

39. Чернов С. Ю. Совершенствование диспансерного наблюдения и санаторного лечения больных туберкулезом: Тез. докл. — Уфа, 1985 — С. 68—69.

40. Щербатюк А.С., Сабанов А.И. // Пробл. туб. — 1980 — № 1 — С. 48—51.

41. Щербатюк А.С., Сабанов А.И., Фролова К.Х. // Пробл. туберкул.—1983.— № 5.— С. 13—17.

42. Щербатюк А.С., Сабанов А.И., Гавриленко В.С. и др. // VI Всероссийский съезд фтизиатров: Тез. докл.— Кемерово, 1987 — С. 199—201.

43. Шеметов А.В., Линчук А.Д. Теоретичес-

кие и клинические аспекты процессов незаболевания, заболевания и выздоровления: Научные труды Иркутского государственного медицинского института. — Иркутск, 1973 — С. 127—128.

44. Шквара А.В., Потапенко Л.Б. Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии. — Владивосток, 1982.

45. Ястребов В.С., Щербатюк А.С., Сабанов А.И. // Проблемы бреда, пограничных состояний и вопросы организации психиатрической помощи. — М., 1975.

Поступила 15.12.95.

УДК 616.153.857:547.857:615.272

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИХ НА РЕЦЕПТОРЫ АТФ — P₂-ПУРИНОРЕЦЕПТОРЫ

А.У. Зиганшин, Л.Е. Зиганишина

Кафедра фармакологии (зав. — проф. Р. С. Гараев) Казанского государственного медицинского университета, кафедра анатомии и биологии развития (зав. — проф. Дж. Бернсток) колледжа Лондонского университета

Помимо хорошо известной роли пуриновых соединений в метаболизме, росте и размножении клеток, за последние два десятилетия накопился обширный фактический материал, свидетельствующий о важной роли пуринов в межклеточных взаимодействиях [13, 34, 38]. Установлено, что ряд физиологических и патофизиологических реакций приводит к высвобождению клетками пуриновых соединений (преимущественно аденозина и аденозин-5'-трифосфорной кислоты—АТФ), которые способны взаимодействовать со специальными рецепторами для них — пуринорецепторами [8, 21, 39]. Последние подразделяются на два основных класса: P₁-пуринорецепторы и P₂-пуринорецепторы, основными эндогенными лигандами которых являются соответственно аденозин и АТФ [12]. Согласно современной классификации, выделяют три подкласса P₁-(аденозиновых)-пуринорецепторов [15] и пять подклассов P₂-(АТФ)-пуринорецепторов — P_{2x}, P_{2y}, P_{2z}, P_{2t}, P_{2u} [16, 24]. Многие аспекты физиологии, фармакологии и клинического значения аденозиновых рецепторов довольно подробно обсуждены в недавних работах [15, 21, 24], в том числе в отечественных [3, 4], поэтому задачей настоящего обзора было освещение малоизвестных сторон возможного клинического значения рецепторов АТФ.

Благодаря бурно растущему интересу к P₂-пуринорецепторам и соответственно значительному пополнению знаний о роли внеклеточной АТФ во многих органах и тканях, к настоящему времени накоплен солидный фактический материал, свидетельствующий о том, что P₂-пуринорецепторы могут представлять собой мишень для фармакологического воздействия и, следовательно, создания лекарств с принципиально новым механизмом действия [27, 40]. Более того, большое многообразие подтипов P₂-рецепторов позволяет надеяться, что могут быть созданы органо- или тканеспецифические препараты.

Имеется целый ряд работ о наличии P_{2y}-пуринорецепторов на инсулинсекретирующих β-клетках поджелудочной железы [10, 26]. Стимулирование этих рецепторов ведет к мобилизации внутриклеточного Ca²⁺, что обеспечивает стабильную секрецию инсулина и выраженную устойчивость к гипергликемии. Интересно, что инсулинстимулирующий эффект агониста P_{2y}-пуринорецепторов — АДФβS — отчетливо проявляется и при пероральном его применении, в том числе на стрептозотоциновой модели диабета у крыс [23]. Эти находки служат хорошим основанием для поиска новых пероральных сахароснижающих средств с подобным механизмом действия.

Известно, что во время воспалительной реакции создаются условия для высвобождения во внеклеточное пространство больших количеств АТФ, которая усиливает воспаление за счет собственного провоспалительного действия [20]. Кроме того, наличие P₂-пуринорецепторов установлено на поверхности ряда клеток, участвующих в воспалительной реакции, в том числе нейтрофилов, лимфоцитов и тучных клеток [19, 35]. Основываясь на этих данных, мы провели исследования, показавшие, что некоторые антагонисты P₂-пуринорецепторов угнетают развитие воспалительного отека, вызванного АТФ [40]. Это свидетельствует о перспективности исследования антагонистов P₂-пуринорецепторов потенциальных противовоспалительных средств принципиально нового механизма действия.

Исходя из того, что высокие концентрации внеклеточной АТФ выражено угнетают рост опухолевых клеток в культуре, была оценена ее эффективность *in vivo* и показано, что АТФ оказывает значительное цитостатическое и цитотоксическое действие на ряд опухолей у мышей [31]. Вероятным механизмом этого противопухолового действия АТФ является стимулирование P_{2z}-пуринорецепторов, приводящее к от-

крытию неселективных пор в мембране клетки и к последующему апоптозу — программируемой смерти [28, 30]. В настоящее время проводятся клинические испытания эффективности внутривенных вливаний растворов АТФ на больных с опухолевыми процессами. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что помимо выраженного противоопухолевого действия АТФ приостанавливает потерю массы тела (кахексию) у пациентов [31].

Применение АТФ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, как правило, связывают с его распадом до аденозина, который вызывает брадикардию, оказывает отрицательный инотропный эффект, снижает артериальное давление [4, 25, 39]. Однако для АТФ и без распада до аденозина присуще противоаритмическое действие при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии [1, 5, 33], ишемии мозга и сердца [6], инсульте [7]. Регулируемая гипотензия, вызываемая внутривенным введением АТФ, в настоящее время используется в ряде клиник [9], причем установлено, что в отличие от наиболее часто используемого в этих целях нитропруссид натрия, АТФ не вызывает повышения уровня катехоламинов в крови и гипертензии при отмене препарата [11].

Центральные эффекты пуринов также долгое время связывались прежде всего с аденозином [2]. Однако к настоящему времени накапливаются сведения о том, что и АТФ может влиять на ЦНС и прежде всего как регулятор и модулятор выброса других нейромедиаторов [24]. АТФ обладает выраженным анальгетическим действием и при длительном ее применении привыкания или пристрастия не наблюдается [22]. Недавно было предположено, что АТФ может играть важную роль в межнейрональных контактах как быстрый медиатор [17]. Физиологическое значение этого действия ясно не до конца, но уникальность ситуации может заключаться в двойном действии АТФ — быстрое стимулирующее действие самой АТФ может сменяться более долговременным ингибирующим влиянием продукта ее распада аденозина. Перспективы этого направления совершенно очевидны и в настоящее время привлекают внимание многих исследователей [40].

Атропинрезистентный компонент сократительного ответа мочевого пузыря многих млекопитающих, в том числе человека, опосредуется R₂х-пуринорецепторами [36]. Возможно, что пуринергический компонент приобретает особое значение при некоторых патологических ситуациях. Так, у больных с хроническим интерстициальным циститом, который сопровождается обычно недержанием мочи, обнаружено патологическое повышение чувствительности к АТФ [29], что открывает новые области применения для селективных R₂х-антагонистов.

Возможными иными областями применения препаратов, влияющих посредством стимулирования или антагонизма с R₂х-пуринорецепторами, могут быть также нарушения легочного [21] и почечного [14] кровообращения, деминерализация и остеопороз костей [32], расстройства репродуктивной функции [18, 37].

Таким образом, в настоящее время идет интенсивное изучение не только физиологической и патофизиологической роли внеклеточной АТФ, но и поиск препаратов, способных оказывать благоприятное воздействие посредством влияния

на R₂х-пуринорецепторы. И хотя, кроме АТФ, которая уже является клинически широко используемым препаратом, на сегодняшний день нет иных лекарственных средств, влияющих на R₂х-пуринорецепторы, уже в ближайшем будущем можно ожидать появления селективных агонистов и антагонистов R₂х-пуринорецепторов, эффективных не только *in vitro*, но и *in vivo*. Совершенно очевидно, что это направление создания новых лекарственных препаратов является весьма перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варшавский С.Ю., Медведев М.М.// Кардиология. — 1990. — Т.30. — С. 22—23.
2. Гокина Н.И., Гурковская А.В., Шуба М.Ф.// Физиол. журн. СССР. — 1983. — Т.69. — С. 803—810.
3. Елисеев В.В.// Хим.-фарм. журнал. — 1987. — № 8. — С. 910—919.
4. Елисеев В.В., Полтавченко Г.М. Роль аденозина в регуляции физиологических функций организма. — СПб, 1991.
5. Липницкий Т.Н., Денисюк В.И., Рандин А.Г. и др.// Кардиология. — 1993. — Т.33. — С.23—25.
6. Марченко С.М., Обухов А.Г., Волкова Т.М.// Нейрофизиология. — 1988. — Т.20. — С.410—412.
7. Шуба М.Ф., Гокина Н.И., Гурковская А.В. Механизмы возбуждения и сокращения гладких мышц мозговых сосудов. — Киев, 1991.
8. Abbraccio M.P., Burnstock G.// Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol.64. — P.445—475.
9. Aso Y., Tajima A., Suzuki K. et al.// Urology. — 1986. — Vol.6. — P.512—520.
10. Arkhammar P., Hallberg A., Kindmark H., et al.// Biochem. J. — 1990. — Vol. 265. — P.203—211.
11. Bloom B.C., Fukunaga A.F., Ma C. et al.// Anesthesiology. — 1985. — Vol. 63. — 517—525.
12. Burnstock G. In: Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach/ Eds. R.W.Straub, L. Bolis. — N.-Y.: Raven Press, 1978. — P.107—118.
13. Burnstock G.// Drug Dev. Res. — 1993. — Vol. 28. — P. 195—206.
14. Churchill P.C., Ellis V.R.// J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — Vol. 265. — P.334—338.
15. Collis M.G., Hourani S.M.O.// Trends Pharmacol. Sci. — 1993. — Vol. 14. — P.360—366.
16. Cusack N.J.// Drug Dev. Res. — 1993. — Vol. 28. — P. 244—252.
17. Edwards F.A., Gibb A.J.// FEBS Lett. — 1993. — Vol.325. — P. 86—89.
18. Evans M.C., Swan J.H., Meldrum B.S.// Neurosci. Lett. — 1987. — Vol. 83. — P. 287—292.
19. Falsoni S., Munirati M., Ferrari D. et al.// J. Clin. Invest. — 1995. — Vol.95. — P.1207—1216.
20. Foreman J.C., Jordan C.C.// Br. J. Pharmacol. — 1981. — Vol. 73. — P. 207.
21. Fredholm B.B., Abbraccio M.P., Burnstock G. et al.// Pharmacol. Rev. — 1994. — Vol. 46. — P.143—156.
22. Goma A.A.// Pharmacol. Toxicol. — 1987. — Vol. 61. — P.199—202.
23. Hillaire-Buys D., Bertrand G., Chapal J. et al.// Brit. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 109. — P. 183—187.
24. Hoyle C.H.V., Burnstock G. In: Adenosine in the Nervous System/ Ed. T.W.Stone. — London: Acad. Press. — 1991. — P. 43—76.

25. Jacobson K.A., van Galen P.J.M., Williams M. // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35. — P. 407—422.
 26. Li G., Milani D., Dunnel M.J. et al. // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 286. — P. 3449—3457.
 27. Mast S.G. // Drug News Perspect. — 1992. — Vol. 5. — P. 378—383.
 28. Murgia M., Pizzo P., Zanovello P. et al. // ATLA. — 1992. — Vol. 20. — P. 66—70.
 29. Palea S., Artibani W., Ostardo E. et al. // J. Urol. — 1993. — Vol. 150. — 2007—2012.
 30. Pizzo P., Murgia M., Zambon A. et al. // J. Immunol. — 1993. — Vol. 109. — P. 3372—3378.
 31. Rapaport E. // Drug Dev. Res. — 1993. — Vol. 28. — P. 428—431.
 32. Reimer W.J., Dixon S.J. // Am. J. Physiol. — 1992. — Vol. 263. — P. C1040—C1048.
 33. Saito D., Ueeda M., Abe Y. et al. // Br. Heart. J. — 1986. — Vol. 55. — P. 291—294.

34. Stone T.W. // Neuroscience. — 1981. — Vol. 6. — P. 523—555.
 35. Tatham P.E.R., Cusack N.J., Gomperts B.D. // Eur. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 147. — P. 13—21.
 36. Theobald R.J. // Life Sci. — 1994. — Vol. 56. — P. 445—454.
 37. Vander Kooy D., Dubyak G.R., Moore R.M., Moore J.J. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 124. — P. 2005—2012.
 38. White T.D. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1984. — Vol. 8. — P. 487—493.
 39. Williams M. // Drug Dev. Res. — 1993. — Vol. 28. — P. 438—44.
 40. Ziganshina L.E., Ziganshin A.U., Hoyle C.H.V., Burnstock G. // Inflamm. Res. — 1996. — in press.

Поступила 16.01.96

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.24 — 002.5 : 312.2

Г.А. Смирнов, Л.Т. Замалетдинова, Н.К. Газизуллина (Казань). Социально-клиническая характеристика больных туберкулезом легких, умерших в первый год наблюдения

В середине 70-х годов отмечен рост числа впервые выявленных больных туберкулезом, поступающих в стационар в очень тяжелом состоянии и нередко умирающих через непродолжительное время после госпитализации. Мы подсчитали число умерших в г. Казани в первый год наблюдения с 1969 по 1992 г. за 24 года, разделив их на 3-летние периоды. В 1969—1971 гг. было зарегистрировано 0,55% умерших в первый год наблюдения к общему числу впервые заболевших туберкулезом легких, в 1972—1974 — 0,98%, в 1975—1977 — 1,6%, в 1978—1980 — 1,7%, в 1981—1983 — 0,27%, в 1984—1986 — 0,57%, в 1987—1989 — 0,7%, в 1990—1992 — 1,3%.

Как видим, в первый год наблюдения, который начался в начале 70-х годов, отмечался рост числа умерших с достижением максимума во второй половине десятилетия. Затем произошло снижение показателя, до конца 80-х годов он был больше, чем в 60-х годах. В последние годы опять наблюдался его подъем.

Проанализированы материалы 56 историй болезни. 50 больных умерли от туберкулеза в течение первого года наблюдения. У 6 человек при жизни туберкулез был не распознан и их смерть наступила в других лечебных учреждениях. Один больной был в возрасте до 20 лет, 14 — от 21 до 40, 25 — от 41 до 60, 16 — старше 60 лет.

У 43 человек туберкулез был установлен впервые, у остальных имел место рецидив болезни. Двое больных с нераспознанной природой болезни скончались от милиарного туберкулеза. У остальных туберкулезный процесс в легких протекал по типу казеозной пневмонии в следующих клинических формах: инфильтративном (21), диссеминированном (10), фиброзно-кавернозном (23). В легких у всех этих больных имелось множество полости распада, количество которых часто не поддавалось подсчету, причем у 1/3 из них были гигантские каверны.

В большинстве случаев больные после выявления туберкулеза поступали в стационар в очень тяжелом состоянии, с резко выраженной интоксикацией, выделяли большое количество мокроты (от 100 до 300 мл и больше); у 2 лиц отмечена зловонная мокрота. В легких прослушивалось большое количество влажных и сухих хрипов. Отмечались значительные сдвиги в морфологической картине крови и увеличение СОЭ от 30 до 60 мм/ч и больше. У 21 пациента констатированы увеличение печени и ее дисфункция. В мокроте более чем у половины больных обнаружены микобактерии, выявленные путем бактериоскопии, у остальных — только посевом.

Несмотря на достаточное интенсивное лечение (дезинтоксикационная терапия, химиотерапия с применением 3—4 препаратов, включая рифампицин, в 9 случаях одновременное использование ЭВВ или ИМПД изониазида, назначение глюкокортикоидов и анаболических средств, иногда Т-активина или спленина), 28 больных скончались через 1—2 месяца наблюдения, 11 — через 4—6, остальные — через 8—12 месяцев. У некоторых больных в ходе лечения наступало небольшое улучшение состояния с последующим, однако, ухудшением. Только у 2 пациентов улучшение было следствием самовольного прекращения химиотерапии.

Мы попытались изучить причины позднего выявления больных, тяжелого течения болезни и летального исхода на коротких сроках. При анализе социальной характеристики оказалось, что большинство больных (62%) имели начальное или неполное среднее образование, остальные — среднее. По профессии почти все больные были рабочими, но к моменту заболевания работали только 30%, пенсионеров было 25%. 24% лиц ранее были в заключении, 12% — не имели определенного места жительства, 32% — состояли на учете как хронические алкоголики, у 20% — выявлено бытовое пьянство и только у 12% больных, в основном пожилых людей, не было каких-либо особенностей в социально-бытовом аспекте.

Таким образом, причинами позднего выявления туберкулеза у больных являлись определенный образ жизни и низкий уровень развития. Кроме случаев нераспознанного туберкуле-