

соматических последствий злоупотребления алкоголем и об уже упоминавшейся неспецифичности морфологических изменений при данной патологии. Доказательное значение известных патоморфологических диагностических признаков алкогольного поражения внутренних органов и головного мозга является весьма относительным и при их оценке встречается субъективная интерпретация полученных данных.

Заключение

Таким образом, широкий спектр обозначенных проблем свидетельствует о важности разработки единого методологического подхода к клинико-морфологической диагностике алкоголь-ассоциированной патологии, активизирует поиски четких диагностических критериев заболеваний алкогольного генеза, указывает на необходимость совершенствования классификации этой группы заболеваний с возможным расширением ее границ, а также настоятельно требует проведения большой организационной работы по стандартизации принципов оформления клинических и патологоанатомических диагнозов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Минеев, В. Н. Алкоголизация населения — медико-социальная проблема / В. Н. Минеев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2005. — № 2. — С. 32–34.
2. Альтшулер, В. Б. Алкоголизм / В. Б. Альтшулер. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 264 с.
3. Алкоголь в Европейском регионе — потребление, вред и политика // Наркология. — 2006. — № 3. — С. 24–30.
4. Разводовский, Ю. Е. Скрининг распространенности алкогольных проблем среди населения / Ю. Е. Разводовский // Вопр. наркологии. — 2008. — № 2. — С. 54–65.
5. Огурцов, П. П. Алкогольная патология в больнице общего профиля / П. П. Огурцов, Н. Ф. Плавунов, В. С. Моисеев // Клиническая медицина. — 2003. — № 11. — С. 66–69.
6. Алкоголизм и алкогольные болезни в многопрофильном соматическом стационаре / Н. П. Ванчакова [и др.] // Человек и алкоголь: материалы 3-го междисциплинар. Рос. конгресса. — СПб., 2009. — С. 6–12.
7. Разводовский, Ю. Е. Комплексный анализ алкогольной ситуации в Беларуси / Ю. Е. Разводовский // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. — 2010. — № 2. — С. 10–16.
8. Серов, В. В. Клиническая морфология алкоголизма / В. В. Серов, С. П. Лебедев // Арх. патологии. — 1985. — № 8. — С. 3–13.
9. Автандилов, Г. Г. Оформление диагноза: учеб. пособие / Г. Г. Автандилов, О. В. Зайратьянц, Л. В. Кактурский. — М.: Медицина, 2004. — 304 с.
10. Недзьведь, М. К. Патологическая анатомия алкоголизма: метод. рекомендации / М. К. Недзьведь. — Минск, 2001. — 14 с.
11. Пауков, В. С. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации / В. С. Пауков, А. И. Угрюмов, Н. Ю. Беляева // Арх. патологии. — 1991. — № 3. — С. 3–10.
12. Алкогольная болезнь: клинико-морфологическое обоснование / А. С. Мухин [и др.] // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 11. — С. 20–26.
13. Разводовский, Ю. Е. Индикаторы алкогольных проблем в Беларуси / Ю. Е. Разводовский. — Гродно, 2008. — 68 с.
14. Серов, В. В. Клиническая морфология висцерального алкоголизма / В. В. Серов, С. П. Лебедев // Арх. патологии. — 1988. — № 3. — С. 48–53.
15. WHO expert committee on problems related to alcohol consumption. — Geneva: WHO, 2007. — 63p.

Поступила 15.12.2010

УДК 615.28:611.018.5]:616.348-002

ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАСАЛАЗИНА НА ГОМЕОСТАЗ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

В. Ю. Афонин¹, Т. В. Сатырова², Е. И. Михайлова²

¹Научно-производственный центр Института фармакологии и биохимии
Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

²Гомельский государственный медицинский университет

С использованием метода проточной цитометрии у 50 пациентов с язвенным колитом изучено влияние сульфасалазина на гомеостаз системы крови в зависимости от активности N-ацетилтрансферазы 2. Установлено, что в системе периферической крови у больных язвенным колитом с быстрым фенотипом N-ацетилирования стандартные дозы сульфасалазина не влияли на уровень патологического апоптоза. При этом апоптоз сопровождался модуляцией ингибиторного влияния сульфасалазина на клеточную пролиферацию посредством торможения G1-фазы клеточного цикла. У медленных ацетиляторов стандартные дозы сульфасалазина инициировали тенденцию к прерыванию патологического апоптоза. Однако снижение выживаемости клеток периферической крови вследствие приема сульфасалазина при низкой активности NAT2 у пациентов с ЯК происходило за счет блокирования S-фазы клеточного цикла и увеличения образования клеток с микроядрами.

Ключевые слова: сульфасалазин, язвенный колит, клеточный цикл, апоптоз, микроядра, быстрый ацетилятор, медленный ацетилятор.

INFLUENCE OF SULFASALAZINE ON A HOMEOSTASIS OF SYSTEM OF BLOOD AT PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

V. Y. Afonin¹, T. V. Satyrova², E. I. Mikhailova²

¹Research-and-Production Centre of Institute of Pharmacology and Biochemistry
of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

²Gomel State Medical University

With use of a method flowing cytometry at 50 patients with ulcerative colitis influence of sulfasalazine on a homeostasis of system of blood depending on activity of N-atsetyltransferase 2 (NAT2) is studied. It is established,

that in system of peripheral blood at patients with ulcerative colitis with rapid acetylator phenotype standard doses of sulfasalazine did not influence level pathological apoptosis. Thus apoptosis it was accompanied by modulation of inhibition influences of sulfasalazine on cellular proliferation by means of braking of a G₁-phase of a cellular cycle. At slow acetylator phenotype standard doses of sulfasalazine initiated the tendency to interruption of pathological apoptosis. However decrease in survival rate of cells of peripheral blood owing to reception sulfasalazine at low activity of NAT2 at patients with ulcerative colitis occurred at the expense of blocking a S-phase of a cellular cycle and increase in formation of cells with micronuclei.

Key words: sulfasalazine, ulcerative colitis, cell cycle, apoptosis, micronuclei, acetylator phenotype.

Введение

Сульфасалазин (СФС) по-прежнему является одним из основных базисных лекарственных средств в фармакотерапии язвенного колита (ЯК) [1]. По данным отдельных авторов, по своей эффективности он превосходит препараты чистой 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), однако некоторые стороны его механизма действия остаются не изученными [2, 3].

Цель исследования

Изучить влияние сульфасалазина на гомеостаз системы крови у пациентов с язвенным колитом с учетом ацетиляторного фенотипа.

Материал и методы исследования

Влияние сульфасалазина на гомеостаз системы крови изучено у 50 больных язвенным колитом от 18 до 78 лет (Me = 44,50 лет; 95 % ДИ: 36,00–50,00), которые находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении Учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Среди пациентов было 26 мужчин (52 %) и 24 женщины (48 %). Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 14 больных, медленный — у 36 больных. Группу сравнения составили 30 пациентов с тем же заболеванием в отсутствие любой лекарственной терапии по поводу данной или какой-либо иной патологии. В контрольную группу вошли 40 здоровых добровольцев (ЗД).

Все больные подвергались стандартному обследованию, включающему сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, проведение лабораторных, инструментальных (сигмо- или колоноскопия) и морфологических исследований (оценка биоптатов слизистой оболочки толстой кишки). Для определения активности язвенного колита использовался индекс Шредера (Mayo Clinic UC DAI) [4]. Пациенты получали стандартное лечение сульфасалазином от 4 до 6 г в сутки в соответствии с активностью воспалительного процесса в толстой кишке. Минимальная продолжительность приема сульфасалазина составляла 2 недели.

При исследовании гомеостаза системы крови изучены следующие молекулярно-биологические параметры клеток периферической крови: клеточный цикл, уровень апоптоза и пролиферирующих клеток, количество микроядер в клетках периферической крови. С этой целью использовали метод проточной цитометрии (про-

точный цитофлюориметр Facs Calibur, Becton Dickinson, USA) с окрашиванием ядросодержащих клеток йодистым пропидием (Sigma, USA).

Определение фенотипа N-ацетилирования проводилось с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым обнаружением на аппарате «Agilent 1100» с использованием тестового препарата «Изониазид».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Значения показателей представлены как медиана (Me) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Сопоставление двух независимых выборок по количественному признаку производили с помощью теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что в периферической крови здоровых добровольцев количество клеток в G₁-фазе или фазе начального роста не имело статистических различий по сравнению с больными язвенным колитом до и после лечения сульфасалазином (Me = 97,49 %, 95 % ДИ: 96,41–98,11, Me = 98,17 %, 95 % ДИ: 94,58–99,79, $p = 0,2020$ и Me = 98,31 %, 95 % ДИ: 95,72–99,39, $p = 0,1884$ соответственно). Обе группы больных язвенным колитом по этому показателю друг от друга не отличались ($p = 0,8192$).

В периферической крови больных язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином происходило по сравнению со здоровыми пациентами накопление клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,67 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00 соответственно, $p = 0,001$). У больных язвенным колитом до и после применения сульфасалазина отмечалась тенденция к увеличению количества клеток в S-фазе, которая, однако, статистических различий не достигла (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00, $p = 0,1187$). Не отличались друг от друга по этому показателю пациенты с язвенным колитом до лечения сульфасалазином и здоровые добровольцы ($p = 0,1065$).

У здоровых добровольцев содержание клеток в G₂-фазе преобладало по сравнению с больными язвенным колитом до лечения сульфасалазином (Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,33 и

Me = 0,60 %, 95 % ДИ: 0,00–3,04 соответственно, $p = 0,003$). После употребления сульфасалазина уровень клеток в G₂-фазе (Me = 0,03 %, 95 % ДИ: 0,00–0,57) продолжал снижаться, однако эта тенденция достигла статистической значимости только по отношению к здоровым добровольцам ($p < 0,0001$). По этому показателю обе группы больных язвенным колитом друг от друга не отличались ($p = 0,1797$).

Тенденция к повышению количества пролиферирующих клеток у здоровых добровольцев (Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59) не достигла статистической значимости по отношению к пациентам с язвенным колитом как до лечения сульфасалазином (Me = 1,83 %, 95 % ДИ: 0,21–5,09, $p = 0,1705$), так и после него (Me = 1,54 %, 95 % ДИ: 0,61–3,98, $p = 0,1269$). По этому показателю обе группы больных язвенным колитом также не отличались друг от друга ($p = 0,6187$).

Не установлено статистических различий в уровне микроядер в клетках периферической крови здоровых добровольцев (Me = 0,75 %, 95 % ДИ: 0,53–1,08) по сравнению с больными язвенным колитом до лечения сульфасалазином (Me = 0,45 %, 95 % ДИ: 0,19–0,96, $p = 0,1066$). Однако на фоне его приема выявлено статистически значимое снижение количества микроядер в клетках периферической крови (Me = 0,30 %, 95 % ДИ: 0,20–0,94, $p = 0,0461$). По этому показателю обе группы больных язвенным колитом друг от друга не отличались ($p = 0,6187$).

Апоптоз клеток у пациентов с язвенным колитом на фоне лечения сульфасалазином имел тенденцию к снижению (Me = 8,84 %, 95 % ДИ: 3,14–18,06 % и Me = 5,53 %, 95 % ДИ: 3,41–10,45 %), которая, однако, в данном исследовании статистической значимости не достигла ($p = 0,4591$). В то же время показатель был достоверно выше у больных язвенным колитом до и после лечения по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93 %, $p = 0,0015$ и $p = 0,0076$ соответственно).

Таким образом, изучение влияния сульфасалазина на клеточный цикл в нашем исследовании позволило сделать вывод, что лекарственное средство, не влияя на прохождение клетками G₁-фазы клеточного цикла, сопровождающейся синтезом мРНК, белков и других клеточных компонентов, приводило к нарушению их прохождения S-фазы цикла, характеризующейся удвоением центриолей и репликацией ДНК клеточного ядра, что сопровождалось уменьшением количества клеток в G₂-фазе, отражающей их подготовку к последующему митозу. Этот факт подтверждает результаты исследований других авторов, согласно которым сульфасалазин ингибирует пролиферацию Т-клеток и клеток-киллеров путем нарушения син-

теза ДНК за счет нарушения их прохождения S-фазы клеточного цикла [5].

При изучении молекулярно-биологических изменений в клетках периферической крови у пациентов с язвенным колитом с учетом статуса ацетилятора установлено, что содержание клеток, находящихся в G₁-фазе клеточного цикла, у здоровых добровольцев не отличалось от такового у пациентов как с быстрым, так и с медленным фенотипом ацетилирования (Me = 97,49 %, 95 % ДИ: 96,41–98,11, Me = 98,49 %, 95 % ДИ: 47,32–100,00 и Me = 98,16 %, 95 % ДИ: 93,87–100,00, $p = 0,2898$ и $p = 0,3128$ соответственно). После курса лечения сульфасалазином происходило статистически значимое накопление клеток в G₁-фазе в периферической крови быстрых ацетиляторов по сравнению с таковым в группе здоровых добровольцев (Me = 98,89 %, 95 % ДИ: 94,97–99,56, $p = 0,0075$). Этот показатель для медленных ацетиляторов имел тенденцию к снижению по сравнению с аналогичным в группе здоровых добровольцев, которая статистической значимости не достигла (Me = 97,00 %, 95 % ДИ: 92,92–100,00, $p = 0,7828$). По уровню клеток в G₁-фазе больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,8741$ и $p = 0,5309$ соответственно). Содержание клеток в G₁-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора представлено на рисунке 1.

По уровню клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла, медленные ацетиляторы из группы пациентов с язвенным колитом до начала лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00, $p = 0,5238$). У пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования наблюдалось статистически значимое увеличение числа клеток в S-фазе клеточного цикла по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 0,08 %, 95 % ДИ: 0,00–52,68, $p = 0,0152$). Применение сульфасалазина характеризовалось тенденцией к повышению количества клеток в этой фазе развития у пациентов с язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилирования и увеличением — у пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилирования по сравнению с таковым в группе здоровых добровольцев (Me = 0,10 %, 95 % ДИ: 0,00–1,21 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–4,26, $p = 0,0106$ и $p = 0,0042$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,0544$ и $p = 0,9225$ соответственно). Содержание клеток в S₄-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора представлено на рисунке 2.

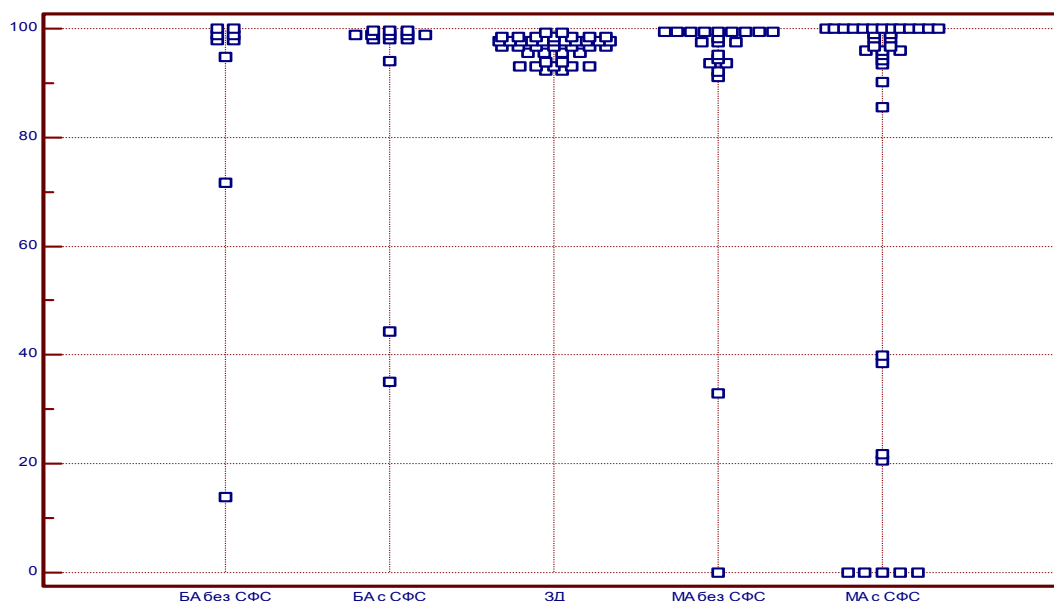


Рисунок 1 — Уровень клеток в G₁-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора

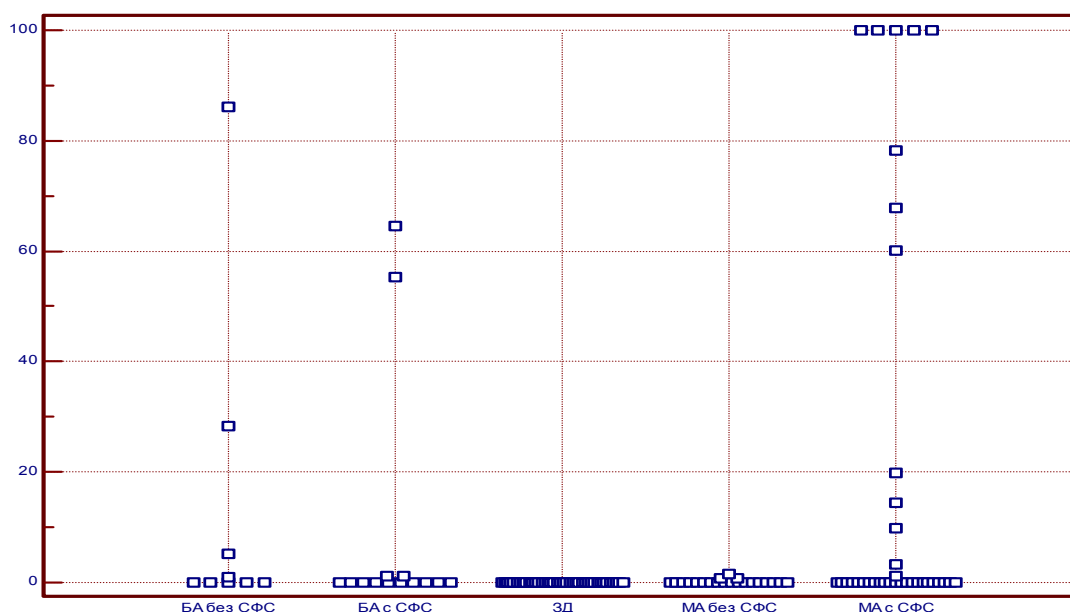


Рисунок 2 — Содержание клеток в S-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора

Уровень клеток в G₂-фазе у здоровых добровольцев (Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,33) не отличался от данного показателя по сравнению с пациентами с язвенным колитом и медленным ацетиляторным статусом до лечения сульфасалазином (Me = 1,13 %, 95 % ДИ: 0,00–5,62, p = 0,1603) и преобладал по сравнению с пациентами с язвенным колитом и быстрым ацетиляторным статусом до лечения сульфасалазином (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–1,64, p < 0,0001). После проведенного курса терапии количество клеток в этой фазе цикла в периферической крови медленных ацетиляторов из группы больных язвенным колитом по сравнению с группой здо-

ровых добровольцев снижалось (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,68, p < 0,0001), а у быстрых ацетиляторов имело тенденцию к повышению при сохранении достоверных статистических различий по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 0,37 %, 95 % ДИ: 0,01–1,31, p < 0,0001). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина (p = 0,0940 и p = 0,3528 соответственно). Содержание клеток в G₂-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора представлено на рисунке 3.

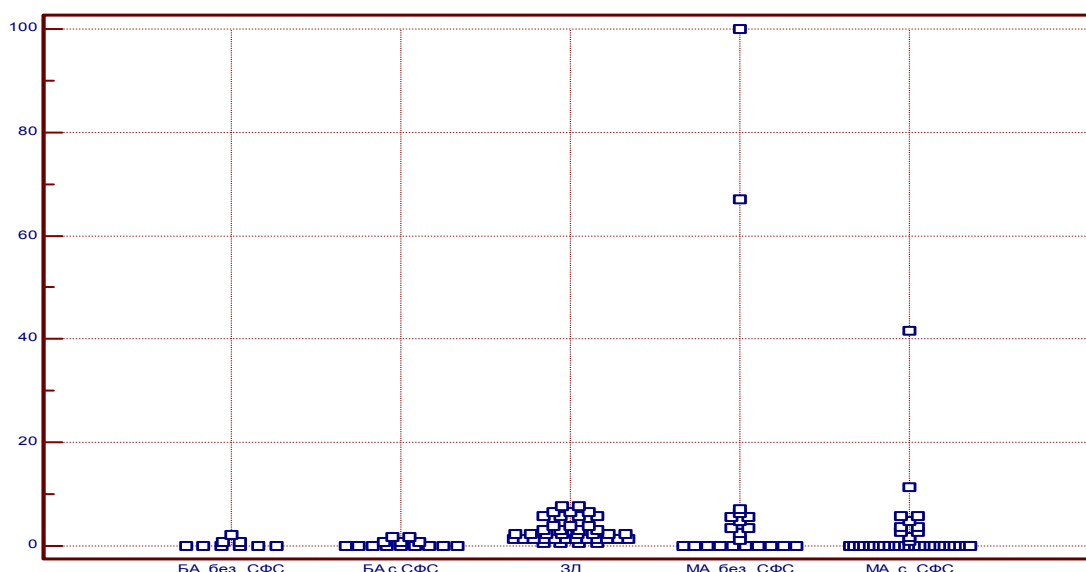


Рисунок 3 — Содержание клеток в G2-фазе клеточного цикла в периферической крови пациентов с язвенным колитом с учетом фенотипа ацетилятора

По уровню пролиферирующих клеток быстрые и медленные ацетиляторы из группы пациентов с язвенным колитом до начала лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев (Me = 1,50 %, 95 % ДИ: 0,00–52,68, Me = 1,84 %, 95 % ДИ: 0,00–5,62 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59, $p = 0,2898$ и $p = 0,2581$ соответственно). После проведенного курса терапии у быстрых ацетиляторов из группы больных язвенным колитом появилась тенденция к снижению уровня пролиферирующих клеток, а у медленных ацетиляторов к повышению, которая достигла статистических различий показателя по сравнению с группой здоровых добровольцев только в первом случае (Me = 1,11 %, 95 % ДИ: 0,45–1,82, $p = 0,0016$ и Me = 3,01 %, 95 % ДИ: 0,00–7,07, $p = 0,7669$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,8386$ и $p = 0,4240$ соответственно).

По уровню микроядер в клетках периферической крови быстрые и медленные ацетиляторы из группы пациентов с язвенным колитом до начала лечения сульфасалазином не отличались от здоровых добровольцев (Me = 0,43 %, 95 % ДИ: 0,14–0,96, Me = 0,52 %, 95 % ДИ: 0,15–2,29 и Me = 0,75 %, 95 % ДИ: 0,53–1,08, $p = 0,0884$ и $p = 0,4386$ соответственно). После проведенного курса терапии у быстрых ацетиляторов из группы больных язвенным колитом появилась тенденция к увеличению уровня микроядер, а у медленных ацетиляторов — к снижению, которая достигла статистических различий показателей по сравнению с группой здоровых добровольцев только для второго случая (Me = 0,89 %,

95 % ДИ: 0,19–2,67, $p = 0,6421$ и Me = 0,26 %, 95 % ДИ: 0,10–0,68, $p = 0,0052$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после применения сульфасалазина ($p = 0,4894$ и $p = 0,0817$ соответственно).

Уровень апоптоза у быстрых и медленных ацетиляторов до приема лекарственного препарата (Me = 6,33 %, 95 % ДИ: 2,15–12,01 и Me = 15,25 %, 95 % ДИ: 2,37–23,22) был выше, чем у здоровых добровольцев (Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93, $p = 0,0247$ и $p = 0,0063$). На фоне лечения сульфасалазином у медленных ацетиляторов в отличие от быстрых ацетиляторов апоптоз обнаружил тенденцию к снижению, хотя и сохранил в обоих случаях достоверные статистические различия по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 5,42 %, 95 % ДИ: 3,30–11,61, $p = 0,0092$ и Me = 6,19 %, 95 % ДИ: 1,90–33,61 %, $p = 0,0441$ соответственно). По этому показателю больные язвенным колитом с быстрым и медленным фенотипом ацетилятора не отличались друг от друга как до, так и после назначения сульфасалазина ($p = 0,2304$ и $p = 0,5891$ соответственно).

Таким образом, у пациентов с язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилирования стандартные дозы сульфасалазина почти не влияли на уровень изначально повышенного апоптоза. Этот факт, по нашему мнению, в большей степени указывал на то, что в данном случае апоптоз являлся патогенетическим, т. е. определяющим развитие самого язвенного колита, а стандартные дозы сульфасалазина были не способны эффективно прерывать его индукцию. Изначальное повышение, а после на-

значения сульфасалазина тенденция к снижению этого показателя у пациентов с медленным ацетиляторным фенотипом позволили доказать, что в этом случае проявилось патогенетическое действие сульфасалазина на течение язвенного колита, обусловленное достаточными терапевтическими дозами лекарственного средства.

Своеобразной компенсаторной реакцией клеток системы крови в ответ на сохранение уровня апоптоза у пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования явилось увеличение их количества в G₁-фазе, характеризующейся синтезом мРНК, белков и других клеточных структур, и тенденцией к повышению количества клеток в G₂-фазе, отражающей их подготовку к митозу. Следствием данного перераспределения клеток по фазам цикла было уменьшение у пациентов с быстрым ацетиляторным статусом уровня пролиферирующих клеток.

Наличие тенденции к повышению количества клеток в S-фазе цикла у больных язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилятора позволило доказать, что их увеличение у пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом свидетельствовало о воздействии на систему крови сульфасалазина и его неацетилированных активных компонентов, способных нарушать синтез ДНК посредством блокирования S-фазы клеточного цикла [5]. Как известно, на данной стадии клеточного цикла происходит удвоение центриолей и репликацией ДНК клеточного ядра, поэтому на данном этапе чаще всего реализуется действие ДНК повреждающих агентов, в том числе и лекарственных средств [6, 7]. Нарушение прохождения клетками крови S-фазы клеточного цикла сопровождалось у медленных ацетиляторов уменьшением их количества в G₂-фазе, что говорило о сокращении числа зрелых, предмитотических клеток. Этот факт перекликается с исследованием M. Wadelius с соавторами, указывающими на преобладание сульфасалазин-индуцированного агранулоцитоза среди пациентов с медленным статусом ацетилирования [6]. В то же время нарушение прохождения клетками S-фазы клеточного цикла вызвало тенденцию к росту уровня пролиферации у медленных ацетиляторов. Однако блокада S-фазы в большей степени демонстрировала генотоксические свойства самого сульфасалазина, которые имели место в основном у пациентов с медленным ацетиляторным фенотипом. Тенденция к снижению апоптоза после приема сульфасалазина у пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилирования, в свою очередь, предопределила стремление к уменьшению числа клеток в G₁-фазе клеточного цикла. Тенденция к снижению апоптоза на фоне лечения сульфасалазином, что связано с воздействием препарата на патогенетическое звено язвенного колита, сопровождалась уменьшением количества

микроядер в клетках периферической крови пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилятора. В этом нам не удалось подтвердить результаты некоторых исследований, выполненных *in vitro* и на лабораторных животных, согласно которым высокие концентрации сульфасалазина и свободного сульфопиридина стимулировали индукцию микроядер в клетках системы крови [8, 9].

Заключение

Впервые проведено изучение влияния сульфасалазина на гомеостаз системы крови посредством оценки молекулярно-биологических изменений в клетках периферической крови у пациентов с язвенным колитом, в том числе и в зависимости от активности N-ацетилтрансферазы 2. Установлено, что сульфасалазин у больных язвенным колитом способствовал нарушению прохождения клетками S-фазы клеточного цикла и предрасполагал к уменьшению их количества в G₂-фазе, что свидетельствовало о генетических изменениях, характеризующихся нарушением репликации ДНК и синтеза мРНК клеток периферической крови у больных язвенным колитом, в основном за счет пациентов, характеризующихся медленным типом ацетилирования. Сохранение уровня апоптоза у быстрых ацетиляторов и тенденция к его снижению у медленных ацетиляторов на фоне лечения сульфасалазином указывало на его недостаточный терапевтический эффект и, как следствие, прогрессирование заболевания у пациентов с быстрым фенотипом ацетилятора. Тенденция к снижению апоптоза на фоне приема сульфасалазина сопровождалась снижением уровня микроядер в клетках периферической крови больных язвенным колитом с медленным фенотипом ацетилирования. Своеобразной компенсаторной реакцией клеток системы крови в ответ на сохранение уровня апоптоза у пациентов с быстрым фенотипом ацетилирования явилось увеличение их количества в G₁-фазе, характеризующейся синтезом мРНК, белков и других клеточных структур, тенденцией к повышению количества клеток в G₂-фазе, отражающей их подготовку к митозу. Следствием данного перераспределения клеток по фазам цикла, в конечном итоге, стало уменьшение уровня пролиферирующих клеток периферической крови.

Выводы

1. Уровень апоптоза у быстрых и медленных ацетиляторов до приема сульфасалазина (Me = 6,33 %, 95 % ДИ: 2,15–12,01 и Me = 15,25 %, 95 % ДИ: 2,37–23,22 соответственно) был выше, чем у здоровых добровольцев (Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93, $p = 0,0247$ и $p = 0,0063$ соответственно).

2. Сульфасалазин у пациентов с язвенным колитом по сравнению со здоровыми добровольцами способствовал нарушению прохож-

дения клетками S-фазы (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,67 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00 соответственно, $p = 0,001$) и предрасполагал к уменьшению их количества в G₂-фазе (Me = 0,03 %, 95 % ДИ: 0,00–0,57 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,33 соответственно, $p < 0,0001$), что свидетельствовало о генетических изменениях, характеризующихся нарушением репликации ДНК и синтеза мРНК клеток периферической крови.

3. На фоне лечения сульфасалазином у медленных ацетиляторов в отличие от быстрых ацетиляторов уровень апоптоза обнаружил тенденцию к снижению, хотя и сохранил в обоих случаях достоверные статистические различия по сравнению со здоровыми добровольцами (Me = 5,42 %, 95 % ДИ: 3,30–11,61, Me = 6,19 %, 95 % ДИ: 1,90–33,61 % и Me = 2,90 %, 95 % ДИ: 2,42–3,93, $p = 0,0092$ и $p = 0,0441$ соответственно).

4. После проведенного курса терапии у быстрых ацетиляторов из группы больных язвенным колитом появилась тенденция к увеличению уровня микроядер, а у медленных ацетиляторов — к снижению, которая достигла статистических различий показателей по сравнению с группой здоровых добровольцев только для второго случая (Me = 0,89 %, 95 % ДИ: 0,19–2,67, Me = 0,26 %, 95 % ДИ: 0,10–0,68 и Me = 0,75 %, 95 % ДИ: 0,53–1,08, $p = 0,6421$ и $p = 0,0052$ соответственно).

5. В периферической крови пациентов с язвенным колитом и быстрым фенотипом ацетилятора по сравнению со здоровыми добровольцами на фоне лечения сульфасалазином происходило накопление клеток в G₁-фазе клеточного цикла (Me = 98,89 %, 95 % ДИ: 94,97–99,56, Me = 97,49 %,

95 % ДИ: 96,41–98,11, $p = 0,0075$) и уменьшение количества пролиферирующих клеток (Me = 1,11 %, 95 % ДИ: 0,45–1,82 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59, $p = 0,0016$).

6. У пациентов с язвенным колитом и медленным фенотипом ацетилирования по сравнению со здоровыми добровольцами использование сульфасалазина приводило к нарушению прохождения клетками S-фазы клеточного цикла (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–4,26 и Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,00, $p = 0,0042$) и снижению их количества в G₂-фазе (Me = 0,00 %, 95 % ДИ: 0,00–0,68 и Me = 2,51 %, 95 % ДИ: 1,90–3,59, $p < 0,0001$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment / C. Robert [et al.] // *Am. Fam. Physician.* — 2007. — Vol. 76, № 9. — P. 1323–1330.
2. *Farr, M.* Effects of sulphasalazine on lymphocyte functions / M. Farr, P. A. Bacon // *Inflammopharmacol.* — 1993. — Vol. 2, № 3 — P. 315–321.
3. *Punchard, N. A.* Mechanism of action of 5-aminosalicylic acid / N. A. Punchard, S. M. Greenfield, R. P. H. Thompson // *Mediators of Inflammation.* — 1992. — Vol. 1. — P. 151–165.
4. Основанный на доказательствах Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита / Нац. Группа по воспалительным заболеваниям кишечника Респ. Беларусь; редкол.: Ю. Х. Мараховский [и др.]. — Минск, 2008. — 216 с.
5. *Therapeutic immunology* / K. F. Austen [et al.] // Cambridge, Mass.: Blackwell Science. — 2001. — 672 p.
6. Polymorphisms of NAT2 in relation to sulphasalazine-induced agranulocytosis / M. Wadelius [et al.] // *Pharmacogenetics.* — 2000. — Vol. 10, № 1. — P. 35–41.
7. *Dery, C. L.* Agranulocytosis associated with sulfasalazine / C. L. Dery, T. L. Schwinghammer // *Drug. Intell. Clin. Pharm.* — 1988. — Vol. 22, № 2. — P. 139–142.
8. Mechanistic studies on genotoxicity and carcinogenicity of salicylazosulfapyridine an anti-inflammatory medicine / M. J. Iatropoulos [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 1997. — Vol. 49, № 1/2. — P. 15–28.
9. *Witt, K. L.* Induction of kinetochore positive and negative micronuclei in mouse bone marrow cells by salicylazosulfapyridine and sulfapyridine / K.L. Witt, R. Gudi, J. P. Bishop // *Mutat. Res.* — 1992. — Vol. 283, № 1. — P. 53–57.

Поступила 15.12.2010

УДК 519.9.072:316.6-055.62-053.8:316.624-055.52:613.81

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВЗРОСЛЫМ ДЕТЯМ АЛКОГОЛИКОВ: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Г. В. Гатальская, О. А. Короткевич

Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины

Статья раскрывает актуальность исследования проблемы злоупотребления алкоголем в рамках биопсихосоциального подхода и вопроса негативных последствий взросления молодежи в алкогольной семье, что приводит к формированию синдрома взрослого ребенка алкоголика (ВРА). Авторы делятся информацией о международном обмене опытом в сфере оказания психологической помощи данной категории молодых людей.

Ключевые слова: здоровье, злоупотребление алкоголем, алкогольная семья, синдром взрослого ребёнка алкоголика, созависимость.

PSYCHOLOGICAL ASSISTANCE TO ADULT CHILDREN OF ALCOHOLICS: INTERNATIONAL EXPERIENCE

H. V. Hatal'skaya, O. A. Korotkevich

Gomel State University named after F. Skorina

This article speaks about the urgency of the research into the problem of alcohol abuse within the framework of the biopsychological approach and the question of negative after-effects on the growing-up of youth in an alcoholic family, expressed in the formation of adult children of alcoholics syndrome (ACOAS). The authors share the information about the international exchange of experience in the field of psychological assistance to this group of young people.

Key words: health, alcohol abuse, alcoholic family, adult children of alcoholics syndrome, co-addiction.