свою чергу, беруть участь у системній організації складних форм поведінки, і саме своєрідні для кожної особи генотип-середовищні детермінанти будуть визначати індивідуальні особливості специфічної реактивності організму на сенсорні й антигенні подразники. Слід відзначити важливість дослідження міжіндивідуальної варіативності інтегративної діяльності мозку з урахуванням генетично-детермінованих особливостей функціональної асиметрії мозку (ФАМ) при визначенні реактивної відповіді на сенсорні й антигенні подразники (індивідуальний латеральний профіль особистості).

В останнє десятиріччя в нейробиології інтенсивного розвитку набули нейроімуноендокринологія, нейроімунопатологія та психонейрофармакологія, і сьогодні стало зрозуміло, що вищезазначені наукові напрямки мають прикладне значення для розв'язання актуальних проб-

лем клінічної патофізіології, спеціальної психології та пато-психології.

Роль епіфіза в регуляції біоритмів у організмі людини в координації нейрогуморальних ланок гомеокінезу інтенсивно досліджується в останні роки, а в клінічній практиці мелатонін уже успішно використовується при різних видах патології з метою імунокорекції та стимуляції процесів репаративної регенерації [19]. Слід наголосити, що цей гормон діє на мембранні та ядерні рецептори майже всіх спеціалізованих клітин, його ефекти реалізуються завдяки проникненню крізь гістогематичні бар'єри, і таким чином вплив мелатоніну розповсюджується практично на всі тканини, органи та біологічні системи організму. Унікальна властивість мелатоніну здійснювати регуляцію біологічних ритмів в організмі людини зумовлена циркадною періодичністю його продукції в епіфізі залежно від зовнішнього освітлення. Шишкоподібна залоза у складі гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної та симпатoadреналової систем відіграє провідну роль у процесах адаптації людини, бо вона не тільки координує життєдіяльність біологічних систем організму в умовах норми та патології, а й має важливе значення щодо забезпечення адекватності інтегративних реакцій організму при його взаємодіях із різноманітними факторами навколишнього середовища (сенсорні й антигенні подразники).

Беручи до уваги наявність ретино-епіфізарно-гіпоталамічних і ретино-гіпофізарних зв'язків, а також найзначнішу поширеність зв'язків із кортексом саме зорового аналізатора (з 80 % нейроструктур кори), системну організацію зорових функцій, а також спряженість функціонування спеціалізованих клітинних елементів нервової й імунної систем (нейронні, зокрема вербальні, сітки; цитокінові сітки), у клінічній практиці актив-

но апробуються різноманітні фізіологічно-адекватні біостимулюючі впливи на зорову сенсорну систему з метою оптимізації функціонування ієрархічно-побудованих нейроструктур мозку та реципрокної взаємодії нейроструктур кори, гемісфер і сенсорних систем мозку. У клінічній практиці вже протягом десяти років успішно використовуються латеральна світло-кольорова терапія при перинатальній патології, неврастенії, алкогольної залежності [20].

Запроваджені нами комплексні експериментальні дослідження з використанням сучасних методик (цитологічні, імунологічні, імуногістохімічні) довели, що біостимулююча дія на зоровий аналізатор низькоінтенсивного лазерного опромінювання різних діапазонів спектра призводить до позитивних імуномодулюючих ефектів. Використання череззіничного впливу на сітківку ока низькоінтенсивного різнокольорового лазерного опромінення (НІРКЛО) (інфрачервоний, помаранчевий, зелений, блакитний) дозволило нам встановити підвищення функціональної активності всіх ланок адаптативного імунологічного захисту (Т- і В-системи імунітету) і мононуклеарної фагоцитуючої системи (МФС). Отримані результати виявили відмінності впливу різних діапазонів НІРКЛО на функціональну активність імунокомпетентних клітин, що свідчить про доцільність розробки диференційованих підходів до використання лазерної терапії з метою імунокорекції. Встановлено, що оптимальним для досягнення імунокоригуючих ефектів є спільне послідовне застосування зеленого й інфрачервоного діапазонів спектра в режимі п'яти сеансів; при цьому одночасно з позитивним впливом на стан імунологічної реактивності організму спостерігається покращання мікроциркуляції сітківки ока. На підставі власних досліджень обґрунтована можливість

спрямованої нейроімуномодуляції шляхом адекватного біостимулюючого впливу на зорову сенсорну систему (НІРКЛЮ) та запропоновано «Спосіб впливу на імунологічну реактивність організму за допомогою НІРКЛЮ зорового аналізатора», на який отримано Деклараційний патент за № 18295 від 15.11.06 р.; автори Т. В. Дегтяренко, О. В. Богданова [5].

Незалежно від модальності пускових стимулів фізіологічно адекватні подразники, зокрема і переформовані фізичні фактори, активізують інваріантні, філогенетично більш давні жорсткі зв'язки в нейроструктурах мозку (це нейроструктури, які «очікують досвіду» і беруть участь у реалізації безумовно-рефлекторних захисних актів), і водночас сприяють залученню варіативних, онтогенетично-унікальних зв'язків у нейроструктурах мозку (це нейроструктури, які «залежать від досвіду», вони актуалізують набуті та формують нові умовно-рефлекторні зв'язки). Таким чином, слід вважати, що стимуляцію захисних адаптативних видоспецифічних реакцій людини можна здійснити саме шляхом спрямованого впливу на зорову сенсорну систему, а завдяки цьому залучити нейроімуномодулюючі механізми до реактивних перебудов в стані основних гомеостатичних систем організму. Крім того, слід зазначити, що типологічні властивості нервової системи особистості будуть відігравати провідну роль у якісних змінах у стані нейроімуноендокринної регуляції в організмі людини, тобто індивідуалізувати ці перебудови.

Вищезазначене свідчить про теоретичну обґрунтованість принципово нового підходу до розробки актуальної, але недостатньо розв'язаної проблеми спрямованого впливу на процеси нейроімуномодуляції шляхом стимуляції зорової сенсорної системи при психо-, вегето- й імунодисфункціях, які зумовлюють

і опосередковують розвиток типових патологічних процесів і більшості захворювань людини.

Практична реалізація цілеспрямованого впливу на процеси нейроімуномодуляції завдяки використанню фізіологічно адекватних методів активізації функціонального стану зорової сенсорної системи потребує проведення комплексних патофізіологічних досліджень для отримання достеменних клініко-імунологічних результатів, які підтверджують імунокоригуючу дію цих методів та їх терапевтичну ефективність.

Запроваджені нами комплексні дослідження дозволили виявити нейрофізіологічні механізми, які зумовлюють терапевтичну ефективність фосфенелектростимуляції (ФЕС) зорового сенсорного каналу. Позитивна дія методу черезшкірної електростимуляції зорового аналізатора (ЗА) позначалася на активізації сенсомоторних реакцій і оптимізації функціонального стану зорової сенсорної системи (ЗСС), що стало ініціюючим механізмом терапевтичного впливу цього методу при вегетодисфункціях і при порушеннях адаптаційних механізмів імунного гомеостазу у хворих на міопію [21; 22].

Провідна роль вегетативних та імунних дисфункцій у патогенезі міопічного процесу вже давно добре відома, доведена, зокрема результатами наших власних досліджень [23], і зважаючи на це, міопію слід розглядати як модель системної біодеградації сполучної тканини внаслідок порушень стану нейроімуноендокринної регуляції в організмі. У хворих на міопію виявлені порушення Т-супресивного імунологічного контролю (наявність дисбалансу між клітинними і гуморальними ланками імунної відповіді; зрив автотолерантності до Т-залежних антигенів сітчастої та судинної оболонки ока), а також підвищення специфічної чутливості Т-лімфоцитів до нейромедіаторів (норадреналіну й адре-

наліну). При міопічному процесі, як відомо, визначається дефіцит кровопостачання в кірковому відділі ЗА та зниження біоелектричної активності нейронів центрального відділу ЗА, а також дефіцитарність функціональних зв'язків зорової кори та порушення в діяльності гіпоталамічних, підкіркових і нейроструктур таламуса. Отримані результати власних досліджень визначили позитивну динаміку впливу фосфенелектростимуляції на зорові функції, стан кровообігу мозку й імунологічну реактивність організму у хворих на міопію. Відомо, що електрична стимуляція нейроструктур ЦНС імпульсними струмами при використанні адекватних режимів здатна позитивно впливати на електричні й іоноселективні властивості мембран нервових і нейрогліальних клітин, а також інтенсивність транспортно-метаболических процесів у цих клітинах [24]. Слід вважати, що індивідуально підібрані за фосфенфеноменом оптимальні режими електростимуляції зорової сенсорної системи не тільки покращують стан метаболічних процесів сітківки ока та функціонування акомодативно-конвергентного апарату ока, а й активно впливають на функціональний стан ВНС та імунної системи організму завдяки активізації ретино-епізарних, ретино-гіпоталамо-гіпофізарних і підкірково-кіркових взаємозв'язків. Нами одержано Деклараційний патент України за № 68497 від 16.08.2004 р. на «Спосіб імунокорекції порушень імунологічної реактивності організму за допомогою фосфенелектростимуляції зорового аналізатора» (Т. В. Дегтяренко, В. С. Пономарчук, В. С. Дроженко, А. Г. Чаура).

Підсумкові результати завершених дисертаційних досліджень А. Г. Чаури, спрямованих на визначення нейрофізіологічних механізмів впливу електростимуляції зорового аналізатора, дозволили довести коригуючий вплив ФЕС при вегето- й

імунодисфункціях і поновити уявлення про механізми терапевтичних ефектів різних частотних режимів електростимуляції ЗСС. Запроваджені дослідження нейроімуномодулюючого впливу різних частотних режимів електростимуляції ЗА (10, 15, 30 Гц) дозволили встановити залежність терапевтичних ефектів ФЕС від частоти подразнення зорового аналізатора та зазначити, що оптимальним щодо позитивних ефектів на функціональний стан як зорової сенсорної системи, так і нервової та імунної систем є частотний режим 15 Гц. Це визначено на підставі оцінки динаміки патерну зорових викликаних потенціалів (ЗВП), показників зорових функцій, а також показників функціонального стану ВНС та імунологічної реактивності організму (зокрема рецепції «активних» Т-лімфоцитів до нейромедіаторів і нейроспецифічних антигенів сітківки ока). Слід наголосити, що частотний режим 15 Гц відповідає альфа-риту сумарної біоелектричної активності мозку, який має гармонізуючий вплив на функціональну активність кори головного мозку, нейроструктур сенсорних систем, а також функціональну взаємодію кірково-підкіркових нейроструктур і гемісфер.

Комплексний аналіз впливу ФЕС на функціональний стан зорового аналізатора, вегетативної та імунної систем організму дозволив визначити нейрофізіологічні й імунотропні механізми, які зумовлюють високу терапевтичну активність цього методу. На підставі функціонально-діагностичних досліджень, які були проведені у 116 хворих на міопію молодого віку (середній вік  $(14,40 \pm 0,18)$  року), була визначена позитивна динаміка функціонального стану ЗСС (за показниками гостроти зору вдалину і близько, а також гостроти зору в мезопічних умовах освітлення; підвищення активності фовеа-аферентного шляху за феноменом Гайдингера, а також

світлової чутливості фоторецепторів сітківки; показниками лабільності за методикою КЧСМ за фосфеном і швидкістю зорово-моторної реакції; зменшення латентності ранніх піків зорового викликаного потенціалу (ЗВП)). Визначені нейрон-фізіологічні механізми впливу ФЕС полягають у активізації функціонального стану всіх нейроструктур ЗСС — від фоторецепторів провідникового до центрального відділів зорового сенсорного каналу, що опосередковується активізацією міжпівкульової взаємодії фронтоталамічних відділів головного мозку, нормалізацією вегетативної нервової регуляції в організмі, адекватним впливом на процеси автотолерантності й адренергічні тимус-залежні механізми імунного гомеостазу [25].

Результати запроваджених клініко-імунологічних досліджень дозволяють дійти висновку, що застосування ФЕС як патогенетично обґрунтованого засобу корекції вегето- й імунодисфункції за умов використання адекватного режиму біостимуляції ЗСС відкриває перспективу проведення спрямованої нейроімуномодуляції для отримання бажаних терапевтичних ефектів.

В аспекті актуальності наукових розробок, щодо обґрунтування доцільності клінічного застосування при ураженнях нервової системи неінвазивних ефективних і безпечних методів електростимуляції нейроструктур мозку слід відзначити наукові праці видатних представників нейрофізіологічних шкіл Одеського та Донецького державних медичних університетів — професорів Л. С. Годлевського [26] і С. К. Євтушенка [27], у яких підбито підсумки фундаментальних досліджень механізмів нейротропних ефектів транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) мозку. Запроваджений детальний аналіз можливих нейрофізіологічних механізмів дії ТМС дозволив професору Л. С. Годлевському ді-

йти висновку, що реалізація лікувальних ефектів ТМС опосередковується суттєвими змінами синтезу ендогенних нейроімуномодуляторів (зокрема BDNF і TNF- $\alpha$ ), функціонального стану нейромедіаторних систем мозку та нейроендокринних відповідей, насамперед у гіпокампальних зонах, шарі гранулярних клітин, парієтальній і периформній корі [28]. Цікаво, що реалізація гальмуючих ефектів ТМС здійснюється за рахунок підвищення активності ГАМК-ергічної системи й оптимізації діяльності структур антиепілептичної системи мозку, а супресивна дія ТМС на функціональну активність бета-адренергічних рецепторів свідчить про можливість її позитивного впливу на метаболічні процеси в спеціалізованих системах мозку [26]. Дискантні ефекти ТМС, які реалізуються трансинаптично та призводять до розповсюдження збудження в синаптично пов'язаних кортикальних і субкортикальних структурах, забезпечують комплексну дію ТМС на стан нейромедіаторних систем мозку і генез ритмів ЕЕГ нейрональними структурами, що дозволяє здійснити певний вплив на ці патогенетичні механізми, які беруть участь у розгортанні різних нейропатологічних синдромів. А втім слід погодитися з думкою Н. П. Бехтеревої [29] і Л. С. Годлевського [30], що актуальним є подальше дослідження механізмів нейротропного впливу електростимуляції з метою досягнення оптимальних лікувальних ефектів при психоневротичних розладах. Як зазначає проф. С. К. Євтушенко [27], ТМС мозку відкриває нові можливості дослідження пластичності мозку в нормі та при патології, нові підходи до оцінки функцій зорової, соматосенсорної, лобної кори, мозкових центрів мовлення, а також значною мірою доповнює арсенал методів діагностики мозкових інсультів демієлінізуючих і нервово-м'язових захворювань, хворо-

би Альцгеймера, мієлопатій і спінальних травм. Як неінвазивний метод ТМС мозку знайшла широке застосування в клінічній практиці та зокрема може бути використана з метою спрямованої нейроімунотерапії.

Таким чином, отримані результати власних експериментальних і клініко-імунотерапевтичних досліджень, а також вищезазначені теоретично-методичні задачі дозволяють дійти висновку, що спрямована нейроімунотерапія шляхом адекватного впливу на ЗСС має реальні перспективи для впровадження в клінічну практику з метою досягнення терапевтичних і профілактичних ефектів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Крыжановский Г. Н.* Патология реакции как патофизиологическая проблема / Г. Н. Крыжановский // 1-й Рос. конгр. по патофизиологии : тез. докладов. — М., 1996. — С. 19-20.
2. *Дегтяренко Т. В.* Биогенные стимуляторы и иммунореактивность / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькин. — О. : Маяк, 1997. — 286 с.
3. *Баринев Э. Ф.* Гистогематические барьеры мозга: Проблемные вопросы и прикладные аспекты / Э. Ф. Баринев // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* — 2006. — Т. 2, № 1-2. — С. 3-7.
4. *Jankowsky J. L.* The role of cytokines and growth factors in seizures and their sequelae / J. L. Jankowsky, P. H. Patterson // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 63. — P. 125-149.
5. *Early increases in TNF-alpha, IL-6 and IL-1 beta levels following transient cerebral ischemia in gerbil brain* / K. Saito, K. Suama, K. Nishida [et al.] // *Neurosci. Lett.* — 1996. — Vol. 206. — P. 149-152.
6. *Frank R.* Electrical nerve stimulation. Theory, experiments and applications / R. Frank. — Wien ; N. Y. : Spingen-Verlag, 1990. — P. 264.
7. *Yang H.* Evidence for hypothalamic paraventricular / H. Yang, L. Wang, J. Ju // *Neuroendocrinology.* — 1997. — Vol. 4. — P. 120-127.
8. *Штарк М. Б.* Биоэлектрические механизмы индукции антителами генератора патологически усиленного возбуждения при развитии нейроиммунных состояний / М. Б. Штарк, Х. Л. Гайнутдинов // *Моноклональные тела в нейробиологии* : сб. научн. трудов. — Новосибирск, 1995. — С. 121-144.
9. *Полетаев А. Б.* Моноклональные антитела в нейробиологии / А. Б. Полетаев ; под ред. М. Б. Штарка. — Новосибирск : Наука, 1995. — С. 121-144.
10. *Функциональный стан генетического аппарата Т-лимфоцитов и их рецепция до антигенов* / Т. В. Дегтяренко, Р. Ф. Макулькин, Г. Ф. Кривда, О. В. Богданова // *Одесский медицинский журнал.* — 2003. — № 1. — С. 49-50.
11. *Кцюян А. А.* Адренорецепторы в иммуномодуляции — современные представления и будущие направления / А. А. Кцюян, А. А. Петросян // *Терапевтический архив.* — 2002. — № 10. — С. 45-48.
12. *Spektor M.* Bereavement depression stress and immunity neural modulation / M. Spektor ; ed. R. Gnilleman. — N. Y. : Raven Press, 1995. — P. 9-44.
13. *Maestroni G. M.* Therapeutic potential of melatonin / G. M. Maestroni, A. Conti, J. R. Russel // *Neuroscience.* — 1997. — 178 p.
14. *Акмаев И. Г.* Нейроиммуноэндокринология : истоки и перспективы развития / И. Г. Акмаев // *Успехи физиол. наук.* — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 4-15.
15. *Чеботарев В. Ф.* Современные представления о механизмах аутоиммунного процесса. Аутоагрессия и проблемы иммунореабилитации при эндокринной патологии / В. Ф. Чеботарев // *Клин. иммунология и аллергология.* — 1998. — № 1. — С. 59-64.
16. *Лебедев К. А.* Новая иммунология — иммунология распознающих рецепторов / К. А. Лебедев, И. Д. Полякина // *Известия РАН.* — 2006. — № 5. — С. 517-529. — (Сер. Биология).
17. *Manos-Fernandes M. A.* The role of tumor necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system / M. A. Manos-Fernandes, M. Fresno // *Prog. Neurobiol.* — 1998. — Vol. 56. — P. 307-340.
18. *TNF-alpha: a neuromodulator in the CNS* / V. Pan, J. E. Zadina, R. E. Harlan [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1997. — Vol. 21. — P. 603-613.
19. *Лысенко А. С.* Роль эпифиза в защите организма от повреждения / А. С. Лысенко, Ю. В. Редькин // *Успехи физиологических наук.* — 2003. — Т. 34, № 4. — С. 4-15.
20. *Селезнев А. Г.* Латеральная светотерапия и латерально-стрессовое цветопрограммирование при алкогольной зависимости / А. Г. Селезнев // *Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии* : сб. науч. работ укр. НИИ клин. и эксп. неврологии и психиатрии ; под общ. ред. И. И. Кутько, П. Т. Петрюка. — Х., 1996. — Т. 3. — С. 521-523.
21. *Пономарчук В. С.* Влияние фосфенэлектростимуляции на состояние вегетативного и иммунного статуса организма у больных с частичной атрофией зрительного нерва и миопией / В. С. Пономарчук, В. С. Дрожженко, А. Г. Чаура // *Нейроиммунология. Исследования, клиника, лечение* : 11-я Всерос. науч.-практ. конф. неврологов, Россия, Санкт-Петербург, 15-18 мая 2002 г. — СПб., 2002. — С. 230.
22. *Дегтяренко Т. В.* Зависимость лечебных эффектов фосфенэлектростимуляции у пациентов с миопией от частоты раздражения / Т. В. Дегтяренко, В. С. Пономарчук, А. Г. Чаура // *Нейрофизиология, НАН Украины.* — 2002. — Т. 34, № 6. — С. 462-467.
23. *Бушуева Н. Н.* Результаты лечения спазма аккомодации и слабой миопии электростимуляцией на аппарате «Этранс» / Н. Н. Бушуева // *Транскраниальная электростимуляция* : сб. статей ; под ред. Д. П. Дворецкого. — СПб., 1998. — С. 519.
24. *Chronic treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits seizure induction by electroconvulsive shock in rats* / A. Fleischmann, S. Hirschmann, O. T. Dolberg [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 45, N 6. — P. 759-763.
25. *Дегтяренко Т. В.* Индивидуализированные параметры зрительной афферентации и окулодинамики в концепте психонейроиммунологии / Т. В. Дегтяренко, Е. В. Ушан // *Материалы 6-го съезда аллергологов и иммунологов СНГ* // *Аллергология и иммунология.* — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 272-273.
26. *Годлевский Л. С.* Стимуляция мозга: механизмы прекращения судорожной активности / Л. С. Годлевский, Е. В. Коболев, И. В. Смирнов. — О. : Нептун-Технология, 2006.
27. *Евтушенко С. К.* Метод транскраниальной магнитной стимуляции: новые возможности в диагностике и лечении заболеваний нервной системы / С. К. Евтушенко, Н. Э. Казарян, В. А. Симонян // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* — 2006. — № 1-2. — С. 90-95.
28. *TNF-alpha in Cerebral Cortex and Cerebellum is affected by Amygdalar Kindling but not by stimulation of Cerebellum* / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, A. A. Oleinik, R. S. Vastianov // *Pol. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 54. — P. 655-660.
29. *Бехтерева Н. П.* Магия мозга и лабиринты жизни / Н. П. Бехтерева. — СПб. : Сова, 2003. — 349 с.
30. *Патогенетичне обґрунтування корекції судомної активності, резистентної до дії антиепілептичних препаратів* / А. С. Годлевський, Є. В. Коболев, І. В. Смирнов, С. С. Пучкова // *Читання ім. В. В. Підвисоцького* : матеріали конф. — О., 2006. — С. 107-108.



## ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПРЯМОВАНОЇ НЕЙРОІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ШЛЯХОМ АДЕКВАТНОГО БІОСТИМУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ НА ЗОРОВУ СЕНСОРНУ СИСТЕМУ

Авторами наведено патогенетичне обґрунтування можливості використання біоактивації морфофункціональних структур зорової сенсорної системи з метою адекватного впливу на процеси нейроімуномодуляції, викладені фундаментальні концептуальні положення щодо доцільності застосування спрямованої нейроімуномодуляції в клінічній практиці.

**Ключові слова:** нейроімуномодуляція, зорова сенсорна система, імунокорекція.

## THEORETIC METHODOLOGICAL GROUND OF CLINICAL APPLICATION OF DIRECTED NEUROIMMUNOMODULATION BY ACTIVATING BIOSTYMLATION INFLUENCE ON VISUAL SENSORY SYSTEM

The authors present the pathogenetical ground of possibility of the use of bioactivating of morphofunctional structures of the visual sensory system with the purpose of adequate influence on the processes of neuroimmunomodulation; fundamental conceptual positions as for expedience of application of directed neuroimmunomodulation at clinical practice are expounded.

**Key words:** neuroimmunomodulation, visual sensory system, immunocorrection.

УДК 615.9:612.014.46

О. Є. Левченко, канд. мед. наук, доц.

## ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОДРАЗЛИВИХ РЕЧОВИН КАПСАЇЦИНУ І МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ОТРУЄННІ

Українська військово-медична академія, Київ

## Вступ

Отруйні речовини подразливої дії входять до арсеналу засобів масового хімічного ураження, призначених до застосування як за воєнного, так і за мирного часу. Історія та сьогодення свідчать про неодноразові випадки їх використання і збройними силами для воєнних цілей, і силовими правоохоронними структурами як «поліцейських газів» [1–3].

Однією з провідних вимог до таких подразливих речовин (ПР) і головною науково-практичною проблемою медико-токсикологічної оцінки, що розв'язується в процесі створення ПР, є безпека при їх застосуванні й, зокрема, відсутність або незначущість резорбтивної токсичної дії при гострому отруєнні навіть високими дозами. Інтегральним

показником загальнобіологічної активності й, у першу чергу, безпеки ПР є їх гостра токсичність.

Разом із традиційно відомими CS, CR, хлорацетофеноном останніми роками заслуговують увагу, з точки зору необхідності всебічної токсикологічної оцінки, порівняно нові ПР: капсаїцин і морфолід пеларгонової кислоти (МПК) [4; 5]. Дані про їх гостру токсичність, зокрема хімічно чистих зразків, є фрагментарними, недостатньо і не всебічно оціненими. Відсутній порівняльний аналіз гострої токсичності капсаїцину та МПК, що необхідно для визначення перспектив створення на їх основі ефективних і безпечних подразливих рецептур.

**Метою** роботи було визначити на експериментальних тваринах показники гострої смер-

тельної токсичності капсаїцину та МПК і провести їх порівняльну оцінку.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктом даного дослідження була токсичність подразливих отруйних речовин, предметом дослідів — показники летальної токсичної дії ПР при їх пероральному шляху надходження. Використані методи — токсикологічні, статистичні. Матеріалами досліджень були лабораторні тварини та хімічно чисті ПР — капсаїцин і МПК.

Гостра токсичність вивчена на дрібних лабораторних тваринах — статевозрілих білих мишах, білих щурах і морських свинках. Речовини МПК, капсаїцин вводили у вигляді емульсії у соняшниковій олії однократно перорально за допомо-