

## ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Л.Е. Зиганшина, А.У. Зиганшин

*Кафедра фармакологии (зав. — проф. Р.С. Гараев)  
Казанского государственного медицинского университета*

В течение многих лет и по сей день основными лекарственными средствами, используемыми для регуляции воспаления, являются стероидные и нестероидные противовоспалительные средства. Глюкокортикостероиды (ГКС) характеризуются мощным противовоспалительным действием, которое, однако, сопровождается многообразными побочными эффектами при системном действии, что ограничивает их широкое применение [70]. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС, нестероидные антифлогистики) принадлежат к числу наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов в мировой медицинской практике. Исследования Вейна [66], показавшие, что в основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, лежит ингибирование биосинтеза простагландинов — локальных модуляторов воспаления [69], явились началом современной фармакологии воспаления.

Богатый опыт клинического применения НПВС, изучение их фармакологии и механизмов развития воспаления определили изменение философии поиска и разработки новых антифлогистиков. Исследования направлены на изучение эндогенных природных противовоспалительных механизмов, поиск средств нетрадиционного действия, связанного не только с ингибированием биосинтеза простагландинов. Изменение подходов к лекарственной регуляции воспаления требует пересмотра привычных классификаций; этот вопрос дискутируется на страницах различных журналов [29].

**Современные представления о механизмах противовоспалительного действия**

Независимо от причинного фактора, вызывающего воспалительную реакцию, основные клеточные, сосудистые и другие процессы в очаге опосредуются химическими посредниками (медиаторами или модуляторами). Такой подход обосновывает рациональные принципы разработки средств противовоспалительного действия. Различают медиаторы сосудистой проницаемости, ответственные за первичные сосудистые реакции, — гистамин, серотонин, кинины, некоторые простагландины, ингибирование эффектов которых подавляет в основном эксудативные процессы, и медиаторы хемотаксиса, с которыми связано противовоспалительное действие НПВС [70].

Выделяют два основных класса медиаторов хемотаксиса. К первому классу относят водорастворимые пептиды — цитокины, продуцируемые макрофагами, нейтрофилами, эндотелиальными и другими клетками. Семейство цитокинов включает группу интерлейкинов, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, факторы роста (трансформирующий, эпидермаль-

ный, эндотелиальный, тромбоцитарный, фибробластов, гепатоцитов, инсулиноподобный), интерфероны и другие, не только определяющие пусковые реакции межклеточного взаимодействия в фокусе воспаления, но и обеспечивающие трансформацию острого воспаления в хроническое — развитие специфического иммунного ответа [62]. Методами биохимии, молекулярной биологии выделяют и клонируют индивидуальные цитокины, изучают экспрессию их генов и возможности ее регуляции. Цитокинам и опосредуемым ими реакциям придается наибольшее значение в развитии, поддержании и завершении воспаления [30], в заживлении ран [50]. Возможность контроля извне синтеза и эффекторных функций цитокинов представляет впечатляющие перспективы направленного рационального лекарственного контроля воспалительной реакции и иммунитета.

Во второй класс включают жирорастворимые медиаторы — метаболиты каскада арахидоновой кислоты, из которых наибольшей хемотаксической активностью по отношению к нейтрофилам характеризуется лейкотриен В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>), обуславливая их вторичное, еще более мощное вовлечение в развитие воспалительной реакции [62]. Медиаторы хемотаксиса и сосудистой проницаемости функционируют во взаимодействии.

Самыми мощными противовоспалительными средствами, созданными природой, являются ГКС, выполняющие роль гомеостатического фактора контроля воспалительного ответа [41, 47, 70]. В 1979 г. впервые было установлено, что ГКС индуцируют синтез белка, ингибирующего активность фосфолипазы А<sub>2</sub>, чем предотвращают гидролитическое высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран и весь каскад образования эйкозаноидов с участием циклооксигеназы и липооксигеназы [41]. Эти белки были названы липокортинами, что отражает их функцию модуляторов липидного метаболизма и связь с гормонами коры надпочечников. Липокортины рассматриваются как вторые посредники в действии ГКС, а индукция их синтеза представляется эндогенным встроенным механизмом контроля и завершения воспалительной реакции. Липокортины (макрокортины, липомодуляторы, ренокортины, аннексины — наименования различны в зависимости от источника выделения белка) подробно охарактеризованы в литературе [32, 41, 42]. К настоящему времени раскрыта структура кодирующей ДНК и осуществлен синтез рекомбинантного человеческого липокортина-1 — кальцийзависимого, фосфолипидсвязывающего белка массой 37 кД [25] и других липокортинов. Липокортин-1 взаимодействует со специальными рецепторами на поверхности фагоцитирующих клеток [45]. Многочисленные наблюдения позволяют считать липокортин-опосредованное подавление активности фосфолипа-

зы А2 основным в механизме противовоспалительного действия ГКС [38, 58, 61].

Многокомпонентное противовоспалительное действие ГКС не исчерпывается липокортинзависимым механизмом. Дексаметазон непосредственно влияет на эндотелиальные клетки сосудов, ингибируя экссудацию [73]. ГКС стимулируют высвобождение из гладкомышечных клеток сосудов эндотелина, который повышает сосудистый тонус [53].

ГКС оказывают свое действие, связываясь с цитоплазматическими ГКС-рецепторами, которые экспрессированы практически во всех типах клеток [28]. Фибробласты из воспаленных тканей имеют большее число ГКС-рецепторов, чем из здоровых [34]. В ядре клетки ГКС-рецепторный комплекс связывается с ДНК и модифицирует процессы транскрипции, вызывая индукцию одних и репрессию других генов [33]. Стероиды ингибируют транскрипцию ряда цитокинов, ответственных за поддержание хронического воспаления, включая интерлейкин-1, -3, -4, -5, -6, -8, фактор некроза опухоли, колонизирующей фактор. Они подавляют транскрипцию генов цитоплазматической фосфолипазы А2 и циклооксигеназы-2, индуцированных цитокинами в моноцитах людей и фибробластах мыши [71]. ГКС индуцируют синтез липокортина-1 в человеческих и крысиных лейкоцитах [60].

Вехой в понимании противовоспалительных эффектов стероидов стало установление их ингибирующего влияния на индукцию NO-синтазы — синтазы оксида азота (II) — фермента, экспрессируемого в воспалительных клетках при их активации [36]. Этот эффект опосредуется через активацию ГКС-рецепторов и имеет место при высоких концентрациях, легко достигаемых терапевтическими дозами ГКС. Сила ингибирующего действия стероидов на индукцию NO-синтазы коррелирует с их противовоспалительной активностью [56]. Этот механизм объясняет ряд сопутствующих эффектов ГКС, в частности провокацию язвообразования, распространения инфекции [63].

Все ГКС связываются с одними и теми же ГКС-рецепторами, и поэтому создание на их основе селективных и менее отягощенных системными побочными эффектами противовоспалительных препаратов затруднительно. Изучаются вопросы избирательной доставки стероидов к воспаленным органам-мишеням, изменения фармакокинетических характеристик препаратов ГКС [27]. Понимание механизмов их противовоспалительного действия позволит в будущем разработать новые средства, регулирующие воспалительную реакцию тонко и прицельно на уровне, предназначенном для этого самой природой.

### **Основные направления разработки новых противовоспалительных лекарственных препаратов**

Открытие циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [43] определило новый подход к разработке новых нестероидных противовоспалительных средств. ЦОГ-2, в отличие от ЦОГ-1, не присутствует в здоровых тканях, а индуцируется в мигрирующих клетках бактериальными липополисахаридами, цитокинами, факторами роста. ЦОГ-2 была впервые описана в активированных фибробластах куриного эмбриона и впоследствии идентифицирована в эндотелиальных клетках, макрофагах,

хондроцитах, фибробластах, мезангиальных клетках и др. [68]. Предполагается, что специфическое ингибирование ЦОГ-2 должно избирательно подавлять биосинтез простагландинов в очагах воспаления, при этом активность ЦОГ-1 не изменится, и биосинтез простагландинов в других тканях (например, в желудочно-кишечном тракте) не будет затронут. Имеющиеся на сегодня в арсенале врачей НПВС (вольтарен, напроксен, индометацин, аспирин и другие) ингибируют активность обоих ферментов. Разрабатываются новые соединения, имеющие 1000-кратную селективность к ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1. Внедрение таких препаратов позволит создать новые высокоэффективные НПВС без повреждающего влияния на слизистую желудочно-кишечного тракта [67].

Более десяти лет внимание исследователей сосредоточено на изыскании средств, способных избирательно тормозить липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. Изучаются представители различных классов соединений: частично насыщенные ароматические соединения, гидроксаматы, восстанавливающие агенты и другие [28]. Трудности развития этого направления связаны с тем, что высоко активные вещества *in vitro* часто не проявляют системной ингибирующей активности *in vivo* по причинам низкой биодоступности, метаболической нестабильности и др. Однако этот подход уже позволил создать препарат зилутон, успешно проходящий клинические испытания, высокоэффективный при ревматоидном артрите, аллергическом рините, бронхиальной астме, язвенном колите [54]. Перспективно использование подобных соединений для достижения местного противовоспалительного эффекта.

Большие надежды связаны с разработкой препаратов, обладающих свойствами ловушек свободных радикалов. Новым классом противовоспалительных агентов рассматриваются 21-аминостероиды, перспективные для использования в офтальмологии. Противовоспалительная эффективность глицерилризиновой кислоты и препаратов на ее основе обусловлена ингибированием генерации реактивных форм кислорода [3, 46]. Препараты супероксиддисмутазы и каталазы — антиоксидантных ферментов — проявляют противовоспалительную активность в эксперименте и в клинике [65]. Разрабатываются комплексные препараты супероксиддисмутазы с ионами цинка и меди [37]. Способность ионов меди потенцировать противовоспалительное действие супероксиддисмутазы связано с возрастанием уровня церулоплазмينا и тем самым с повышением антиоксидантного статуса сыворотки крови и синовиальной жидкости больных ревматизмом [55].

Оригинальным подходом к регуляции метаболизма свободных радикалов с целью получения противовоспалительного действия является использование препаратов глутатиона — одного из самых активных представителей эндогенной антиоксидантной системы. Хотя сам глутатин в связи с его нестабильностью при введении *in vivo* [2] не может получить широкого применения в качестве лекарственного средства, разработка препаратов, способствующих стимуляции синтеза эндогенного глутатиона, является весьма перспективной [22].

Многообещающим подходом к разработке противовоспалительных препаратов антирадикального действия является изучение селенорга-

нических соединений как возможных миметиков гидропероксид-восстанавливающего действия эндогенного селенсодержащего фермента — глутатион пероксидазы. Эбселен — первое лекарственное средство, созданное на основе этого подхода. Он проявляет слабую противовоспалительную активность на традиционных простагландин-зависимых моделях воспаления. Его противовоспалительное действие складывается из подавления процессов экссудации и инфильтрации как результат ингибирования эффектов гидропероксидов и лейкотриенов [57]. Препарат ингибирует генерирование реактивных форм кислорода, катализирует распад гидропероксидов, инактивирует лейкотриен В<sub>4</sub> изомеризацией и ингибирует 5'-липоксигеназу [52, 57]. Эбселен вызывает зависимость от концентрации угнетение связывания инозитол-(1, 4, 5)-трифосфата и высвобождения ионов кальция из стимулированных тромбоцитов [35], что вносит свой вклад в суммарную противовоспалительную активность [31]. Он непосредственно ингибирует активацию нейтрофилов, адгезию и трансэндотелиальную миграцию [44, 52], а также *in vitro* тормозит желудочную секрецию [57]. Эти эффекты объясняют защитное действие эбселена по отношению к слизистой оболочке желудка и подчеркивают его преимущества перед традиционными НПВС.

#### **Фосфорорганические соединения с противовоспалительной активностью**

Органические соединения фосфора, в частности моно- и дифосфонаты, представляют интерес в связи с наличием в их молекулах Р-С связи. Фосфолипиды, обнаруженные в клетках разных органов и тканей человека, характеризуются высокой устойчивостью к энзиматическому и кислотному гидролизу и, распределяясь в наружных клеточных мембранах, обеспечивают мембранопротекторную функцию [5, 6]. Защита клеточных и субклеточных мембран — один из механизмов противовоспалительного действия [17]. Препараты фосфонового ряда обладают антифосфолипазной активностью [4, 5].

Противовоспалительная активность выявлена у бис-триэтилфосфин(аури)сульфониевых сахаров [18], фосфамина [16], составов, содержащих соли золота и органофосфаты [19], ауранофина [72]. Ауранофин — пероральный препарат для лечения ревматоидного артрита, сильный нецитотоксический ингибитор высвобождения гистамина из тучных клеток, коллагеназы из нейтрофилов [72]. В основе противовоспалительного эффекта препарата лежит инактивация триэтилфосфиновым комплексом золота — активной субстанцией ауранофина — фосфофруктокиназы и подавление энергетического метаболизма клетки, истощение клеточных запасов АТФ [24]. Синтезируются и изучаются новые аналоги ауранофина: комплексные соединения — тионато(триэтилфосфин)-золото [51], хлоротриэтилфосфин-золото, оказывающий цитотоксическое действие [48]. Противовоспалительная и анальгетическая активность обнаружена и у окисей третичных фосфинов [1].

Перспективно введение фосфовых группировок в структуру известных антифлогистиков с целью модификации их активности и уменьшения побочных эффектов. Создан препарат фосфосал, представляющий собой 2-фосфоноксизонной кислоту, то есть производное ацетил-

салициловой кислоты [59]. Разработано дифосфонатное производное нестероидного антифлогистика пиразолака — соединения ZK 90 695. После его внутривенного введения накопление соединения отмечается преимущественно в минерализованной части костей. Показаны выраженный противовоспалительный эффект соединения на модели артрита у крыс, высокая эффективность при ежедневном введении лошадям с хроническим периоститом и другими воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата [49].

Дифосфонаты характеризуются высоким уровнем к кристаллам фосфата кальция *in vitro*. *In vivo* они препятствуют эктопической кальцификации и резорбции кости. Впервые на примере аминопропилиден дифосфоната было обнаружено свойство этого класса соединений ингибировать пролиферацию лимфоцитов при добавлении в суспензию мононуклеарных клеток и выдвинуто предположение о перспективности использования дифосфонатов при ревматоидных поражениях суставов. Синтезированы производные метилendifосфоната. Соединение SR 41319 оказывало мощное и продолжительное противоревматоидное действие в эксперименте, дозозависимо ингибировало пассивную кожную анафилаксию, выраженно угнетало активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. Эти эффекты объясняются Ca<sup>2+</sup> хелатирующей активностью дифосфоната [26]. Клодронат — дихлорметилен дифосфонат и его 4 аналога резко подавляли развитие адьювантного полиартрита у крыс, антиген-индуцированного эрозивного артрита у мышей, при минимальной токсичности (ЛД<sub>50</sub> > 600 мг/кг внутрь или подкожно) [39].

Представитель монофосфонатов димефосфон — диметилловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты, синтезированный и фармакологически изученный в Казани, в эксперименте проявляет противовоспалительную активность при резорбтивном и местном действиях [8]. Специфика противовоспалительного действия препарата принципиально отличает его от нестероидных антифлогистиков [8, 9]. В основе механизма резорбтивного действия димефосфона лежит интенсификация функционирования внутриклеточного окислительно-восстановительного глутатионового буфера [10, 23] и антигистаминное действие [8, 12]. В результате повышается активность антиоксидантной системы организма, снижается интенсивность перекисного окисления липидов, достигается стабилизация клеточных мембран. Эффективность димефосфона клинически подтверждена в комплексном лечении острых деструктивных пневмоний у детей, что сопровождается ингибирующим влиянием на начальные этапы перекисления липидов [15]. Димефосфон в качестве стабилизирующего мембраны средства применяется для лечения нефротического синдрома у детей [14], гломерулонефрита с гематурическим компонентом и рассматривается как препарат выбора при почечной патологии, имеющий преимущества перед традиционно используемым индометацином [20].

Высокая эффективность местного противовоспалительного действия димефосфона [11, 12] в сочетании с его контактной антимикробной активностью и свойством повышать барьерно-защитные функции кожи и слизистых оболочек при длительном местном применении [13, 21] позволили использовать препарат в качестве средства

местного лечения ран, ожогов, пролежней, трофических язв, рожистого воспаления, кожных и стоматологических заболеваний. Разрабатываются новые лекарственные и косметические формы с димефосфоном [7, 40]. Таким образом, дифосфонаты [39] и монофосфонаты [74] представляют собой новый класс противовоспалительных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Безноско Б.К., Усанова В.М., Журавлева Л.В. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — № 4. к С. 22—23.
2. Белкина З.В., Кобзева Н.А., Узбекова Д.Г. // Фармакол. и токсикол. — 1981. — № 5. — С. 622—624.
3. Бондарев А.И., Башкатов С.А., Давыдова В.А. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — № 5. — С. 47—50.
4. Вельтищев Ю.Е. // Вопр. охр. мат. — 1981. — № 4. — С. 3—9.
5. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Архипова О.Г. и др. // Вопр. мед. химии. — 1975. — № 5. — С. 451—461.
6. Вельтищев Ю.Е., Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С. // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 2. — С. 2—9.
7. Егорова С.Н., Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А. и др. // Казанский мед. ж. к 1995. — № 3. — С. 201—203.
8. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Заиконникова И.Е. // Фармакол. и токсикол. — 1988. — № 3. — С. 58—60.
9. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Заиконникова И.В. и др. // Фармакол. и токсикол. — 1990. — № 1. — С. 57—59.
10. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У., Валева И.Х. // Экспер. клин. фармакол. — 1992. — № 2. — С. 43—45.
11. Зиганшина Л.Е., Диковская Е.С., Белоцкий С.М. и др. // Ж. микробиол. — 1992. — № 2. — С. 54—57.
12. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У. // Вестн. дерматол. и венерол. — 1992. — № 1. — С. 15—19.
13. Зиганшина Л.Е., Студенцова И.А., Зиганшин А.У. // Экспер. клин. фармакол. — 1993. — № 2. — С. 60—62.
14. Игнатова М.С. // Педиатрия. — 1991. — № 7. — С. 8—12.
15. Исмаилова М.А., Крылов В.И., Мирахмедова М.Ю. и др. // Новые лек. препараты: Экспресс-информация. — М., 1989. — Вып. 6. — С. 17—20.
16. Корбридж Д. Фосфор: Основы химии, биохимии и технологии. — М., 1982.
17. Насыров Х.М., Фархутдинов Р.Р. // Вопр. химии. — 1985. — № 1. — С. 40—42.
18. Пат. 4201775 (США) // РЖ Химия. — 1981. — № 1. — Реф. № 1020П.
19. Пат. 4330531 (США) // РЖ Химия. — 1983. — № 2. — Реф. № 20238.
20. Пирих Л.А., Дударь И.О., Колесник М.О. // Врач. дело. — 1992. — № 3. — С. 3—6.
21. Студенцова И.А., Заиконникова И.В., Зиганшина Л.Е. и др. — А. с. 1679686.
22. Туинов Л.А., Иванова В.А. // Вестн. АМН СССР — 1988. — № 1. — С. 62—69.
23. Чернышев В.Г. // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 31—33.
24. Anderson R., Van-Rensburg C.E., Joone G.K. // Mol. Pharmacol. — 1991. — Vol. 40. — P. 427—434.
25. Arcone R., Arpaia G., Ruoppolo M. // Eur. J. Biochem. — 1993. — Vol. 211. — P. 347—355.
26. Barbier A., Breliere J.C., Paul R. // Agents Actions. — 1985. — Vol. 16. — P. 41—42.
27. Barnes P.J., Adcock I. // Trends Pharmacol. Sci. — 1993. — Vol. 14. — P. 436—441.
28. Batt D.G. // Prog. Med. Chem. — 1992. — Vol. 29. — P. 1—63.
29. Bray M.A. // Agents Actions. — 1992. — Vol. 37. — P.
30. Brizzi M.F., Garbarino G., Rossi P.R. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 2887—2892.
31. Brune B. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1991. — Vol. 343. Suppl. 1. — P. 12.
32. Carnuccio R., Ialenti A., Iuvone T. // Pharmacol. Res. Commun. — 1988. — Vol. 20. — P. 76.
33. Claman H.N. // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 685. — P. 288—292.
34. Damon M., Rabier M., Loubatiere J. // Agents Actions. — 1985. — Vol. 17. — P. 478—483.
35. Dimmeber S., Ullrich V. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 1991. — Vol. 343. — P. 12.
36. Di Rosa M., Radomski M.W., Carnuccio R., Moncada S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 172. — P. 1246—1252.
37. Dowling E.J., Chander C.L., Claxson A.W. // Free Radic. Res. Commun. — 1993. — Vol. 18. — P. 291—298.
38. Duncan G.S., Peers S.H., Carey F. // Br. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 108. — P. 62—65.
39. Dunn C.J., Galinet L.A., Wu H. // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — Vol. 266. — P. 1691—1698.
40. Egorova S.N., Studentsova I.A., Ziganshina L.E., Kadirova E.A. // Turk. J. Dermatopathol. — 1995. — Vol. 4. — P. 20.
41. Flower R.J., Blackwell G.J. // Nature. — 1979. — Vol. 278. — P. 456.
42. Flower R.J. // Agents Actions. — 1985. — Vol. 17. — P. 255—262.
43. Fu J.Y., Masferrer J.L. et al. // J. Biol. Chem. — 1990. — Vol. 265.
44. Gao J.X., Issekutz A.C. // Immunopharmacology. — 1993. — Vol. 25. — P. 239—251.
45. Goulding N.J., Gutre P.M. // Curr. Opin. Immunol. — 1993. — Vol. 5. — P. 108—113.
46. Hirohiko A., Jinro K., Yasuo A. // Planta Med. — 1991. — Vol. 57. — P. 119—121.
47. Hirschmann R. // Steroids. — 1992. — Vol. 57. — P. 579—592.
48. Hoke G.D., Rush G.F., Mirabelli C.K. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1989. — Vol. 99. — P. 50—60.
49. Humpel M., Gunzel R., Biere H. // Agents Actions. — 1991. — Vol. 32. — P. 22—23.
50. Hunt T.K. // Int. J. Tissue React. — 1988. — Vol. 10. — P. 335—336.
51. Isab A.A., Shaw C.F. // J. Inorg. Biochem. — 1990. — Vol. 38. — P. 95—100.
52. Issekutz A.C., Lopez N. // Int. J. Immunopharmacol. — 1992. — Vol. 14. — P. 1383—1390.
53. Kanse S.M., Takahashi K., Warren J.B. // Eur. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 199. — P. 99—101.
54. McMillan R.M., Walker E.R.H. // Trends Pharmacol. Sci. — 1992. — Vol. 13. — P. 323—330.
55. Milanino R., Conforti A., Franco L. // Agents Actions. — 1985. — Vol. 16. — P. 504—513.
56. Moncada S., Palmer R.M.J. // Trends Pharmacol. Sci. — 1991. — Vol. 12. — P. 130—131.
57. Parnham M.J., Leyck S., Graf E., Dowling E.J. // Agents Actions. — 1991. — Vol. 32. — P. 4—9.

58. Peters-Golden M., Thebert P.// Amer. Rev. Respir. Disease. — 1987. — Vol. 135. — P. 1020—1026.

59. Rafanell J.G., Belles L., Sanchez M.S., Forn J.// Arzneim.-Forsch. — 1980. — Vol. 30. — P. 1091—1098.

60. Reers S.H., Smillie F., Elderfield A.J., Flower R.J.// Br. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 108. — P. 66—72.

61. Relton J.K., Strijbos P.J., O'Shaughnessy C.T.// J. Exp. Med. — 1991. — Vol. 174. — P. 305—310.

62. Strieter R.M.// J. Immunol. — 1993. — Vol. 151. — P. 2166—2175.

63. Stuehr D.J., Nathan C.F.// J. Exp. Med. — 1989. — Vol. 169. — P. 1543.

64. Swerlick R.A., Lawley T.J.// J. Invest. Dermatol. — 1993. — Vol. 100. — P. 111—115.

65. Szegli G., Herold A., Negut E.// Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. — 1986. — Vol. 45. — P. 75—89.

66. Vane J.R.// Nature. — 1971. — Vol. 231. — P. 232—235.

67. Vane J.R., Botting R.M.// Inflamm. Res. — 1995. — Vol. 44. — P. 1—10.

68. Wallace J.L., Cirino G.// Trends Pharmacol. Sci. — 1994. — Vol. 15. — P. 405—406.

69. Willoughby D.A.// J. Path. Bact. — 1968. — Vol. 96. — P. 381.

70. Willoughby D.A.// Int. J. Tissue React. — 1989. — Vol. 11. — P. 205—212.

71. Winn V.D., O'Banion M.K., Young D.A.// J. Lipid. Mediat. — 1993. — Vol. 61. — P. 101—111.

72. Wojtecka-Lukasik E., Sopata I., Maslinski S.// Agents Actions. — 1986. — Vol. 18. — P. 68—70.

73. Yarwood H., Nourshargh S., Brain S.// Br. J. Pharmacol. — 1993. — Vol. 108. — P. 959—966.

74. Ziganshina L.E., Studentsova I.A., Garaev R.S. et al.// Canadian J. Physiol. Pharmacol. — 1994. — Vol. 72. — P. 273.

Поступила 26.02.96.

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.832:612.821.8—07

### Т.А. Гайсина, Л.П. Исхакова, И.В. Ключкин (Казань). Соматосенсорные вызванные потенциалы в диагностике дегенеративных заболеваний спинного мозга

Важные сведения об уровне поражения спинного мозга как на функциональном, так и на анатомическом уровне могут быть получены при электромиографии игольчатыми электродами (исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов верхних и нижних конечностей).

Мы обследовали больных (72 чел.) с жалобами на боли в различных отделах позвоночника с иррадиацией в конечности, слабость и парестезию мышц спины в зоне иннервации корешков нерва. Клинические данные: потеря чувствительности, слабость тыльного сгибания в суставах, асимметричные сухожильные рефлексы.

Исследование плечевого сплетения заключалось в следующем: на предплечье последовательно стимулировали основные стволы, формирующие плечевое сплетение, — срединный, локтевой, лучевой и кожно-мышечный нервы. Отводящие электроды располагали на трех различных уровнях: 1 — над плечевым сплетением в точке Эрба, 2 — над остистыми отростками С2—С6 позвонков; 3 — над контрлатеральной соматосенсорной зоной (С3—С4). Получаемые в результате раздражения нервов коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы суммировали и усредняли (500—150 потенциалов) с применением нейроусреднителя при фильтрах от 2 Гц до 2 кГц. Анализировали 2 наиболее выраженных отрицательных потенциала с пиковой латентностью менее 25 мс: № 9, максимально выраженный над ключицей стимулируемой руки, № 12 — максимальный над шейными позвонками и № 19 — максимальный над соматосенсорной зоной контрлатеральной по отношению к стимулирующей руке. При исследовании соматосенсорных вызванных потенциалов нижних конечностей анализировали 3 наиболее выраженных потенциала: пик № 10 — зона точки L III, пик № 18 — зона L V, пик № 22 — максималь-

ный над соматосенсорной зоной, контрлатеральной по отношению к стимулирующей нижней конечности.

При помощи ЭМГ обследованы 26 пациентов с клиническим диагнозом шейной радикулопатии. Чувствительность ЭМГ нервного проведения и запаздывание ответа сравнивали с данными вызванных потенциалов, получаемых стимуляцией срединного, локтевого и лучевого нервов.

Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (10) — больные только корешковыми симптомами; 2-я (10) — с корешковой компрессией; 3-я (6) — с клиническими признаками шейной миелопатии.

У пациентов 1-й группы ЭМГ и вызванные потенциалы были в норме. Во 2-й группе отклонения в показателях вызванных потенциалов были выявлены только при стимуляции лучевого нерва. Эти изменения характеризовались низкой амплитудой или отсутствием пиков № 9 и № 12 относительно нормальным временем проведения потенциалов. Ответы со срединного локтевого нерва были в норме, если не считать легкой асимметрии пика № 13 при стимуляции срединного нерва по сравнению с пораженной конечностью. Скорость нервного проведения также была в норме. В 3-й группе отклонения показателей вызванных потенциалов состояли в снижении амплитуды или отсутствии пиков № 9 и № 13.

Магнитно-резонансная компьютерная томография выполнена 10 больным с плексопатиями. Все пациенты были разделены по наличию неврологических проявлений на 2 группы. У больных 1-й группы (5) все параметры вызванных потенциалов были в норме. Во 2-й группе при стимуляции локтевого нерва возникали 2 типа отклонений: у 2 — вызванные потенциалы были с нормальным латентным периодом, но с изменениями пика № 13 или его отсутствием, что могло быть результатом проксимального поражения на той же стороне дорсального ганглия с образованием блока проведения. У 3 других больных на вызванных потенциалах отмечалось увеличение скрытого периода пика № 13, что свидетельствовало о поражении дистального дор-