ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 8

№ 2

2009

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского Университета

Том 8 №2 2009

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал основан в 2002 году

Учредитель - Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия:
В.П. Дейкало *{главный редактор),* А.П. Солодков *{зам. главного редактора),*
С.С. Алексанин (Санкт-Петербург), О-Я.Л. Бекиш, В.С. Глушанко, Н.С. Турина,
Г.Г. Воронов (Минск), А.И. Жебентяев, В.И. Заяц, С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова,
А.Н. Косинец, Л.Е. Криштопов, СП. Кулик, З.С. Кунцевич, А.М. Литвяков, Н.Г. Луд,
О.Д. Мяделец, И.А. Наркевич (Санкт-Петербург), А.А. Пашков, В.П. Подпалов,
В.М. Семенов, В.И. Шебеко

Редакционный совет:
Г.П. Адаменко (Витебск), В.П. Адаскевич (Витебск), Ю.В. Алексеенко (Витебск),
А.П. Божко (Витебск), С.Н. Занько (Витебск), Р.В. Кадушко (Витебск),
Ю.В. Крылов (Витебск), С.А. Лихачев (Минск), И.Ю. Малышев (Москва),
Е.Б. Манухина (Москва), А.Г. Мрочек (Минск), В.И. Новикова (Витебск),
В.И. Петухов (Витебск), П.Т. Петров (Минск), ИМ. Прищепа (Витебск),
М.И. Римжа (Минск), Г.И. Сидоренко (Минск), Л.П. Титов (Минск), В.М. Холод (Витебск),
В.П. Филонов (Минск), И.А. Флоряну (Витебск),
В.М. Цыркунов (Гродно)

Секретариат:
А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета» цитируется и реферируется в реферативных изданиях ВИНИТИ

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 241-738,
e-mail: admin@vgmu.vitebsk.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г. ISSN 1607-9906
© Витебский государственный медицинский университет, 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Беляев С.А.
Медицинские и социальные аспекты внутриматочного программирования заболеваний человека — 5

Физиология

Майорова С.С.
Влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям и предварительного введения n-ацетил-l-цистеина на постстрессорные изменения активности перекисного окисления липидов и редокс-системы глутатиона — 16

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю.
Влияние композиции, состоящей из аруц, таурина и триптофана, на фонд свободных аминокислот печени при хронической алкогольной интоксикации — 22

Биохимия

Телепнева Е.Ю.
Использование показателей липидного обмена для диагностики у пациентов с гипохолестеринемией — 28

Голюченко О.А., Осочук С.С.
Особенности функционирования иммунной и липидтранспортной систем у часто болеющих детей — 36

Иммунология и аллергология

Железняк Н.В., Дмитраченко Т.И., Кундер Е.В., Генералова А.Г.
Методические подходы к оценке ДНКазной и протеолитической активности поликлональных иммуноглобулинов — 43

Моисеева А.М.
Каталитическая активность иммуноглобулинов класса G у больных бактериальной инфекционной патологией — 48

Педиатрия

Зуева О.С., Зуев Н.Н.
Использование последовательной схемы иммуномодулирующей терапии (виферон, ликопид) у детей грудного возраста с острой пневмонией — 58

Кардиология

Юпатов Г.И., Денисенко В.Л., Ольшанникова В.В., Чиркина И.А., Драгун О.В., Арбатская И.В., Валуй В.Т., Рудько Л.А., Крайнова Т.К.
Влияние гипобаротерапии на состояние некоторых параметров сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией — 65

CONTENTS

Review

Belyaeva L.E., Shebeko V.I., Belyaev S.A.
Medical and social aspects of intrauterine programming of human diseases — 5

Physiology

Mayorova S.S.
The influence of adaptation to the short stress and preliminary n-acethyl-l-cystein injection on the poststressory changes of lipid peroxidation activity and glutathione redox system — 16

Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y.
The effect of composition consisting of BCAA, taurine and tryptophan on free amino acids pool of the liver in chronic alcoholic intoxication — 22

Biochemistry

Telepneva E.Y.
Use of lipid exchange parameters for diagnosing in patients with hypocholesterolemia — 28

Golyuchenko O.A., Osochuk S.S.
The peculiarities of immune and lipid transport systems functioning in frequently ill children — 36

Immunology and allergology

Zheleznyak N.V., Dmitrachenko T.I., Kunder E.V., Generalova A.G.
Methods for assessment of DNase and proteolytic activities of polyclonal immunoglobulins — 43

Moiseyeva A.M.
Catalytic activity of TgG in patients with bacterial infectious pathology — 48

Pediatrics

Zuyeva O.S., Zuyev N.N.
The use of sequential scheme of immunomodulating therapy (viferon, licopid) in newborns and babies with acute pneumonia — 58

Cardiology

Yupatov G.I., Denicenko V.L., Olshannikova V.V., Chirkina I.A., Dragun O.V., Arbatskaya I.V., Valuy V.T., Rudko L.A., Kraynova T.K.
The effect of hypobaric therapy on the condition of certain parameters of cardiovascular system in patients with arterial hypertension — 65

Лис М. А., Пырочкин А. В.
Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных с перенесенным инфарктом миокарда и различным фолат-гомоцистеиновым статусом 70

Козловский В.И., Печерская М.С.
Ортостатическая гипотензия у больных артериальной гипертензией. Отдаленные результаты лечения 77

Хирургия

Фомин А.В., Жолдошбеков Е.Ж.
Опыт лечения гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом 83

Внутренние болезни

Макаренко Е.В., Воропаева А.В., Матвеенко М.Е.
Влияние генотипов *helicobacter pylori* на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом 88

Экология и гигиена

Миклис Н.И., Бурак И.И., Чарновска И.В.
Применение электрохимически активированных растворов в учреждениях образования 97

Юркевич А.Б.
Гигиеническая характеристика микроклимата производственных аптек 106

Инфекционные и паразитарные болезни

Зорина В.В., Бекиш О.-Я.Л., Бекиш В.Я.
Воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина при беременности 120

Стоматология

Мачкалян Э.Л.
Применение индекса тканевого запаса реставрируемых коронок зубов в процессе устранения их обширных дефектов 128

Ботаника и фармакогнозия

Башилов А.В.
Potentilla alba l. – эффективное средство при тиреотоксикозе 137

Правила для авторов 141

Lis M.A., Pyrochkin A.V.
Evaluation of vasomotor endothelial function in patients with suffered myocardial infarction and different folate-homocysteine status

Kozlovsky V.I., Pecherskaya M.S.
Orthostatic hypotension in patients with arterial hypertension. Remote results of treatment

Surgery

Fomin A.V., Zholdoshbekov E.Zh.
The experience of treatment for gangrene of lower extremities in patients with diabetes mellitus

Internal medicine

Makarenko E.V., Voropaeva A.V., Matveenko M.E.
Influence of *Helicobacter pylori* genotypes on morphological parameters of gastric mucosa in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis

Ecology and hygiene

Miklis N.I., Burak I.I., Charnovska I.V.
Application of electrochemically activated solutions in educational establishments

Yurkevich A.B.
Hygienic characteristic of microclimate at the industrial chemist's shops

Infectious and parasitic diseases

Zorina V.V., Bekish O.-Y.L., Bekish V.Y.
The influence of migrating larvae of Ascarides on host genome in pregnancy

Dentistry

Machkalyan E.L.
The application of an index of tissue reserve of the restored teeth crowns in the process of eliminating their extensive defects

Botany and pharmacognosy

Bashilov A.V.
Potentilla Alba L. as an effective means in thyrotoxicosis

Instructions for authors

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВНУТРИМАТОЧНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

БЕЛЯЕВА Л.Е.*, ШЕБЕКО В.И.*, БЕЛЯЕВ С.А.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра патофизиологии**

*УЗ «Витебская городская центральная поликлиника» ***

Резюме. В 1988 г. D.J. Barker предложил теорию внутриматочного программирования болезней человека. В соответствии с этой теорией вредные факторы внешней среды, недостаточное питание и другие факторы, действующие на организм беременной женщины, могут вызывать у него «адаптивный ответ». Важнейшими проявлениями «адаптивного ответа» плода являются нарушения морфогенеза органов плода и изменение экспрессии различных генов плода, сохраняющееся даже во взрослой жизни. В обзоре обсуждаются важнейшие механизмы и следствия внутриматочного программирования болезней человека, в частности, артериальной гипертензии.

Ключевые слова: *внутриматочное программирование, «критические периоды», «адаптивный ответ».*

Abstract. In 1988 D.J. Barker proposed a theory of intrauterine programming of human diseases. According to this theory, harmful environmental factors, malnutrition and other influences on the pregnant woman's body may cause fetal "adaptive response". The major manifestations of this fetal "adaptive response" are the impairment of fetal organ morphogenesis and stable changes in fetal genes expression which may persist even in the adult life. In this review the basic mechanisms and consequences of intrauterine programming of human diseases and arterial hypertension in particular are discussed.

В течение последних двух десятилетий было накоплено значительное количество экспериментальных и клинических данных, указывающих на существование взаимосвязи между характером развития эмбриона и плода в течение беременности и заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, некоторыми видами злокачественных новообразований, отдельными разновидностями психических расстройств, атопической бронхиальной астмой и другими формами патологии у взрослых [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Анализ полученных результатов привел D.J. Barker'а в 1998 году к формулировке теории внутриматочного программирования болезней [7].

Адрес для корреспонденции:*210015, г. Витебск, Московский пр-т, д. 62, корп. 1, кв. 7, р.тел. 37-00-30, моб. +375297109360 – Беляева Л.Е.*

В соответствии с этой теорией воздействие неблагоприятных факторов во время беременности вызывает ответную реакцию как у беременной женщины, так и у плода («адаптивный ответ») [7]. Основными компонентами ответной реакции плода на действие различных неблагоприятных факторов являются: (1) изменение экспрессии генов и модификация действия факторов транскрипции; (2) изменение метаболических процессов в органах и тканях; (3) модификация синтеза и секреции гормонов, факторов роста и различных биологически активных веществ; (4) изменение характера чувствительности рецепторов, а также других клеточных «молекулярных мишеней» к этим веществам [3,7,8].

В процессе развития «адаптивного ответа» плода на действие неблагоприятных факторов в наибольшей степени сохраняется

полноценность развития жизненно важных органов (сердца и мозга), адекватное функционирование которых играет первоочередную роль в благоприятном протекании родов и эффективном приспособлении к условиям среды после рождения. Однако при «адаптивном ответе» плода изменяется развитие «менее важных» органов, что, в частности, характеризуется нарушением их количественного клеточного состава, соотношения в них паренхиматозных и стромальных элементов, нарушением ангиогенеза, а также нарушением характера пролиферации и дифференцировки клеток в этих органах (теория «экономного фенотипа») [8]. Поэтому отдаленные последствия такого своеобразного «адаптивного ответа» в будущем могут быть потенциально опасными из-за высокой вероятности повреждения, прежде всего, таких «менее важных» органов, как мышцы, печень, почки и эндокринные железы, при предъявлении к ним повышенных физиологических нагрузок и действии патогенов [3]. В то же время, «адаптивный ответ» на действие неблагоприятных факторов не защищает даже жизненно важные органы плода от последующей повышенной чувствительности их к действию патогенов в постнатальном периоде и в течение взрослой жизни такого индивидуума.

Проявления «адаптивного ответа» плода не всегда хорошо заметны при рождении, так как могут быть мало выраженными (снижение массы тела плода, недостаточное развитие мышечной ткани, диспропорции частей тела). При этом «адаптивный ответ» с высокой вероятностью может приводить к метаболическому синдрому, сахарному диабету, артериальной гипертензии и другим формам патологии, развивающимся либо в подростковом, либо во взрослом возрасте. В конечном итоге, «глобальной» ценой фетального «адаптивного ответа» может быть укорочение продолжительности жизни индивидуума [5].

Необходимо обратить внимание на тот факт, что следствия влияния на организм плода неблагоприятных условий могут «передаваться» через поколения. Этот вывод был сформулирован в ходе экспериментальных исследований. Так, при экспериментальном моделировании влияния неблагоприятных факторов внешней среды (посредством использования гипокалорийной или малобелковой диеты, перевязки маточных артерий, назначения глюкокортикостероидов, введения стрептозоцина или путем влияния экзогенной нормобарической гипоксии) на беременных крыс (F_0), изменения углеводного и жирового обмена отмечались у их потомства (F_1). При этом, если половозрелые самки генерации F_1 даже и не подвергались воздействию неблагоприятных факторов, метаболические расстройства, а также аномалии функционирования сердечно-сосудистой системы выявлялись и у их потомства (генерация F_2) [8, 9, 10]. Клинические исследования также выявляют эту закономерность. Например, риск развития у внуков атопической бронхиальной астмы существенно возрастает даже в том случае, если их мать никогда не курила, но во время своей беременности курила их бабушка [11].

Отметим еще две важные закономерности, выявленные в ходе изучения особенностей внутриматочного программирования болезней человека. Во-первых, раннее программирование болезней наиболее выражено у лиц мужского пола. Во-вторых, в некоторых случаях ранние изменения структуры и функции органов и тканей, сформировавшиеся в процессе развития «адаптивного ответа» плода на действие неблагоприятных факторов, могут быть потенциально обратимыми и в меньшей степени участвовать в программировании болезней взрослого человека [8, 12]. Так, при увеличении потребления беременными крысами с пищей ω-3 полиненасыщенных жирных кислот частота развития метаболических расстройств у их потомства существенно снижается, несмотря на воздействие патогенных факторов на беременных крыс [8, 12]. Отдаленные последствия влияния на плод женского пола неадекватных количеств половых стероидов могут устраняться или существенным образом ограничиваться при назначении им во взрослой жизни агонистов гонадотропинрилизинг-гормона. Адекватный уровень физической активности и сбалансированное питание способны прервать цепочку «переда-

чи» через поколения предрасположенности к развитию синдрома поликистозных яичников [13].

Классификация факторов, вызывающих раннее программирование болезней человека

Эти факторы условно подразделяются на три взаимосвязанных группы:

1-я группа – факторы, определяемые состоянием здоровья матери: тип ее конституции; наличие дефицита массы тела или избыток массы тела; наличие хронической экстрагенитальной патологии; характер протекания беременности; морфофункциональные особенности плаценты, а также возникновение острых заболеваний во время беременности.

2-я группа – факторы внешней среды: несбалансированное питание; вредные привычки; проживание в неблагоприятных экологических условиях; профессиональные вредности; поступление в организм веществ, нарушающих функционирование эндокринной системы (лекарственные препараты, а также различные вещества, содержащиеся в пище, воде и вдыхаемом воздухе); поступление в организм солей тяжелых металлов; прием лекарственных препаратов до начала беременности и в течение беременности, а также действие многих физических патогенных факторов.

3-я группа – факторы, определяемые генотипом будущего ребенка: генетически обусловленные болезни обмена веществ, эндокринопатии и др.

«Критические периоды» раннего программирования болезней

Неблагоприятные факторы не во всех случаях способны программировать развитие патологии в постнатальном периоде, хотя могут воздействовать на плод даже на протяжении продолжительного периода беременности. Степень восприимчивости плода к этим факторам и последствия их воздействия на развивающийся организм объясняются высокой «пластичностью внутриутробного развития» плода и зависят от «критического периода», в течение которого может произойти внутриутробное программирование какой-либо формы патологии. Как правило, эти периоды совпадают с интервалами максимальной пролиферативной активности клеток различных органов и тканей [3, 5]. Так как периоды максимальной пролиферативной активности клеток различных органов и тканей существенно различаются, то точно определить временные интервалы всех уязвимых периодов внутриутробного развития для отдельных органов и тканей не представляется возможным.

«Критическими периодами» онтогенеза традиционно считаются: периоды формирования бластоцисты и дифференцировки клеток зародышевых листков, органогенез и тонкая дифференцировка клеток функциональных систем организма [7]. Не менее важными периодами, определяющими здоровье будущего ребенка, несомненно, можно считать периоды гаметогенеза, овуляции, оплодотворения и образования зиготы. Обратим внимание и на то, что характер родоразрешения, особенности вскармливания ребенка, а также заболевания, перенесенные им в первые годы жизни, существенным образом программируют развитие болезней взрослого индивидуума [5]. В этом контексте термин «раннее программирование болезней человека» является более широким, чем термин «внутриматочное программирование болезней человека», так как он охватывает не только период антенатального развития плода, но и первые несколько лет жизни ребенка.

Роль нарушений питания в механизмах внутриматочного программирования патологии человека

Важнейшим фактором, вызывающим внутриматочное программирование болезней человека, является неадекватное питание матери во время беременности. Установлено существование U-образной зависимости между калорийностью рациона беременных и частотой возникновения у родившихся детей метаболических расстройств, увеличивающих риск развития различных форм патологии во взрослой жизни [14]. Такой характер зависимости

означает, что вероятность появления метаболических и других расстройств у плода и, в последующем, у взрослого человека возрастает в равной степени как при недостаточном, так и при избыточном питании матери во время беременности.

Недостаточное поступление питательных веществ к эмбриону и плоду с последующим рождением ребенка с низкой массой тела (менее 2500 г) часто наблюдается при многоплодной беременности или беременности, развивающейся у девочки-подростка, при слишком коротком промежутке между беременностями, при выраженном раннем токсикозе беременности, а также при неадекватном пищевом рационе беременной женщины. Гипокалорийная диета и/или белковое голодание беременной, особенно в течение первого триместра беременности, ассоциируется с увеличением риска развития нарушений углеводного обмена (нарушением толерантности к глюкозе, возникновением гиперинсулинемии и инсулинорезистентности). Кроме того, в этих условиях также программируются развитие ожирения, метаболического синдрома, артериальной гипертензии и высокая скорость атерогенеза [5]. Низкая масса тела плода ассоциируется с увеличением риска перинатальной смертности и способствует нарушениям функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем ребенка в неонатальном периоде. Кроме того, увеличивается вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности, появляются различные нарушения пищевого поведения в детском возрасте, а также увеличивается вероятность развития шизофрении. У плодов женского пола, родившихся с низкой массой тела, существенно возрастает риск развития синдрома поликистозных яичников в период взрослой жизни.

В рамках вышеизложенного представляют интерес результаты, полученные сравнительно недавно при обследовании лиц, родившихся в Нидерландах в конце второй мировой войны. В связи с эмбарго на поставку продовольствия в эту страну, наложенным фашистской Германией в период времени с декабря 1944 по апрель 1945 года, калорийность пищевого рациона населения существенно упала и у беременных женщин составляла в среднем от 400 до 800 ккал/сут. Установлено, что неполное пищевое голодание беременных женщин в Нидерландах в этот период времени, особенно в течение первых двух триместров беременности, ассоциировалось с нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью у их взрослых детей в возрасте 50-58 лет [6]. Интересно, что неполное пищевое голодание беременных женщин в течение третьего триместра также приводило к рождению маловесных детей, но у них с меньшей частотой нарушалась толерантность к глюкозе и развивалась инсулинорезистентность.

Следует отметить, что неполное или частичное голодание беременных ассоциируются с программированием нарушений аппетита у детей в постнатальном периоде. Поэтому дети, родившиеся с более низкой массой тела у женщин с низкокалорийным питанием, и особенно, у тех женщин, в диете которых имелся дефицит белка, после рождения склонны к гиперфагии и быстрой прибавке массы тела. Доказано, что если новорожденный ребенок в течение 1-й недели жизни прибавляет в массе 100 г и более, то такая быстрая значительная прибавка массы тела ассоциируется с высоким риском развития у него ожирения с преимущественно центральным распределением жировой ткани и гиперлептинемией, а в некоторых случаях – с появлением лептинорезистентности в детском возрасте и с сохранением ее во взрослой жизни [15]. В этих условиях существенно возрастает риск заболевания сахарным диабетом 2-го типа [16]. Помимо этого, быстрая прибавка массы тела в раннем постнатальном периоде ассоциируется с высоким риском развития у ребенка атопической бронхиальной астмы [17].

Добавим, что сходные результаты, указывающие на возможность программирования метаболических расстройств и заболеваний сердечно-сосудистой системы, получены и при экспериментальном моделировании недостаточного питания у лабораторных животных. Причем, недостаточное питание беременных самок приводит к более выраженным

расстройствам у потомков-самцов, по сравнению с потомками-самками, в течение их взрослой жизни.

Программирование развития метаболического синдрома у родившегося ребенка связано не только с гипокалорийной диетой и недостатком белка в рационе беременной женщины, но также с недостаточным содержанием в ее рационе витамина B_{12}, фолатов и метионина. С другой стороны, недавно установлено, что избыточное поступление в организм беременной женщины метионина и, что особенно важно с клинической точки зрения, фолатов ассоциируется с увеличением риска развития у ребенка атопической бронхиальной астмы. Это может быть обусловлено избыточным метилированием ДНК [18].

Не менее отрицательное влияние на здоровье ребенка и в последующем – взрослого человека оказывает и избыточное поступление нутриентов в организм беременной женщины. При этом у беременной женщины может развиваться достаточно устойчивая гипергликемия, у плода может существенно возрастать продукция инсулина, и ребенок может рождаться с большей массой тела вследствие избыточного накопления у него жировой ткани. С течением времени у таких детей увеличивается вероятность возникновения метаболического синдрома, а у взрослых женщин, матери которых страдали ожирением и/или потребляли избыточное количество высококалорийной пищи во время беременности, возрастает риск развития рака молочной железы [5, 16].

Роль хронической гипоксии плода в механизмах внутриматочного программирования патологии человека

Одним из важнейших факторов, программирующих развитие патологии человека, является хроническая гипоксия плода. Причинами ее развития могут быть заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы матери; аномалии строения плаценты и нарушения маточно-плацентарного кровотока; выраженная анемия беременной; тяжелые гестозы и инфекционные заболевания; активное или пассивное курение беременной и тяжелые врожденные аномалии плода, а также проживание матери в условиях высокогорья. Хроническая гипоксия плода приводит к задержке внутриутробного развития и рождению маловесных детей. Помимо вышеперечисленных расстройств, ассоциирующихся с низкой массой тела при рождении, хроническая гипоксия плода может влиять на развитие его сердечно-сосудистой системы и программировать возникновение ее патологии в последующей взрослой жизни. Установлено, что у плодов животных с экспериментально вызванной гипоксией (например, посредством перевязывания маточных артерий) нарушается функционирование сердечно-сосудистой системы, изменяется характер экспрессии генов «раннего ответа» в миокарде и развивается его ремоделирование [19]. Эти изменения существенным образом могут ограничивать компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы плода при повышенных нагрузках, в частности, в ходе родов, а также могут способствовать «срыву» адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы при предъявлении к ней повышенных требований в постнатальном периоде. При хронической гипоксии плода возрастает масса его сердца; в среднем на 50% увеличиваются ударный объем крови и сердечный выброс; существенно возрастает коронарный кровоток и повышается коронарный расширительный резерв, однако при этом программируется развитие дисфункции эндотелия коронарных сосудов, которая сохраняется в течение продолжительного периода постнатальной жизни [20]. Таким образом, хроническая гипоксия плода ассоциируется с повышением вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в последующем и у взрослых индивидуумов.

Роль гормонов в механизмах внутриматочного программирования патологии человека

Неадекватные концентрации гормонов также вызывают внутриматочное программирование болезней человека. Наиболее небла-

гоприятным для плода является избыточное воздействие гормонов стероидной природы. Чрезмерное воздействие глюкокортикостероидов на плод наблюдается при недостаточном питании матери, частом действии мощных стрессоров, а также при влиянии на организм матери и плода других неблагоприятных факторов, нарушающих протекание беременности. В этом случае у плода развивается стресс-реакция с увеличением секреции глюкокортикостероидов в надпочечниках плода и в плаценте. При синдроме Кушинга у матери, приеме беременной женщиной глюкокортикостероидов как в больших дозах при лечении гормонально-зависимых форм патологии (бронхиальной астмы, системных заболеваний соединительной ткани и др.), так и в невысоких дозах (например, при коррекции гиперандрогенемии, обусловленной врожденной гиперплазией надпочечников) также отмечается избыточное влияние этих гормонов на все клетки плода. Выраженность влияния избыточных концентраций глюкокортикостероидов на плод существенным образом зависит от характера активности плацентарной 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа [21], конвертирующей глюкокортикостероиды в неактивные 11-кето-производные. Этот фермент предотвращает избыточное действие глюкокортикостероидов на плод. При уменьшении содержания белка в пище, при гипокалорийном питании и фетоплацентарной недостаточности активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа может снижаться [22].

Одним из важнейших следствий воздействия избытка глюкокортикостероидов на плод является снижение пролиферативной активности клеток его внутренних органов и более ранняя дифференцировка клеток. Однако имеются другие важные следствия чрезмерного воздействия глюкокортикостероидов на плод: снижение массы тела ребенка при рождении; уменьшение окружности головы; гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, развивающиеся в пубертатном периоде и часто сохраняющиеся во взрослой жизни; программирование дисфункции эндотелия кровеносных сосудов и отчасти обусловленное этим повышение риска развития артериальной гипертензии у взрослых; нарушения поведения в раннем детском возрасте, характеризующиеся повышенной эмоциональной возбудимостью с увеличением склонности к антисоциальному поведению в подростковом периоде и во взрослой жизни; нарушения зрительной и вербальной памяти, сохраняющиеся вплоть до раннего школьного возраста, а также различные нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не только в детском возрасте, но и у взрослых [22, 23]. Обратим внимание на то, что «критическое окно» неблагоприятного воздействия избытка глюкокортикостероидов на ребенка не ограничивается периодом его внутриутробного развития, но и сохраняется в течение первых нескольких месяцев постнатальной жизни. Это означает, что стрессовые ситуации, переживаемые кормящей матерью, также могут приводить к избыточному воздействию глюкокортикостероидов на плод с последующим ранним программированием предрасположенности к развитию многочисленных форм патологии.

Не менее серьезные последствия отмечаются и при избыточном влиянии на организм плода андрогенных стероидов. Такая ситуация может иметь место при повышенном образовании андрогенов в организме беременной женщины при наследственной гиперплазии надпочечников; при разноплодной беременности, когда на организм одного из сиблингов, особенно женского пола, воздействуют андрогены, продуцирующиеся в организме плода мужского пола, а также при поступлении в организм беременной женщины веществ с андрогенными свойствами, нарушающих функционирование эндокринной системы. В настоящее время последнее обстоятельство, по-видимому, встречается наиболее часто вследствие бурного развития химической промышленности и широкого распространения ксенобиотиков в повседневной жизни человека. К наиболее значимым следствиям избыточного пренатального влияния андрогенов на плод относятся: нарушение развития нейронов гипофиза и гипоталамуса, нарушения формирования сексуального поведения, программирование нарушений репродук-

тивной системы во взрослой жизни и увеличение риска развития у таких взрослых людей метаболического синдрома [24]. У взрослых женщин, которые в период внутриутробного развития испытывали влияния повышенных концентраций андрогенов, существенно возрастает вероятность развития синдрома поликистозных яичников [1]. Кстати, сходные эффекты вызывает и пренатальное воздействие высоких доз прогестинов.

Недостаточное влияние андрогенов на плод, по-видимому, не оказывает такого выраженного неблагоприятного влияния на функционирование репродуктивной системы, как их избыток. Обнаружено, что экспериментальное введение антагониста андрогеновых рецепторов флутамида во время беременности приводит к рождению потомства, у которого при достижении половой зрелости отмечается гипогонадизм различной степени выраженности, а у выросших самок после оплодотворения нарушается развитие эмбриона.

При избыточном пренатальном воздействии на организм эстрогенов у плодов экспериментальных животных женского пола отмечается уменьшение размеров яичников, а при наступлении половой зрелости у них значительно чаще встречается ановуляция. При недостаточном образовании эстрогенов в организме беременных самок экспериментальных животных различных видов у их плодов женского пола обнаруживаются кистозные изменения в яичниках и олигоовуляция [1].

Роль плаценты в механизмах внутриматочного программирования патологии человека

Важнейшая роль в механизмах внутриматочного программирования болезней человека принадлежит плаценте. Плацента не только обеспечивает доставку нутриентов к плоду и удаление продуктов его метаболизма и регулирует иммунные взаимодействия между организмом матери и плода, но также является важным органом, в котором происходит синтез и метаболизм гормонов, факторов роста и многочисленных биологически активных веществ, необходимых для развития плода. Размеры плаценты и особенности ее структуры, интенсивность плацентарного кровотока, скорость потребления нутриентов и диффузионная способность плаценты, а также характер образования в ней ферментов и белков-переносчиков существенно влияют на функции плаценты.

Нарушения функции плаценты могут быть генетически-обусловленными (например, дефекты ключевых ферментов стероидогенеза плаценты) или приобретенными, вызванными нарушениями питания, инфекционными заболеваниями, болезнями обмена веществ и поздними гестозами беременности, а также другими формами патологии, при которых важнейшими патогенетическими механизмами являются воспаление, гипоксия и окислительный/нитрозилирующий стресс. Как правило, в этих случаях снижается масса плаценты. Характерно, что при уменьшении массы плаценты наблюдается и уменьшение массы тела плода при рождении. Поэтому нарушения морфофункциональных свойств плаценты могут способствовать программированию всех расстройств, упоминавшихся выше при обсуждении взаимосвязи между недостаточным питанием матери и предрасположенностью к развитию различных форм патологии у их потомства во взрослой жизни [8,25].

Общие механизмы внутриматочного программирования болезней

Изучение действия различных неблагоприятных факторов на плод позволило выявить некоторые общие механизмы внутриматочного программирования болезней взрослого человека. Вероятно, наиболее важным универсальным механизмом такого программирования является устойчивое изменение экспрессии генов. Имеются основания считать, что изменение экспрессии генов обусловлено их эпигенетической модификацией. Эпигенетическая регуляция активности генов подразумевает изменение характера их экспрессии без модификации последовательности ДНК и без изменения структуры самих генов [26]. Такая регуляция активности генов обеспечивается посредством метилирования ДНК в области

цитозин-фосфат-гуанозиновых остатков, путем модификации химической структуры белков-гистонов, с последующим изменением степени конденсации хроматина (эухроматин или гетерохроматин), а также посредством влияния на характер активности генов «некодирующими» РНК [3, 26]. Наиболее хорошо в процессах внутриматочного программирования болезней изучен первый механизм эпигенетической регуляции активности генов. Характер метилирования ДНК существенно изменяется при действии на плод самых разнообразных неблагоприятных факторов. Это может модифицировать не только базальную активность генов, но и характер их ответа на действие как физиологических стимулов, так и патогенов в течение постнатального периода у ребенка и даже у взрослого человека. Изменения степени метилирования ДНК, возникшие внутриутробно, относительно перманентные и передаются через поколение.

Существуют и другие универсальные механизмы внутриматочного программирования болезней человека: дисрегуляция пролиферации и апоптоза с уменьшением количества паренхиматозных клеток в органах и тканях с последующим изменением соотношения между клеточными и внеклеточными компонентами; клональная селекция специфических клеточных популяций в органах и тканях; изменение количества рецепторов для гормонов, факторов роста и биологически активных веществ с последующим нарушением механизмов действия обратной связи и изменением «установочных точек» функционирования ряда физиологических систем организма; изменение ангиогенеза с нарушением кровоснабжения органов и тканей [5] (рис.).

Механизмы внутриматочного программирования артериальной гипертензии

Сложность и взаимозависимость механизмов внутриматочного программирования болезней человека можно рассмотреть на примере программирования артериальной гипертензии, заболевания, имеющего исключительную социальную значимость в жизни современного общества. Впервые предположение о возможности внутриматочного программирования артериальной гипертензии было сформулировано после обнаружения связи между низкой массой тела родившегося ребенка и высоким уровнем артериального давления в течение его взрослой жизни [27]. Далее было установлено, что у детей с низкой массой тела при рождении уменьшено количество нефронов в почках. Вероятными причинами уменьшения количества нефронов в почках плода является снижение активности внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы и избыточное действие глюкокортикостероидов на плод, обусловленные низкокалорийным питанием беременной женщины, недостаточным содержанием белка в пище и недостаточностью фетоплацентарного барьера. Кроме того, эти неблагоприятные факторы уменьшают активность плацентарной 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа в условиях избыточного содержания глюкокортикостероидов [28]. Избыточное действие глюкокортикостероидов и изменение активности внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы приводят к уменьшению количества нефронов, по-видимому, через подавление клеточной пролиферации и усиления апоптоза в почках [23].

Поддержание натриевого и водного баланса на адекватном уровне в условиях сниженного количества нефронов в почках обеспечивается посредством гиперфильтрации в них. Постепенно часть нефронов, функционирующих с повышенной физиологической нагрузкой, повреждается и погибает с развитием фокального гломерулосклероза [29]. Это запускает действие «порочного круга»: гиперфильтрация в оставшихся нефронах g постепенная гибель части из них. Сохранение натриевого и водного баланса в этих условиях возможно только при устойчивом повышении артериального давления с развитием артериальной гипертензии.

Еще одним важным механизмом внутриматочного программирования артериальной гипертензии при уменьшении массы тела родившегося ребенка вследствие действия неблагоприятных факторов на беременную женщину является увеличение количества Na^+/K^+-АТФаз

Рис. Механизмы внутриматочного программирования болезней человека.

и других натриевых каналов в эпителиальных клетках почечных канальцев [30]. Это отчасти может быть обусловлено избыточным действием глюкокортикостероидов на плод.

Влияние неблагоприятных факторов на плод может также программировать развитие устойчивой дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Это, вероятно, способствует не только развитию артериальной гипертензии в будущем, но и ускоренному развитию атеросклероза [31]. Механизмы развития дисфункции эндотелия в этих условиях могут быть следующими: (1) уменьшение образования NO-синтазы и снижение ее активности; (2) снижение биодоступности оксида азота вследствие повышенного образования супероксид-анионов; (3) относительный дефицит L-аргинина и тетрагидробиоптерина, являющихся, соответственно, субстратом и кофактором для NO-синтазы [5]. Уменьшение биодоступности оксида азота в кровеносных сосудах плода может также усугубляться дефицитом естественных антиоксидантов в составе пищи беременной, а также активным или пассивным курением.

Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, являющееся одним из проявлений стресс-реакции в ответ на действие неблагоприятных факторов на плод, также может играть роль в программировании развития артериальной гипертензии [32]. Механизмы участия симпатической нервной системы в программировании артериальной гипертензии изучены крайне недостаточно. Имеются основания предполагать, что программирование артериальной гипертензии обеспечивается через изменение образования компонентов локальных ренин-ангиотензиновых систем в почках и мозгу с последующим изменением их активности, а также через прямое влияние симпатической нервной системы на действие механизма «давление-натрийурез».

Социальные аспекты внутриматочного программирования болезней человека

Загрязнение окружающей среды, изменение стереотипа питания и возможный недостаток некоторых нутриентов, витаминов, минеральных веществ и микроэлементов в пище, неконтролируемый прием лекарственных препаратов, широкая распространенность вредных привычек, и главным образом, курения, а также ухудшение состояния здоровья женщин репродуктивного возраста способны самым серьезным образом угрожать демографической безопасности любой нации посредством раннего программирования социально значимых заболеваний, требующих значительных экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов. Несмотря на то, что к сегодняшнему моменту механизмы раннего программирования болезней изучены недостаточно, совершенно очевидно, что общество через осознание и воплощение принципов здорового образа жизни способно самым существенным образом повлиять на здоровье детей, родившихся не только в XXI веке, но и на здоровье последующих поколений.

Литература

1. Contributions of androgen and estrogen to fetal programming of ovarian dysfunction / D. H. Abbot [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 4. – P. 1-17.
2. Prediction from low birth weight to female adolescent depression / E. J. Costello [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2007. – Vol. 64. – P. 338-344.
3. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease / P. D. Gluckman [et. al.] // N Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 61-73.
4. Metabolic syndrome: identifying the risk factors / S. A. Lottenberg, A. Glezer, L. A. Turatti // J. Pediatria. – 2007. – Vol. 83. – Suppl. S. – P. 204-208.
5. Developmental origins of metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming / I. C. McMillen, J. S. Robinson // Physiol. Rev. – 2005. – Vol. 85. - P. 571-633.
6. The effects of prenatal exposure to undernutrition on glucose and insulin metabolism in later life / S. R. Rooij, R.C. Painter, T.J. Roseboom // Curr. Opin. Endocrinol. Diabets. – 2006. – Vol. 13. – P. 530-535.
7. Barker, D.J.P. In utero programming of chronic disease / D.J.P. Barker // Clin. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 115-128.
8. Nathanielz, P.W. Animal models that elucidate basic principles of the development origins of adult diseases / P.W. Nathanielz // ILAR J. – 2006. – Vol. 47. – P. 73-82.
9. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promotes in the adult male offspring in the F1 and F2 generations / G.C. Burdge [et al.] // Br. J. Nutr. – 2007. – Vol. 97. – P. 435-439.

10. Vuguin, P.M. Animal models for small gestational age and fetal programming of adult disease / P.M. Vuguin / / Horm. Res. – 2007. – Vol. 68. – P. 113-123.
11. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma / Y-F. Li [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1232-1241.
12. Prevention of programmed hyperleptinemia and hypertension by postnatal dietary щ-3 fatty acids / C.S. Wyrwoll [et al.] // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147. – P. 599-606.
13. Escobar-Morreale, H.F. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome / H.F. Escobar-Morreale, M. Luque-Ramirez, J.M. San Millan // Endocrinol. Rev. – 2005. – Vol. 26. – P. 251-282.
14. When in gestation do nutritional alterations exert their effects? A focus on the early origins of adult disease / S.M. MacLaughlin [et al.] // Curr. Opin. Endocrinol. Diabets. – 2006. – Vol. 13. – P. 516-522.
15. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula / N. Stettler [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1897-1893.
16. Hattersley, A.T. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease / A.T. Hattersley, J.E. Tooke // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1789-1792.
17. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women / J.W. Rich-Edwards [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 115.
18. Miller, R.L. Prenatal maternal diet affects asthma risk in offspring / R.L. Miller // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 3265-3268.
19. Zhang, L. Prenatal hypoxia and cardiac programming / L. Zhang // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2005. – Vol. 12. – P. 2-13.
20. Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring / S.J. Williams [et al.] // J. Physiol. – 2005. – Vol. 565. – P. 125-135.
21. Seckl, J.R. Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms / J.R. Seckl // Mol. Cel. Endocrinol. - 2001. – Vol. 185. – P. 61-71.
22. Fetal programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids / A. Kapoor [et al.] // J. Physiol. – 2006. – Vol. 572. – P. 31-44.
23. Mechanisms underlying the role of glucocorticoids in the early life programming of adult disease / A.J. Drake, J.I. Tang, M.J. Nyierenda // Clin. Sci. – 2007. – Vol. 113. – P. 219-232.
24. Robinson, J. Prenatal programming of the female reproductive neuroendocrine sysyem by androgens / J. Robinson // Reproduction. – 2006. – Vol. 132. – P. 539-547.
25. Jansson, T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / T. Jansson, T.L. Powell // Clin. Sci. – 2007. – Vol. 113. – P. 1-13.
26. Goldberg, A.D. Epigenetics: a landscape takes shape / A.D. Goldberg, C.D. Allis, E. Bernstein // Cell. – 2007. – Vol. 128. – P. 635-638.
27. Brenner, B.M. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? / B.M. Brenner, G.M. Chertow // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1993. – Vol. 2. – P. 691-695.
28. 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction / M. Shams [et al.] // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – P. 799-804.
29. Yeung, M.Y. Oligonephropathy, developmental programming and nutritional management of low-gestation newborns / M.Y. Yeung // Acta Paediatr. – 2006. – Vol. 95. – P. 263-267.
30. Jensen, B.L. Reduced nephron number, renal development and “programming” of adult hypertension / B.L. Jensen // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 2065-2066.
31. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life / C.P. Leeson [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. - P. 1264-1268.
32. Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat / P. Pladys [et al.] // Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 55. – P. 1042-1049.

Поступила 14.04.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© МАЙОРОВА С.С., 2009

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К КОРОТКИМ СТРЕССОРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНА НА ПОСТСТРЕССОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И РЕДОКС-СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА

МАЙОРОВА С.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра нормальной физиологии

Резюме. Целью работы было изучить влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям и предварительного введения N-ацетил-L-цистеина на постстрессорные изменения активности перекисного окисления липидов и редокс-системы глутатиона. О редокс-состоянии клеток судили по соотношению восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона. Также определяли концентрацию нитратов и нитритов, активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и общую антиоксидантную активность (АОА) плазмы крови.

В группе стрессированных животных наблюдалась активация ПОЛ на 13% и угнетение АОА плазмы крови на 19%, а также накопление окисленного глутатиона и снижение соотношения GSH/GSSG на 46%. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью предупредила постстрессорную активацию перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной активности, накопление продуктов деградации монооксида азота и восстановила соотношение GSH и GSSH. Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина обладало такими же свойствами, как и адаптация к коротким стрессорным воздействиям, то есть предупреждало постстрессорные изменения в редокс-состоянии клеток, снижение антиоксидантной активности и активацию перекисного окисления липидов, а также избыточное накопление монооксида азота.

Ключевые слова: *адаптация, N-ацетил-L-цистеин, редокс-регуляция, иммобилизационный стресс.*

Abstract. The work was aimed at the investigation of the influence of adaptation to short stress and preliminary N-acethyl-L-cystein injection on the poststressory changes of lipid peroxidation activity and redox –system of glutathione. The cellular redox state has been estimated according to reduced (GSH) and oxidized (GSSG) glutathione ratio. The concentration of nitrates and nitrites, activity of lipid peroxidation (LPO) and general antioxidant activity (AOA) of blood plasma have also been determined in this work.

The LPO activation (by 13%) , AOA inhibition of blood plasma (by 19%) and oxidized glutathione accumulation and the reduction of GSH/GSSG ratio (by 46%) have been observed in the group of stressed animals. Adaptation to the short stress influences has completely prevented the poststressory activation of lipid peroxidation, the reduction of antioxidant activity, accumulation of nitric monoxide degradation products and restored the GSH/GSSG ratio. Preliminary N-acethyl-L-cystein injection possessed the same properties as adaptation to the short stress influences, i.e. prevented the poststressory changes in cellular redox-state, reduction of antioxidant activity, activation of lipid peroxidation as well as superfluous nitric monoxide accumulation.

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. – Майорова С.С.*

Адаптация к коротким стрессорным воздействиям в значительной степени предупреждает активацию перекисного окисления липидов, а также способствует депонированию монооксида азота. Эти факты позволяют предположить, что в развитии устойчивости к стрессу может принимать участие и система редокс-регуляции функции клетки.

Редокс-состояние клетки определяется соотношением восстановленных и окисленных форм соединений (например, восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона, НАДН и НАД$^+$, НАДФН и НАДФ$^+$) [9, 10]. Соотношение между окисленным и восстановленным глутатионом (GSSG/GSH) не только определяет редокс-состояние клеток, но и является своеобразным «молекулярным переключателем» их фенотипических свойств. Это связано с тем, что при изменении соотношения GSSG/ GSH меняется характер активности целого ряда клеточных ферментов, факторов транскрипции, шаперонов, рецепторов, ионных каналов и др. [9,10]. Можно предположить, что редокс-система глутатиона играет важную роль в формировании устойчивости гладкомышечных клеток коронарных сосудов к стрессу.

В связи с этим в качестве одного из компонентов патогенетической терапии и профилактики нарушений функций органов и тканей, обусловленных «окислительным стрессом» в последнее время все более пристальное внимание стало уделяться низкомолекулярному тиолсодержащему антиоксиданту N-ацетил-L-цистеину. Ранее было показано, что предварительное введение N-ацетил-L-цистеина предупреждает наблюдающееся при кратковременном и долговременном иммобилизационном стрессе уменьшение содержания восстановленного глутатиона, окисление сульфгидрильных групп белковых молекул, повышение активности ферментов системы глутатиона (глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы) в миокарде и тиол/дисульфидного соотношения в эритроцитах, а также снижение тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, характерное для долговременного стресса [5].

Цель исследования – изучить влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям и предварительного введения N-ацетил-L-цистеина на постстрессорные изменения активности перекисного окисления липидов и редокс-систему глутатиона.

Методы

Опыты были проведены на 148 крысах-самках Вистар.

Стресс вызывали 6-часовой иммобилизацией крыс на спине без фиксации головы. Адаптацию проводили в течение 8 суток по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и погружали в воду при температуре 22°С до уровня шеи: 1-й день – 5 мин., 2-й день – 10 мин., 3-й день – 15 мин. После 2-дневного перерыва адаптацию повторяли. Через сутки животных брали в эксперимент.

В отдельных группах крыс N-ацетил-L-цистеин вводили в дозе 40 мг/кг веса тела за 1 час до иммобилизации [4].

Определение стабильных продуктов деградации монооксида азота проводилось в плазме крови. Метод основан на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди, с последующим фотометрическим определением нитрит-ионов с помощью реакции Грисса [2].

Оценку активности процесса перекисного окисления липидов и общую антиоксидантную активность в плазме крови производили на биохемилюминометре БХЛ-06 (Россия). Метод индуцирования хемилюминесценцией и перекисью водорода с сульфатом железа основан на том, что в представленной системе происходит каталитическое разложение перекиси водорода ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом в соответствии с реакцией Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы вступают в процесс инициации свободнорадикального окисления в исследуемом биологическом субстрате. Для оценки активности ПОЛ и АОА плазмы регистрировали максимальную интенсивность свечения (Imax, мВ), пропорциональную уровню перекисно-

го окисления липидов, светосумму (S, мВхсек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности, и tg2α – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующей скорость снижения свободнорадикальных процессов [6].

Восстановленный и окисленный глутатион в эритроцитах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и с учетом гематокрита, выражали в мкг/мл крови[11]. На первом этапе пробы крови забирали в пробирку с 1,10-фенантралином. После центрифугирования, удалив надосадочную жидкость, добавляли восстановленный (0; 62,5; 125,0; 250,0 mg/ml) и окисленный (0; 25,0; 50,0; 100,0 mg/ml) глутатион. Затем белок осаждали и пробы обрабатывали 2,4-динитрофторбензолом для того, чтобы образовались N-(2,4-динитрофенил) производные S-карбоксиметил восстановленного и окисленного глутатиона. Через 20 часов инкубации пробы вводили в хроматографическую колонку Zorbax NH2 250^{x}4,6 мм, размер частиц 5 мкм высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1100 (система подачи и дегазации четырех растворителей G1311A, фотодиодноматричный детектор G1315B, термостат колонок G1316A, устройство для автоматического ввода образцов (автосэмплер) G1313A). Элюирование осуществляли метанолом. Концентрации были рассчитаны путем экстраполирования калибровочного графика зависимости площади пика глутатиона от его концентрации в пробе (линейная регрессия, рассчитанная методом наименьших квадратов). Сбор данных, обработка хроматограмм и спектров поглощения проводились с помощью программы Agilent ChemStation for LC 3D.

Обработку полученных результатов осуществляли с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0. Для сравнения двух количественных признаков применялся t-критерий Стьюдента. Результаты эксперимента выражали как среднее арифметическое плюс-минус ошибка средней величины. Различия принимали достоверными при значении вероятности ошибки $p<0,05$.

Результаты

После иммобилизационного стресса отмечалось увеличение активности перекисного окисления липидов (I max) на 13%, а также снижение антиоксидантной активности на 19% (S, обратно пропорциональна суммарной сумме хемилюминесценции) и уменьшение скорости элиминации свободных радикалов на 10% (пропорционален tg 2α, табл.1). Адаптация к коротким стрессорным воздействиям не оказала влияния на интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность у контрольных крыс и полностью предупредила изменения данных показателей при стрессе (табл.1).

Под влиянием иммобилизационного стресса концентрация NO_2/NO_3 увеличилась на 53% (табл.2). После адаптации также наблюдалось, но менее выраженное, чем при стрессе, увеличение синтеза монооксида азота. В то же время адаптация к коротким стрес-

Таблица 1

Влияние адаптации на показатели активности перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности в плазме крови крыс после иммобилизационного стресса

Группы	I max, мВ	S, мВ×сек	tg 2α
Контроль (n=9)	1,137±0,042	10,4±0,3	-0,241±0,006
Стресс 6 часов (n=7)	1,281±0,040*	12,4±0,3*	-0,268±0,007*
Адаптация (n=10)	1,163±0,042	11,0±0,2	-0,258±0,030
Адаптация+стресс (n=9)	1,123±0,091	10,7±0,7	-0,259±0,049

Примечание:* – $p<0,05$ по сравнению с контролем; n-количество животных в группе.

Таблица 2

Влияние адаптации на концентрацию нитратов/нитритов в плазме крови у животных после иммобилизационного стресса

Группы	NO_2/NO_3, мкМ/л
Контроль (n=10)	27,5±1,2
Стресс 6 часов (n=11)	42,0±1,2*
Адаптация (n=7)	34,2±2,7*
Адаптация+стресс (n=7)	28,9±1,3

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем; n-количество животных в группе.

Таблица 3

Концентрация восстановленного, окисленного глутатиона и их соотношение в крови крыс, перенесших стресс до и после адаптации

Группа животных	GSH мкг/мл крови	GSSG мкг/мл крови	GSH/ GSSG
Контроль (n=11)	521±53	166±25	4,29±0,78
Стресс (n=10)	424±76	176±21	2,29±0,34*
Адаптация (n=8)	438±40	126±14	3,53±0,31
Адаптация+стресс (n=7)	509±79	210±58	3,67±1,5

Примечание: *– p<0,029 по сравнению с контролем; n-количество животных в группе.

сорным воздействиям полностью предупреждала его постстрессорное накопление (табл.2).

Следовательно, под влиянием иммобилизационного стресса происходило увеличение образования монооксида азота, активация перекисного окисления липидов на фоне снижения общей антиоксидантной активности, которые эффективно предупреждались адаптацией к коротким стрессорным воздействиям.

После 6-часового иммобилизационного стресса достоверных различий абсолютных значений GSH и GSSG не обнаруживалось, однако их соотношение уменьшалось на 46% в сторону увеличения окисленного глутатиона (табл.3). В группе животных, перенесших стресс после адаптации к коротким стрессорным воздействиям, тиолдисульфидное соотношение оставалось таким же, как в контроле.

В связи с тем, что адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью устраняет последствия нитрозилирующего и окислительного стресса, восстанавливая редокс-систему глутатиона в клетках, на следующем этапе за 1 час до иммобилизационного стресса животным вводили тиолсодержащий низкомолекулярный антиоксидант N-ацетил-L-цистеин и оценивали его эффект на постстрессорные нарушения редокс-состояния клеток, уровень перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность, а также на концентрацию продуктов деградации монооксида азота (табл. 4, 5).

Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина в контрольной группе животных не оказало влияние на уровень перекисного окисления липидов и антиоксидантную актив-

Таблица 4

Влияние N-ацетил-L-цистеина на показатели активности перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности в плазме крови крыс после иммобилизационного стресса

Группы	I max, мВ	S, мВ×сек	tg 2α
Контроль (n=9)	1,137±0,042	10,4±0,3	-0,241±0,006
Стресс 6 часов (n=7)	1,281±0,040*	12,4±0,3*	-0,268±0,007*
N-ацетил-L-цистеин(n=7)	1,179±0,040	11,0±0,2	-0,279±0,030*
N-ацетил-L-цистеин +стресс (n=7)	1,072±0,050	10,3±0,5	-0,244±0.030

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем; n-количество животных в группе.

Таблица 5

Влияние N-ацетил-L-цистеина на концентрацию нитратов/нитритов в плазме крови у животных после иммобилизационного стресса

Группы	NO_2/NO_3, мкМ/л
Контроль (n=10)	27,5±1,2
Стресс 6 часов (n=11)	42,0±1,2*
N-ацетил-L-цистеин(n=7)	26,6±2,6
N-ацетил-L-цистеин +стресс (n=7)	28,9±2,5

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем; n-количество животных в группе.

Таблица 6

Концентрация восстановленного, окисленного глутатиона и их соотношение в крови крыс, перенесших стресс до и после введения N-ацетил-L-цистеина

Группа животных	GSH мкг/мл крови	GSSG мкг/мл крови	GSH/ GSSG
Контроль (n=11)	521±53	166±25	4,29±0,78
Стресс (n=10)	424±76	176±21	2,29±0,34*
N-ацетил-L-цистеин (n=7)	483±92	154±24	3,37±0,62
N-ацетил-L-цистеин +стресс (n=7)	508±63	190±42	4,04±1,67

Примечание: *– p<0,029 по сравнению с контролем; n-количество животных в группе.

ность плазмы крови, а также полностью предупредило изменение данных показателей при стрессе.

Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина животным, перенесшим иммобилизационный стресс, также предупреждало характерное для стресса накопление продуктов разрушения монооксида азота.

В группе животных, перенесших стресс после предварительного внутрибрюшинного введения N-ацетил-L-цистеина, тиолдисульфидное соотношение не изменялось (табл. 6).

Таким образом, предварительное введение тиолсодержащего низкомолекулярного антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина, так же, как и адаптация к коротким стрессорным воздействиям, полностью устраняет характерную для стресса активацию перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной активности, накопление продуктов деградации монооксида азота и восстанавливает тиолдисульфидное соотношение клеток.

Обсуждение

При иммобилизационном стрессе происходит активация перекисного окисления липидов, снижается общая антиоксидантная активность плазмы крови и соотношение GSH и GSSG изменяется в сторону накопления GSSG.

Как известно, при изменении соотношения GSSG/GSH меняется характер активности целого ряда клеточных ферментов, в том числе и факторов транскрипции (AP-1, NF-kB, HIF-1) [9, 10]. В свою очередь, это может приводить к экспрессии генов, ответственных за развитие фенотипической адаптации.

Активация перекисного окисления липидов при стрессе превышает физиологические возможности антиоксидантной системы. Это приводит к нарушению функциональной активности каналов, насосов, ферментов. Кроме того, при этом одновременно с активацией свободнорадикального окисления наблюдается гиперпродукция монооксида азота [8].

Адаптация к коротким стрессорным воздействиям так же, как и иммобилизация, сопровождалась усилением продукции NO [7]. Однако, несмотря на это, ограничивала активацию перекисного окисления липидов, восстанавливала постстрессорное снижение антиоксидантной активности и тиолдисульфидное соотношение. Это может быть связано с изменением биологической активности NO в условиях адаптации, вызванным образовани-

ем динитрозильных комплексов железа и S-нитрозотиолов, являющихся физиологически активным депо NO [1] и предотвращающих его токсический эффект. Роль NO в адаптационной защите связана не столько с его прямым влиянием на гладкомышечную клетку сосудов сердца, сколько с его способностью активировать защитные системы организма (синтез протекторных белков HSP70 [3], экспрессию антиоксидантных ферментов [3], синтез простагландинов [3], которые являются факторами локальной антистрессорной защиты. Одним из возможных условий подобного действия монооксида азота является сохранение содержания GSH и соотношения GSH/GSSG.

Предварительное введение низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина предупредило постстрессорное увеличение монооксида азота, ограничило активацию перекисного окисления липидов и усилило антиоксидантную активность плазмы крови, а также предупредило снижение соотношения восстановленного и окисленного глутатиона. Данный эффект N-ацетил-L-цистеина может быть обусловлен как прямым его антиоксидантным действием (нейтрализуя активные формы кислорода, причем наиболее эффективно – гидроксильный радикал и гипохлорную кислоту), так и непрямым действием, обусловленным увеличением содержания восстановленного глутатиона.

Таким образом, можно предполагать, что подобно адаптации N-ацетил-L-цистеин вызывает активацию стресс-лимитирующих систем (антиоксидантной, глутатиона) и, таким образом, не только проявляет свойства низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта, но и является соединением, оказывающим действие на редокс-систему глутатиона клеток.

Заключение

1. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью предупреждает постстрессорную активацию перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной активности, накопление продуктов деградации монооксида азота и восстанавливает соотношение GSH и GSSH.

2. Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина обладает такими же свойствами, как и адаптация к коротким стрессорным воздействиям, то есть предупреждает постстрессорные изменения в редокс-состоянии клеток, антиоксидантной активности и перекисного окисления липидов, а также избыточное накопление монооксида азота.

Литература

1. Ванин, А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – С. 924-938.
2. Веремей, И.С. Восстановление NO3 в NO2 цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди / И. С. Веремей, А. П. Солодков // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. – С. 274-277.
3. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е. Б. Маленюк [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126. – С. 274-277.
4. Возможность коррекции нарушений тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере N-ацетилцистеином / Л. Е. Беляева [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды II республик. науч.-практич. конф. – Витебск, 2002. –С. 71-76.
5. Дорошенко, А. С. Влияние N-ацетил-L-цистеина на роль супероксид-анионов в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда при стрессе / А. С. Дорошенко, А. П. Солодков, В. И. Шебеко // Белорусский мед. журн. – 2005. – № 4. – С. 48-50.
6. Журавлев, А. И. Слабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике / А. И. Журавлев, А. И. Журавлева. – Москва: «Медицина». – 1975. – 127 с.
7. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 252 с.
8. Солодков, А. П.Изменение активности эндотелиоцитов коронарных сосудов под влиянием стресса / А. П. Солодков, А. П. Божко // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.– 1994. – Т. 80, № 4. – С. 65-72.
9. Шебеко, В. И. Эндотелий и система комплемента / В. И. Шебеко. – Витебск: ВГМУ, 1999. – 149 с.
10. Schafer, F. Q. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide / glutathione couple / F. Q. Schafer, G. R. Buettner // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 30, N 11. – P. 1191-1212.
11. Yoshida, T. Determination of reduced and oxidized glutathione in erythrocytes by high-performance liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection / T. Yoshida // Journal of Chromatography B. – 1996. – № 678. – P. 157-164.

Поступила 17.02.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е., СМИРНОВ В.Ю., 2009

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОСТОЯЩЕЙ ИЗ АРУЦ, ТАУРИНА И ТРИПТОФАНА, НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е., СМИРНОВ В.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», ЦНИЛ

Резюме. Исследовано влияние композиции АРУЦ, таурина и триптофана на пул свободных аминокислот печени крыс при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). Установлено, что ХАИ вызывает снижение в печени крыс уровней валина, треонина, фенилаланина, лизина, пролина, цитруллина, оксипролина, аргинина и β-аланина. Введение на фоне ХАИ аминокислотной композиции привело к контрольному уровню концентрации валина, треонина и лизина, нормализовало метаболизм серосодержащих аминокислот, а также повысило долю незаменимых аминокислот.

Ключевые слова*: аминокислоты, хроническая алкогольная интоксикация, плазма крови, таурин, триптофан, АРУЦ.*

Abstract. In this study we investigated the effect of composition consisting of BCAA, taurine and tryptophan on free amino acids pool of the rats' liver in chronic alcohol intoxication. Chronic ethanol intoxication led to decreased levels of valine, treonine, phenylalanine, lysine, proline, citrulline, oxyproline, arginine and β-alanine in the liver of rats. Administration of BCAA, taurine and tryptophan composition was found to normalize the levels of valine, treonine, lysine as well as metabolism of sulfur containing amino acids, and to increase the share of essential amino acids.

Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, которые становятся причиной поражения практически всех органов и систем [8, 14]. Несмотря на интенсивное изучение патогенетических аспектов алкоголизма, до настоящего времени не разработан комплексный терапевтический подход, учитывающий особенности сопутствующего хронической алкогольной интоксикации метаболического дисбаланса.

Изучение фонда свободных аминокислот плазмы крови больных алкоголизмом, поступивших на лечение в состоянии алкогольного абстинентного синдрома, показало, что даже после проведения полного курса стандартной терапии остаются стойкие нарушения аминокислотного обмена [6, 8]. Аминокислотный дисбаланс, сопутствующий хронической алкогольной интоксикации, обусловлен недостаточным поступлением с пищей и ухудшением всасывания незаменимых аминокислот, а также нарушением функции печени [8].

Большинство аминокислот при введении их в организм в более высоких дозах, чем они поступают с пищей, вызывают специфические фармакологические эффекты [8, 14]. Поскольку аминокислоты являются биологически активными соединениями природного происхождения, то созданные на их основе препараты выгодно отличаются отсутствием побочных эффектов.

Адрес для корреспонденции: *230009, г.Гродно, Горького, 80, Гродненский медицинский университет. - Разводовский Ю.Е.*

Конечный продукт превращений серосодержащих аминокислот таурин является высокоактивным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими и адаптогенными свойствами [7]. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последние годы, позволяют рассматривать это соединение как эффективное средство метаболической коррекции широкого спектра патологических состояний. В частности, в экспериментальной модели алкоголизма по Majchrowicz, было показано, что внутрижелудочное введение таурина предотвращает развитие аминокислотного дисбаланса в плазме крови и печени [1, 13]. Комплексное клинико-биохимическое исследование больных алкогольной зависимостью, поступивших в клинику в состоянии алкогольного абстинентного синдрома, показало, что у пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии таурин, уже к 7 суткам достоверно снижалась активность АЛТ и ГГТП, а также концентрация общего билирубина в плазме крови. В то же время в контрольной группе активность ферментов снизилась только к 14 суткам лечения, а содержание общего билирубина к этому сроку оставалось повышенным [9].

Незаменимая аминокислота L-триптофан является предшественником ряда биологически активных соединений: никотиновой кислоты, серотонина, некоторых алкалоидов [14]. Недостаток триптофана в рационе является причиной нарушения синтеза белков, снижения содержания серотонина в мозгу и других тканях. Триптофан обладает снотворным и антидепрессивным действием [3, 4]. Было также установлено, что внутримышечное введение L-триптофана уменьшает продолжительность бокового положения крыс на 35%, а продолжительность этанол-индуцированного сна – на 26% [10]. Кроме того, курсовое введение L-триптофана в дозе 100 мг/кг на фоне хронической алкогольной интоксикации способно частично корригировать аминокислотный дисбаланс в плазме крови и печени [2]. В этой связи представляется обоснованным включение триптофана в состав аминокислотной композиции, предназначенной для коррекции метаболических нарушений, сопутствующих хронической алкогольной интоксикации.

Терапевтическое действие аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) – L-изолейцина, L-валина и L-лейцина при хронических заболеваниях печени и осложняющей их печеночной энцефалопатии основано на незаменимости АРУЦ для организма человека и органоспецифичности метаболических превращений [8]. Показано, что назначение аминозолей, адаптированных к требованиям, предъявляемым для больных со здоровой печенью, может провоцировать негативные изменения обмена аминокислот, которые ведут к развитию печеночной энцефалопатии у лиц с изначально имеющейся печеночной недостаточностью [14]. Поэтому для парентерального введения таким больным разработаны специальные смеси, содержащие повышенные количества АРУЦ (более 50%). Обогащенные АРУЦ растворы аминокислот вводят больным с нарушением функции печени с целью коррекции аминокислотного дисбаланса и связанных с ним нарушений деятельности ЦНС [6, 8, 14].

Исходя из вышеизложенного актуальной задачей представляется разработка аминозоля на основе АРУЦ, таурина и триптофана, предназначенного для метаболической терапии сочетанного поражения печени и головного мозга алкогольной этиологии.

Целью настоящей работы было исследование влияния внутрижелудочного введения композиции, состоящей из АРУЦ, таурина и триптофана, на пул свободных аминокислот и их производных в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации.

Методы

В эксперименте использовано 20 белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Раствор этанола (25% об/об) вводили внутрижелудочно равными объемами в дозе 14 мл/кг два раза в сутки на протяжении 28 суток. Композицию, состоящую из лейцина, валина, изолейцина, таурина и триптофана в соотношении 4:1:1:2:1,6, вводили в виде вод-

ного раствора внутрижелудочно (20 мл/кг) через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении последних 10 дней алкоголизации, последнее введение препаратов за 1 ч до забоя. Суммарная суточная доза препарата составляла 600 мг/кг, а этанола – 7 мл/кг массы животных. Контрольные животные получали внутрижелудочно воду в эквиобъемных количествах. После забоя животных ткань печени гомогенизировались в 0.2 М хлорной кислоте с норлейцином (0.25 мМ) в качестве внутреннего стандарта в соотношении 1:10 по массе, полученные гомогенаты центрифугировались при 20000 g в течение 15 мин при температуре 5°С. Затем экстракты немедленно отделялись от белкового осадка. Содержание свободных аминокислот и их производных определяли методом ионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе аминокислот Т-339М [4]. Регистрация и обработка хроматограм осуществлялись с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1». Уровни цистина, цистеата, триптофана, аспартата, аспарагина, оксипролина, цитруллина, цистатионина, метионина, β-аланина, ГАМК и аргинина определялись методом обращенно-фазной ВЭЖХ после предколоночной дериватизации с о-фталевым альдегидом, 3-меркаптопропионовой кислотой и флуоренилметиохлороформатом (FMOC), с градиентным элюированием и детектированием по флуоресценции или поглощнению (для цистина). Определение проводили с помощью хроматографа Agilent 1100, управление прибором и обработку данных – с помощью программы ChemStation A10.01. Статистическая обработка данных (t-статистика, дисперсионный и корреляционный анализ) реализована при помощи программы Statistica 7.0. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч.

Результаты и обсуждение

В печени крыс ХАИ вызвала снижение концентраций валина, треонина, фенилаланина, лизина, пролина, цитруллина, оксипролина, аргинина, β-аланина, β-аминомасляной кислоты и α-аминоадипиновой кислоты. При этом снизилась в суммарном пуле свободных аминокислот печени доля незаменимых аминокислот (табл.1). Пул последних формируется за счет гидролиза эндогенных и экзогенных белков, поэтому вполне закономерно, что потребление этанола как изокалорийного заменителя пищи вызывает снижение поступления белка в организм и, как следствие, обеднение пула незаменимых аминокислот. Анализ корреляционных связей между уровнями аминокислот в печени позволяет предположить возникновение при ХАИ ряда нарушений метаболизма аминокислот. Так, с одной стороны, накапливающийся при введении этанола ацетальдегид тормозит треонинальдолазную реакцию образования глицина, поэтому наблюдаемое снижение уровня треонина свидетельствует об активации альтернативных путей его деградации (вероятнее всего, дегидратазного пути) до α-кетомасляной кислоты или декарбоксилирования, хотя повышение уровня этаноламина и не было достоверным. Возникновение положительной корреляции между уровнями глицина и серина может говорить о снижении вероятности превращения последнего в глицин (табл. 2). Снижение уровня лизина, наблюдаемое в аналогичных условиях и в плазме крови [3], может быть объяснено связыванием образующегося из экзогенного этанола ацетальдегида с аминогруппами лизина. Появление отрицательных корреляций между уровнем метионина с одной стороны и уровнями его метаболитов (цистином, таурином и цистеатом) – с другой, говорит об ускорении синтеза цистеина и стимуляции катаболизма сероусодержащих аминокислот в целом (табл. 2).

Обращает на себя внимание нарушение при ХАИ сопряженности изменений уровня лейцина и концентраций ароматических аминокислот (ААК) (табл. 2). Вероятно, действие ХАИ на уровень лейцина в печени опосредовано в большей степени через влияние на его метаболизм, чем на общие для этих аминокислот (АРУЦ и ААК) транспортные системы (участие АРУЦ в элиминации аммиака также не должно влиять в этой ситуации на их уровень вследствие отсутствия зависимости между их уровнями и содержанием глутамата и глутамина).

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот и их производных в печени крыс после внутрижелудочного введения композиции аминокислот, состоящей из АРУЦ, таурина и триптофана, на фоне хронической алкогольной интоксикации (ХАИ)

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция аминокислот
CA	50,6 ± 2,6	42,5 ± 7,2	54,1 ± 2,9
Tau	1583 ± 325	1191 ± 121	1621 ± 137
PEA	1920 ± 421	1247 ± 165	990 ± 101*
urea	1577 ± 161	1350 ± 159	3114 ± 1061†
Asp	2246 ± 197	2339 ± 164	1854 ± 184
HPro	48,6 ± 3,5	25,7 ± 3,4*	26,2 ± 6,2*
Thr	372 ± 70	208 ± 22*	230 ± 79
Ser	2269 ± 158	2459 ± 180	3135 ± 247*†
Asn	246 ± 20	208,5 ± 7,7	234 ± 27
Glu	4223 ± 264	4884 ± 293	5231 ± 271*
Gln	5309 ± 378	5090 ± 244	4684 ± 319
aAAA	21,5 ± 2,9	6,76 ± 2,80*	3,27 ± 0,23*
Pro	261 ± 25	183 ± 23*	117 ± 25*
Gly	2390 ± 116	2284 ± 133	3155 ± 237*†
Ala	1996 ± 183	1907 ± 113	2647 ± 188*†
Ctr	46,9 ± 5,9	33,3 ± 3,1*	29,9 ± 1,9*
αABA	119,3 ± 13,0	100,4 ± 5,8	62,1 ± 10,4*†
Val	279 ± 18	220 ± 13*	239 ± 11
Cys	145,4 ± 23,1	122,8 ± 9,7	160,6 ± 12,5†
Met	45,3 ± 11,4	49,6 ± 6,4	36,7 ± 4,8
Ctn	20,5 ± 1,6	20,3 ± 2,8	51,8 ± 26,3
Ile	141,0 ± 8,4	118,2 ± 6,5	117,7 ± 11,9
Leu	487 ± 36	391 ± 71	696 ± 41*†
Tyr	139,1 ± 19,5	106,9 ± 9,3	71,7 ± 12,5*
Phe	146,3 ± 9,0	113,2 ± 5,3*	117,1 ± 5,1*
βAla	288 ± 10	229 ± 16*	186 ± 26*
βABA	45,0 ± 3,6	26,0 ± 7,4*	8,58 ± 2,36*†
EA	892 ± 61	1144 ± 85	1773 ± 167*†
NH_3	5467 ± 686	5973 ± 1473	5220 ± 1038
Orn	358 ± 21	314 ± 31	294 ± 12
Lys	354 ± 46	191 ± 34*	214 ± 61
His	626 ± 24	612 ± 36	518 ± 29*
1-MHis	8,56 ± 0,36	9,04 ± 1,2	9,17 ± 0,81
Arg	53,0 ± 3,0	34,6 ± 5,4*	36,1 ± 1,2*
Trp	13,7 ± 1,1	12,3 ± 0,56	24,6 ± 5,3*†
Сумма прот. АК	21742 ± 596	20699 ± 1273	23520 ± 251*
АРУЦ/ААК	3,08 ± 0,11	3,16 ± 0,32	5,04 ± 0,36*†
ЗА /НА	8,00 ± 0,71	10,84 ± 0,73*	9,74 ± 0,34
ГА / КА	25,3 ± 2,77	36,9 ± 5,15*	24,7 ± 2,1†

Условные обозначения: $p<0,05$ при сравнении с группами: * – контроль; † – ХАИ.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между уровнями свободных аминокислот

	Контроль	ХАИ	ХАИ + композиция аминокислот
Met–CA	-0,7118	-0,8929*	0,9238*
Met–Tau	0,1808	-0,7211(*)	-0,3621
Met–Cys	0,2644	-0,6375	-0,143
Cys–Tau	0,9947*	0,9199*	0,9266*
Met–Ser	-0,8304*	-0,6679	-0,651
Phe–Tyr	0,941*	0,9154*	0,6884
Ile–Val	0,9764*	0,8159*	0,5453
Leu–Val	0,6696	0,0633	-0,2688
Leu–Ile	0,618	-0,3637	0,0157

* – достоверные с уровнем P<0,05 коэффициенты корреляций.

Внутрижелудочное введения композиции аминокислот предотвращает снижение в печени уровней валина, треонина и лизина. Концентрации остальных соединений, сниженных при ХАИ, остается таковым и после введения исследуемой композиции. Кроме этого, происходит повышение уровней аланина, серина, глутамата, глицина, лейцина, этаноламина и триптофана (концентрация последнего, а также уровень цистина повышается также по отношению к группе хронической алкогольной интоксикации). С другой стороны, в печени наблюдается снижение концентраций фосфоэтаноламина, α-аминомасляной кислоты, тирозина и гистидина. Рост концентрации глицина может быть следствием снижения его утилизации, в том числе в синтезе парных желчных кислот. Очень вероятно также, учитывая повышенный уровень серина, усиление наработки глицина в метилтрансферазной реакции.

Несмотря на то, что уровни серосодержащих аминокислот в печени при введении аминокислотной композиции практически не изменяются (отмечается только повышение концентрации цистина), появление положительной корреляции между уровнями метионина и цистеата, а также ослабление (по сравнению с ХАИ) отрицательной корреляции таурин-метионин может свидетельствовать о торможении катаболизма серосодержащих аминокислот под действием введения композиции и, в то же время, о сохранении повышенной наработки цистеина из метионина. Такая ситуация может быть обусловлена действием таурина в составе композиции.

Повышение уровней АРУЦ в печени может быть результатом транспорта в гепатоциты входящих в состав препарата аминокислот и сохранением повышенного их уровня через час после последнего введения. Кроме того, исчезновение положительной корреляции тирозин-фенилаланин позволяет предположить торможение синтеза тирозина, что объясняет снижение его уровня в печени.

Введение композиции увеличивает суммарное содержание протеиногенных аминокислот и нормализует соотношение заменимых и незаменимых аминокислот (ЗА/НА, табл. 1) в печени. Так как большинство кетогенных аминокислот являются незаменимыми, то закономерным является рост соотношения гликогенных и кетогенных аминокислот (ГА/КА, табл. 1) в печени при ХАИ и нормализация этого соотношения под действием композиции.

Еще одним эффектом введения аминокислотной композиции является рост соотношения уровней АРУЦ и ароматических аминокислот (т.н. индекса Фишера), что в сочетании со снижением уровня α-аминомасляной кислоты (маркера поражения печени) может свидетельствовать о ее гепатопротекторном действии.

Влияние исследуемой композиции на фонд аминокислот в печени можно оценить с

помощью дискриминантного анализа. По значению показателя лямбда Уилкса (0,005) можно судить о хорошей дискриминации, а на основании классификационной матрицы можно сделать вывод о 100% корректности обучающих выборок для всех групп. Наиболее значимыми соединениями, согласно значению критерия Фишера (вносящими наибольший вклад в общую дисперсию), были уровни следующих соединений: Lys (F=20), Cys (F=15.9), aAAA (F=14.9), Ser (F=13.7), Leu (F=13.6).

Заключение

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация на протяжение 28 суток сопровождается дисбалансом в пуле свободных аминокислот печени, который проявляется снижением доли незаменимых аминокислот и ростом соотношения гликогенных и кетогенных аминокислот. Внутрижелудочное введение аминокислотной композиции, содержащей АРУЦ, таурин и триптофан, при ХАИ в отношении фонда свободных аминокислот и их производных в печени характеризуется нормализацией концентраций валина, треонина и лизина, метаболизма серосодержащих аминокислот, повышением доли незаменимых аминокислот и индекса Фишера. Актуальной задачей является дальнейшее исследование эффектов аминокислотной композиции, содержащей АРУЦ, таурин и триптофан, в контексте перспективы ее использования в качестве препарата метаболической терапии алкогольной зависимости.

Литература

1. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Л. И. Нефёдов [и др.] // Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук. – 1997. – № 2. – С.39-48.
2. Влияние смеси аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, таурина и триптофана на структуру печени и фонд свободных аминокислот у крыс при субхронической алкогольной интоксикации и синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский [и др.]. // Новости науки и техники. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь / ВИНИТИ. – 2001. – № 12. – С. 4-10.
3. Влияние триптофана и таурина на формирование фонда свободных аминокислот в плазме крови при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский [и др.]. // Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 40-летию ГрГМУ. – Гродно, 1998. – С. 50-51.
4. Козловский, А. В. Нарушения обмена аминокислот при алкоголизме / А. В. Козловский, Ю. Е. Разводовский, С. Ю. Островский // Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 40-летию ГрГМУ. – Гродно, 1998. – С. 37.
5. Нефёдов, Л. И. Биологическая роль таурина / Л. И. Нефёдов // Вести АН Беларуси. – 1992. – № 3-4. – С. 99-106.
6. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. – Минск. Наука и техника, 1995. – С. 278.
7. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма / Ю. Е. Разводовский [и др.]. // Актуальные вопросы современной медицины. – Гродно, 2002. – С. 327-330.
8. Разводовский, Ю. Е. Влияние L-триптофана на продолжительность этанол-индуцированного сна / Ю. Е. Разводовский // Материалы науч.-практич. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. памяти академика Ю.М. Островского. – Гродно, 2003. – С. 185.
9. Разводовский, Ю. Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т.70, № 5. – С. 38-43.
10. Смирнов, В. Ю. Влияние таурина на фонд свободных аминокислот при синдроме отмены этанола / В. Ю. Смирнов, Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 1. – С. 24-26.
11. Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и кофермента А при алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак. – Гродно, 1998. – С. 152.
12. Bell, C. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry / C. Bell, J. Abrams, D. Nutt // British Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 399-405.
13. The effect of L-tryptophan on daytime sleep latenty in normals: correlation with blood levels / C. F. George [et al.] // Sleep. – 1989. – Vol. 12, N. 4. – P.345-353.
14. Sandyk, R. L-tryptophan in neuropsychiatric disorders: a review / R. Sandyk // Int. J. Neurosci. – 1992. – Vol. 67, N. 1-4. – P. 127-144.

Поступила 23.04.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю., 2009

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра общей и клинической биохимии

Резюме. В статье проводится анализ показателей холестеринового профиля сыворотки крови в обследованных группах с гипохолестеринемией: здоровые лица (124 человека); 274 больных, перенесших инфаркт миокарда; 20 больных токсическим повреждением печени (гепатит); 56 больных раком желудка 2-3 стадии. Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0, для сравнения изученных показателей применен тест Манна-Уитни. Были использованы методы дискриминантного анализа и логистическая регрессия.

Методом логистического моделирования установлены следующие границы показателей холестеринового профиля крови у пациентов с гипохолестеринемией для предсказания наличия инфаркта миокарда: ХС-ЛПВП ммоль/л<0,65, ИА у.е.>4,38, белки ЛПОНП+ЛПНП г/л >2,61, ЭХС ммоль/л >2,10, ЛХАТ ммоль·л/час <66,5, ХС-ЛПНП ммоль/л >2,05, липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л >2,70; для предсказания наличия рака желудка: ЭХС ммоль/л >2,12, ХС-ЛПВП ммоль/л >1,1, ИА у.е.>2,13; для предсказания наличия гепатитов: СХС ммоль/л >0,91, ЭХС ммоль/л >2,32, ЛХАТ ммоль· л/час >48,4, белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л >1,19, липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л >1,68, белки ЛПВП г/л > 3,6, липиды ЛПВП г/л > 2,72.

Для диагностики инфаркта миокарда, рака желудка, гепатитов у пациентов с гипохолестеринемией можно применять следующий комплекс биохимических показателей: исследование активности ЛХАТ, ИА, ХС-ЛПВП, СХС, белковый состав апо-В-содержащих ЛП, ОХС, содержание белков в ЛПВП.

Ключевые слова: *холестериновый профиль сыворотки крови, гипохолестеринемия.*

Abstract. In this article the analysis of blood serum lipids profile is made in the examined groups of persons with hypocholesterolemia: healthy subjects (124 persons); 274 patients who had myocardial infarction; 20 patients with toxic damage of the liver (hepatitis); 56 patients with stomach cancer of the 2nd-3rd stages.

Statistical data processing was performed by means of the program STATISTICA 6.0, for comparison of the studied indices the Mann-Witni test was employed. Methods of discriminant analysis and logistical regression were used.

The method of logistical modelling enabled the determination of the following borders of blood cholesterol profile indices in patients with hypocholesterolemia for prediction of myocardial infarction presence: HDL-C mmol/l<0,65, IA>4,38, proteins of VLDL+LDL g/l>2,61, ECHS mmol/l >2,10, LCAT mmol·l/hour <66,5, LDL-C mmol/l>2,05, lipids of VLDL+LDL g/l>2,70; for stomach cancer prediction: ECHS mmol/l>2,12, HDL-C mmol/l>1,1, IA >2,13 ; for hepatitis prediction: FCHS mmol/l>0,91, ECHS mmol/l>2,32, LCAT mmol·l/hour>48,4, proteins/lipids of VLDL+LDL g/l >1,19, lipids of VLDL+LDL g/l>1,68, proteins of HDL-C g/l>3,6, lipids of HDL-C g/l>2,72.

To diagnose myocardial infarction, stomach cancer, hepatitis in patients with hypocholesterolemia the following complex of biochemical indices: the activity of LCAT, IA, HDL-C, FCHS, albuminous composition of apo-B-containing LP, CHS, the content of proteins in HDL may be used.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. – Телепнева Е.Ю.*

Состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в холестерине, называются холестеринодефицитными. Одним из таких состояний являются злокачественные новообразования [1].

Гипохолестеринемия при раке обусловлена нарушением способности печени синтезировать транспортные формы холестерина и увеличением его секреции с желчью. Кроме того, сама злокачественная опухоль является «ловушкой» холестерина, т.к. на поверхности раковых клеток локализуется большое число рецепторов к ЛПНП, значительно больше, чем у здоровых клеток [2, 3], это может быть связано и с увеличением количества рецепторов ЛПНП в опухолевых клетках [3]. Кроме того, в опухолевых клетках нарушен механизм ингибирования рецепторов ЛПНП холестерином [4]. Также злокачественная опухоль способна его синтезировать с большей скоростью, чем окружающие нормальные ткани, при этом отсутствует контроль экзогенным холестерином его внутриклеточного синтеза, замедляется выведение холестерина из клетки, происходит накопление стероида во внутриклеточных мембранах [2, 3, 4, 5, 6]. Так, отмечено 8-кратное увеличение содержания эфиров холестерина в мембранах опухолевых клеток [7].

Среди опухолей желудка и кишечника наибольшее внимание исследователей, в том числе и эпидемиологов, в течение многих десятилетий привлекает рак желудка. В первую очередь это связано с тем, что он занимает одно из ведущих мест как в структуре заболеваемости, так и среди причин смертности от злокачественных опухолевых заболеваний [8].

Гипохолестеринемия сопровождается увеличением выведения холестерина с желчью и фекалиями. Полагают, что снижение уровня холестерина в крови может быть косвенным маркёром рака у мужчин старше 50 лет, особенно если это сочетается с низкой массой тела [7].

Печень выполняет в организме целый ряд функций, среди которых важнейшие – участие в пищеварении, обмене веществ, гемодинамике. Велика также защитная (барьерная) роль этого органа. Все эти функции печени, направленные на сохранение гомеостаза, нарушаются при ее патологии [9]. Хорошо известно, что печень играет ключевую роль в обмене липидов, так как синтез холестерина, жирных кислот, гормоноподобных веществ липидной природы, сложных липидов и липопротеидов происходит в печени. В синтезе холестерина, например, участвует 40% массы печени, а 90% холестерина синтезируется именно гепатоцитами. Патологические процессы в печени (гепатит, цирроз) нередко сопровождаются уменьшением образования эстерифицированного холестерина или снижением общего его количества в крови, нарушением синтеза и окисления холестерина, его превращения в желчные кислоты и выведения с желчью [10]. Поражение паренхимы печени сопровождается снижением уровня холестерина [11].

Гепатит любой этиологии (вирусной, токсической) всегда сопровождается нарушением структуры и функций печени, поскольку гепатоциты являются мишенью для любых гепатотропных агентов. Для вирусных гепатитов характерны воспалительно-некротические изменения, а для токсических – жировая дистрофия печеночной ткани. Кроме того, есть и обратная связь: причины, приводящие к развитию стеатоза, нередко могут вызывать воспаление и некроз печеночной ткани, чаще всего эти явления сочетаются с мелкокапельным ожирением [9].

Инфаркт миокарда (ИМ) – заболевание, при котором наблюдается нарушение транспорта холестерина. При ИМ, как воспалении в первые дни понижается уровень общего холестерина (ОХС) и триацилглицеринов (ТГ) в крови. Гипохолестеринемия характеризует любой воспалительный процесс, и ее предлагают рассматривать как негативный тест острой фазы воспаления. При этом, что также характерно для воспалительного процесса, за умеренной гипохолестеринемией и гипотриацилглицеринемией следует гипертриацилглицеринемия, причиной которой является накопление в крови ЛПОНП. Умеренная гипохолестеринемия при воспалении сопровож-

дается активацией синтеза ХС, на что указывает увеличение в крови предшественников синтеза ХС. Умеренная гипохолестеринемия и гипотриацилглицеринемия в первые дни ИМ вероятно определены активацией постгепариновой липопротеинлипазы, превращения ЛПОНП в р-ЛПОНП и усилением поглощения последних клетками [12].

Поскольку состояния с гипохолестеринемией встречаются у пациентов с различной патологией, целью данной работы является установление контрольных пределов липидного профиля у данного контингента больных.

Методы

Был изучен липидный профиль крови в следующих группах: здоровые лица (124 человека); 274 больных, перенесших инфаркт миокарда; 20 больных токсическим повреждением печени (гепатит); 56 больных раком желудка 2-3 стадии. На основании Европейской классификации уровня холестерина в крови был изучен характер распределения уровня холестерина в обследованных группах лиц.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС-ЛПНП), очень низкой (ХС-ЛПОНП) и высокой плотности (ХС-ЛПВП) с помощью полуавтоматического фотометра фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша) с использованием диагностических наборов этой же фирмы.

Содержание свободного холестерина (СХС) в сыворотке определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Уровень эфиров холестерина (ЭХС) в сыворотке рассчитывали как разность ОХС и СХС.

Рассчитывали индекс атерогенности по формуле, рекомендованной акад. А.Н.Климовым: ИА=ХСобщ–ХС-ЛПВП/ХС-ЛПВП. ИА здоровых людей 3-3,5.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0. Были использованы методы дискриминантного анализа и логистическая регрессия.

Результаты и обсуждение

Логистическая регрессия – классический инструмент для решения задачи регрессии и классификации. Без логистической регрессии и ROC-анализа – аппарата для анализа качества моделей – немыслимо построение моделей в медицине и проведение клинических исследований.

Для установления контрольных пределов изученных показателей холестеринового профиля сыворотки крови больных инфарктом миокарда, токсическим повреждением печени, раком желудка у пациентов с гипохолестеринемией была применена логистическая регрессия.

Предсказываемые значения для зависимой переменной больше или равны 0 и меньше или равны 1 при любых значениях независимых переменных. Это достигается применением следующего регрессионного уравнения [13, 14]:

$$y = \exp(b0 + b1 \cdot x1 + \ldots + bn \cdot xn) / \{1 + \exp(b0 + b1 \cdot x1 + \ldots + bn \cdot xn)\},$$

где b0, b1, …bn – регрессионные коэффициенты независимых переменных x0, x1, …xn.

Функция потерь вычислялась методом максимального правдоподобия, метод нелинейного оценивания – квазиньютоновский.

Все предикторы были перекодированы в дихотомические переменные (имеющие величину 0 или 1) в зависимости от условий. Условия были получены при пошаговом исследовании корреляций между наблюдаемыми признаками – уровнями холестерина – и исходом (зависимой переменной), т.е. наличием (1) или отсутствием гиперлипидемии (0). Весовыми показателями признаков являются коэффициенты b1,…bn, где n – число диагностических переменных, или предикторов. По построенной таким образом модели рассчитывали величину предсказанной вероятности р наличия инфаркта миокарда, токсического повреждения печени, рака желудка, I триместра беременности у пациентов с гипохолестеринемией, диагноз ставился, если р превышала 0,5.

Эффективность диагностики характеризовали выраженными в процентах чувстви-

тельностью, специфичностью и процентом правильного прогноза.

Чувствительность – это процент положительных результатов, распознанных моделью как положительные из изучаемой нами выборки. Специфичность – процент отрицательных результатов, распознанных как отрицательные.

Процент правильного прогноза рассчитывался как отношение правильных предсказаний к числу наблюдений в изучаемой выборке [13, 15, 16, 17, 18, 19].

Для предсказания наличия инфаркта миокарда (ИМ) были установлены следующие границы показателей:

Показатель	Граничное условие	Чувствительность	Специфичность
ХС-ЛПВП ммоль/л	≤0,65	100,0	100,0
ИА у.е.	≥4,38	100,0	100,0
Белки ЛПОНП+ЛПНП г/л	≥2,61	100,0	100,0
ЭХС ммоль/л	≥2,10	83,3	100,0
ЛХАТ ммоль· л/час	≤66,5	83,3	100,0
ХС-ЛПНП ммоль/л	≥2,05	100,0	83,3
Липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л	≥2,70	100,0	71,4

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели:

$\chi^2(4)=16,635$ p=0,002 – модель статистически значима.

Показатель	*коэффициент*
Константа	-24,0
ХС-ЛПВП ммоль/л	31,0
ИА у.е.	31,0
Белки ЛПОНП+ЛПНП г/л	31,0
ЭХС ммоль/л	23,55
ЛХАТ ммоль· л/час	23,55
ХС-ЛПНП ммоль/л	10,00
Липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л	3,99

S=-24,0+31,0 x ХС - ЛПВП + 31,0 x ИА + +31,0 x БелкиЛПОНП+ЛПНП+23,55 x ЭХС+ +23,55 x ЛХАТ+10,0 x ХС-ЛПНП+3,99 x Липиды ЛПОНП+ЛПНП (1)

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (1), получим значения предсказанной вероятности p наличия инфаркта миокарда.

Результаты вероятности наличия инфаркта миокарда у пациентов с гипохолестеринемией представлены в таблице 1. Специфичность модели – 100,0%, чувствительность – 100,0%, процент правильного прогноза –100%.

Таблица 1

Вероятность наличия инфаркта миокарда у пациентов с гипохолестеринемией

ХС-ЛПВП ≤0,65 ммоль/л	ИА ≥4,38 у.е.	Белки ЛПОНП+ЛПНП ≥2,61 г/л	ЭХС ≥2,10 ммоль/л	ЛХАТ ≤66,5 ммоль·л/час	ХС-ЛПНП ≥2,05 ммоль/л	Липиды ЛПОНП +ЛПНП ≥2,70 г/л	*P*
0	0	0	1	1	1	1	1,000
0	0	0	1	1	0	0	1,000
0	0	0	1	0	0	0	0,390
0	0	0	0	1	0	0	0,390
0	0	0	0	0	1	0	0,000
0	0	0	0	0	0	1	0,000
0	0	0	0	1	0	0	0,390
1	1	0	0	0	0	0	1,000
0	0	1	0	0	0	0	0,999
0	0	0	0	0	0	0	0,000
0	0	0	0	0	0	0	0,000

Для предсказания наличия токсического повреждения печени были установлены следующие границы показателей:

Показатель	*Граничное условие*	*Чувствительность*	*Специфичность*
СХС ммоль/л	≤ 0,91	100,0	100,0
ЭХС ммоль/л	≥ 2,32	100,0	100,0
ЛХАТ ммоль· л/час	≤ 48,4	100,0	100%
Белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л	≥ 1,19	83,3	100,0
Липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л	≥ 1,68	100,0	71,4
Белки ЛПВП г/л	≥ 3,6	83,3	100,0
Липиды ЛПВП г/л	≥ 2,72	83,3	100,0

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели:

$\chi^2(4)=16,635$ p=0,002 – модель статистически значима

Показатель	*коэффициент*
Константа	-23,0
СХС ммоль/л	29,0
ЭХС ммоль/л	29,0
ЛХАТ ммоль· л/час	29,0
Белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л	27,0
Липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л	13,3
Белки ЛПВП г/л	10,0
Липиды ЛПВП г/л	9,86

S=-23,0+29,0 x СХС + 29,0 x ЭХС + 29,0 x ЛХАТ +27,0 x Белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП +13,3 x Липиды ЛПОНП+ЛПНП+10,0 x Белки ЛПВП+9,86 x Липиды ЛПВП (2)

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (2), получим значения предсказанной вероятности p наличия токсического повреждения печени (гепатита). Результаты вероятности наличия токсического повреждения печени у пациентов с гипохолестеринемией представлены в таблице 2. Специфичность модели – 100,0%, чувствительность – 100,0%, процент правильного прогноза – 100,0%.

Таблица 2

Вероятность наличия токсического повреждения печени (гепатита) у пациентов с гипохолестеринемией

СХС ≤0,91 ммоль/л	ЭХС ≥ 2,32 ммоль/л	ЛХАТ ≤ 48,4 ммоль· л/час	Белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП ≥ 1,19 г/л	Липиды ЛПОНП+ЛПНП ≥ 1,68 г/л	Белки ЛПВП ≥ 3,6 г/л	Липиды ЛПВП ≥ 2,72 г/л	***P***
1	0	0	0	0	0	0	0,998
0	0	0	1	0	0	0	0,977
0	0	0	0	1	1	1	1,000
0	0	0	0	0	1	1	0,042
0	0	0	1	1	0	0	1,000
0	0	0	1	0	1	0	1,000
0	0	0	0	1	0	1	0,552
0	0	0	0	0	0	0	0,000
0	0	0	0	0	0	0	0,000
0	0	0	0	0	0	0	0,000

Для предсказания наличия рака желудка были установлены следующие границы показателей:

Показатель	*Граничное условие*	*Чувствительность*	*Специфичность*
ЭХС ммоль/л	≥ 2,12	62,5	100,0
ХС-ЛПВП ммоль/л	≥ 1,1	75,0	75,0
ИА у.е.	≥ 2,13	83,3	75,0

Ниже перечислены предикторы и константа для полученной логистической модели:

$\chi^2(3)=14,504$ p=0,002 – модель статистически значима

Показатель	*коэффициент*
Константа	-3
ЭХС ммоль/л	4,57
ХС-ЛПВП ммоль/л	2,0
ИА у.е.	1,88

S=-3+4,57хЭХС +2,0 хХС-ЛПВП +1,88 х ИА (3)

Подставляя полученные коэффициенты в уравнение (3), получим значения предсказанной вероятности p наличия рака желудка. Результаты вероятности наличия рака желудка у пациентов с гипохолестеринемией представлены в таблице 3. Специфичность модели – 75,0%, чувствительность – 92,0%, процент правильного прогноза – 83,0%.

Для выявления наиболее информативных биохимических показателей, позволяющих разделить пациентов с гипохолестеринемией на отдельные группы по заболеваниям, был использован метод пошагового дискриминантного анализа, который даёт возможность оценить не только каждый биохимический показатель в отдельности, но и его уникальный вклад в совокупности с остальными переменными.

При проведении пошагового дискриминантного анализа были исключены статистические незначимые (p>0,05) для дискриминантного уравнения показатели: содержание в крови ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, эфиров холестерина, содержание липидов в составе основных классов липопротеинов. В результате нами были выделены две статистически значимые дискриминантные функции (ДФ). Собственное значение (т.е. отношение межгрупповой суммы квадратов к внутригрупповой сумме квадратов) первой ДФ составило 27,21; коэффициент канонической корреляции 0,982 (p<0,001); второй ДФ – 19,93; коэффициент канонической корреляции 0,975 (p<0,001). В таблице 4 указаны стандартизированные и нестандартизированные коэффициенты для переменных ДФ.

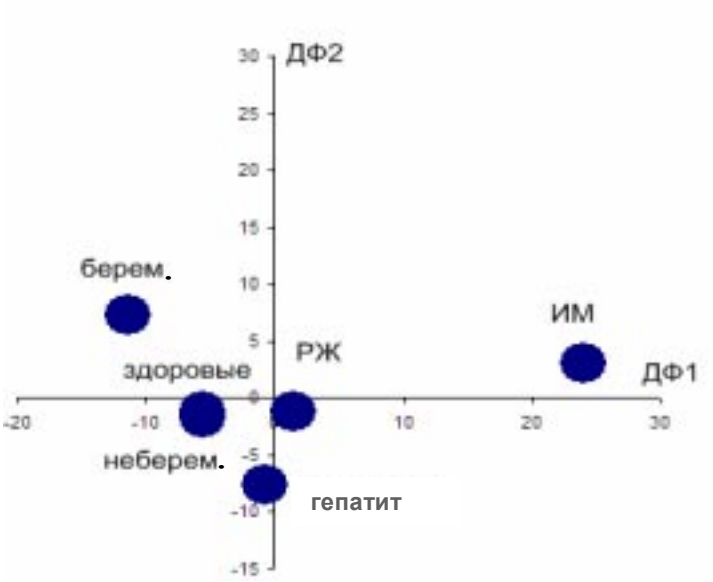
На рисунке 1 представлены результаты дискриминантного анализа биохимических показателей крови лиц с гипохолестеринемией.

Как известно, на относительный вклад отдельных дискриминантных переменных в значение каждой ДФ указывает стандартизирование коэффициентов. Соответственно, чем больше стандартизирование коэффициентов, тем больше вклад переменной. На основании выделения наиболее информативных показа-

Таблица 3

Вероятность наличия рака желудка у пациентов с гипохолестеринемией

ЭХС ≥ 2,12 ммоль/л	ХС-ЛПВП ≥ 1,1 ммоль/л	ИА ≥ 2,13 у.е.	***P***
1	0	0	0,828
1	1	1	0,996
0	1	1	0,707
0	1	0	0,269
0	0	1	0,247
1	0	1	



Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, РЖ – рак желудка.

Рис. 1. Результаты дискриминантного анализа биохимических показателей крови лиц с гипохолестеринемией.

Таблица 4

Стандартизированные и нестандартизированные коэффициенты для переменных ДФ

Показатель	Стандартизированный коэффициент		Нестандартизированный коэффициент	
	Root 1	Root 2	Root 1	Root 2
ИА	9,997	0,846	3,912	0,331
СХС	- 24,678	18,821	-2,6777	2,042
ЛХАТ,%	-7,660	4,937	-4,318	2,783
ЛХАТ, ммоль·л/час	0,666	-0,345	6,150	-3,185
Белки ЛПВП г/л	1,377	-2,148	1,382	-2,157
Белки ЛПОНП+ЛПНП г/л	4,868	1,821	2,332	0,872
Коэффициент ЛПВП г/л	-3,784	-7,125	-1,099	-2,070
Коэффициент ЛПОНП+ЛПНП г/л	8,009	4,311	1,571	0,846
ХС-ЛПВП ммоль/л	15,387	0,126	2,705	0,022
ОХС ммоль/л	-8,972	-1,780	-1,623	-0,322
Константа	0,364	-21,818	-	-

телей (см. табл.) были составлены уровнения дискриминантных функций:

ДФ1 = 0,36 + 0,67 ЛХАТ – 7,66 % ЛХАТ + 10 ИА + 15,39 ХС-ЛПВП – 24,67 СХС + 4,86 Белки ЛПОНП+ЛПНП – 8,97 ОХС + 8,0 К-ЛПОНП+ЛПНП + 1,38 Белки ЛПВП – 3,78 К-ЛПВП

ДФ2 = - 21,82 + 0,13 ХС-ЛПВП + 0,085 ИА – 18,82 СХС – 1,78 ОХС + 4,94 ЛХАТ, %

На основании средних значений показателей были рассчитаны граничные значения дискриминантов. На рисунке показаны средние значения ДФ (центроиды) здоровых лиц и пациентов с гипохолестеринемией.

Процент правильного прогноза по предложенным ДФ1 и ДФ2 составил 100%, это позволяет заключить, что предложенные нами показатели являются специфичными для метаболизма и их можно использовать для диагностики инфаркта миокарда, рака желудка, гепатитов у пациентов с гипохолестеринемией.

Заключение

1. Методом логистического моделирования установлены следующие границы показателей холестеринового профиля крови у пациентов с гипохолестеринемией для предсказания наличия инфаркта миокарда: ХС-ЛПВП ммоль/л<0,65, ИА у.е.>4,38; белки ЛПОНП +ЛПНП г/л>2,61, ЭХС ммоль/л>2,10, ЛХАТ ммоль·л/час<66,5; ХС-ЛПНП ммоль/л>2,05, липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л>2,70; показатели для предсказания наличия рака желудка: ЭХС ммоль/л>2,12, ХС-ЛПВП ммоль/л>1,1, ИА у.е.>2,13; показатели для предсказания наличия гепатитов: СХС ммоль/л<0,91, ЭХС ммоль/л>2,32, ЛХАТ ммоль·л/час<48,4, белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л>1,19, липиды ЛПОНП+ЛПНП г/л>1,68, белки ЛПВП г/л>3,6, липиды ЛПВП г/л>2,72.

2. Для диагностики инфаркта миокарда, рака желудка, гепатитов у пациентов с гипохолестеринемией можно применять следующий комплекс биохимических показателей: активность ЛХАТ, ИА, ХС-ЛПВП, СХС, белковый состав апо-В-содержащих ЛП, ОХС, содержание белков в ЛПВП.

Литература

1. Холестериноз / Ю.М. Лопухин [и др.] – М.: Медицина, 1983. – 352 с.
2. Поляков, Л.М. Липопротеины – уникальная транспортная система для ксенобиотиков и биологически активных веществ / Л. М. Поляков, М. И. Часовских, Л. Е. Панин // Успехи совр. биол. – 1992. – Т. 112. – Вып. 4. – С. 601-608.
3. Fossel, E.T. Presence of peroxidized LDL (pLDL) in plasma of cancer patients and its preferential cytotoxicity toward alignant cells / E.T. Fossel, K.K. Hui, J.C. Fletcher // J. Cell. Biochem. – 1991. – Suppl. 15. – P. 210.
4. Cholesterol metabolism in tumor cells / K.Bernhard [et al.] // Atherosclerosis. – 1989. – Vol. 9, N 5. – P. 746a.
5. Letnansky, K. Biology of the cancer cell / K. Letnansky – Kugler Med. Publ., 1980. – 93 p.
6. Oehlert, W. Cellular proliferation in cancerogenesis / W. Oehlert // Cell Tissue Kinet. – 1973. – N 6. – P. 325-335.
7. Антиоксидантная коррекция липо-протеинового спектра плазмы крови у больных раком желудка / Н.В. Морозкина [и др.] // Мед. панорама. – 1999. – № 3. – С. 16-17.
8. Клименков, А.А. Опухоли желудка / А. А. Клименков, Ю.И. Патютко, Г.И. Губина. – М.: «Медицина», 1998. – 48 с.
9. Старенькая, И. Хронические гепатиты и обмен липидов / И. Старенькая // Здоровье украины. – 2004. – № 95. – С. 4-5.
10. Патологическая физиология / Н. Н. Зайко [и др.].- К.: «Логос», 1996. – 245 с.
11. Титов, В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени / В. Н. Титов / / Клини. лаб. диагностика. – 1996. – № 4. – С. 3-9.
12. Содержание двойных связей в липидах сыворотки крови при инфаркте миокарда / В.Н. Титов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №12. – С.3-7.
13. Бала, М. Ю. Моделирование, прогнозирование и рациональный выбор тактики лечения сердечной декомпенсации у больных инфарктом миокарда: автореф. … дис. д-ра мед. наук / М. Ю. Бала. – Воронеж, 1998. – 28 с.
14. Березуцкий, Н. Т. Разработка моделей и алгоритмов диагностики и рационального выбора лечения гиперплазии предстательной железы (ГПЖ): автореф. ... дис. канд. мед. наук / Н. Т. Березуцкий. – Воронеж, 1995. – 17 с.
15. Бондаренко, В. Л. Информативность показателей, используемых при автоматизированной оценке функционального состояния организма человека: автореф. ... дис. канд. мед. наук / В. Л. Бондаренко. – СПб., 1999. – 22 с.
16. Власов, В. В. Эффективность диагностических исследований / В. В. Власов. – М.: Медицина, 1988. – 254 с.
17. Кендалл, М. Многомерный статистический анализ и временные ряды / М. Кендалл, А. Стьюарт. – М.: Наука, 1976. – С. 437-474.
18. Максимов, Г. К. Статистическое моделирование многомерных систем в медицине / Г. К. Максимов, А. Н. Синицын. – Л.: Медицина, 1983. – С. 94-109.
19. Ядройцева, И. А. Оценка реактивности липидтранспортной системы методом главных компонент / И. А. Ядройцева // Теоретические и практические вопросы медицины и фармации: матер. конф. студентов и молодых ученых, 6-7 апр. 2000 г. – Витебск, ВГМУ. – С. 79-81.

Поступила 14.05.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© ГОЛЮЧЕНКО О.А., ОСОЧУК С.С., 2009

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИММУННОЙ И ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

ГОЛЮЧЕНКО О.А.*, ОСОЧУК С.С.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра поликлинической терапии,*
*кафедра общей и клинической биохимии***

Резюме. Проблема острых респираторных инфекций у часто болеющих детей актуальна для всех стран мирового сообщества, в том числе и для Республики Беларусь. Актуальность определяется значительными ежегодными материальными потерями, обусловленными расходами на лечение, социальные и другие выплаты при уходе за такими детьми. В настоящее время отсутствует единая точка зрения на патогенетические механизмы, лежащие в основе предрасположенности к частым острым респираторным инфекциям. В обзоре рассмотрены особенности спектра возбудителей острых респираторных инфекций, состояния иммунной и липидтранспортной систем у часто болеющих детей, а также вопросы взаимосвязи системы иммунитета и транспорта липидов. Кроме того, очерчен круг противоречивых вопросов и определены перспективы дальнейших исследований этой группы населения.

Ключевые слова: *часто болеющие дети, иммунная система, липидтранспортная система, острые респираторные инфекции.*

Abstract. The problem of acute respiratory infections in frequently ill children is urgent for all countries of the world community, including the Republic of Belarus. The urgency is defined by the considerable annual material losses caused by expenses on treatment, social and other payments while taking care of such children. Nowadays there is no uniform point of view on the pathogenetic mechanisms underlying predisposition to frequent acute respiratory infections. In the review features of a spectrum of acute respiratory infections pathogens, condition of immune and lipid transport systems in frequently ill children, and also the problems of interrelation of these two systems are considered. Besides, a range of inconsistent questions is outlined and prospects for further researches of this population group are defined.

В структуре заболеваемости в Республике Беларусь и других странах одно из лидирующих мест принадлежит острым респираторным инфекциям (ОРИ) у детей. Так, в течение 10 лет наблюдения (1996-2006 гг.) заболеваемость детского (от 0 до 14 лет) населения ОРИ, в том числе гриппом, по Витебской области варьировала от 49,48% до 55,23% [1]. Ежегодно в России у детей регистрируется до 65-70 тысяч случаев ОРИ, что в 2,7-3,2 раза больше, чем у взрослого населения [2].

Актуальность проблемы определяется ее социально-экономическим значением. К сожалению, официальных статистических данных о заболеваемости ОРИ у детей и причиненном ею экономическом ущербе в Республике Беларусь нами не найдено. Поэтому приведем сведения о состоянии проблемы в Российской Федерации. Как указывает Н.А. Иванова, в России ущерб государству, наносимый только 1-м случаем ОРИ, составляет от 3 до 5 тыс. рублей, при этом стоимость базового

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии. – Голюченко О.А.*

набора медикаментов может колебаться от 450 рублей до 3 тысяч рублей (по состоянию на 2008 год) [3]. Это лишь небольшая часть экономического ущерба, не учитывающая потери из-за отвлечения родителей из сферы производства на время болезни ребенка, потери от выплат социальных пособий по уходу за ребенком и другие потери. В.А. Булгакова и соавторы указывают, что инфекционные процессы детского возраста стимулируют формирование противовирусного иммунитета и способствуют поляризации иммунного реагирования в виде Th-1 варианта, т.е. функциональному созреванию противоинфекционного иммунитета [4]. В этой связи ОРИ представляется неизбежным процессом, расходы на лечение которых должны закладываться в финансовые сметы работы предприятий и других структур.

Вместе с тем, существуют дети, отличающиеся от сверстников значительно более высоким уровнем ОРИ, не укладывающимся в представление о созревании иммунной системы. Таких детей принято называть часто болеющими детьми (ЧБД) [5] и относить в отдельную группу диспансерного наблюдения. Критерии включения детей в группу ЧБД разработаны и предложены Альбицким В.Ю. и Барановым А.А. [6], а для детей в возрасте старше 3-х лет – Коровиной Н.А. и соавторами [7]. За рубежом, в том числе в европейских странах, критерии отнесения в данную группу менее жесткие [8]. Несмотря на всю очевидность имеющейся проблемы, до сегодняшнего дня в основном не выявлено общих закономерностей возникновения повторных ОРИ у ЧБД и не описано отличий в зависимости от принадлежности к полу.

Цель данной статьи – очертить круг вопросов, касающихся патогенетических механизмов частых ОРИ, перспективных для исследования.

Особенности возбудителей ОРИ у часто болеющих детей, а также состояния системы иммунитета

Л.М. Беляева, И.В. Василевский, В.А. Булгакова [9, 10, 4] в своих работах указывают, что исследование возбудителей ОРИ не выявило среди них специфичных или предпочтительных для группы ЧБД. Спектр вирусных возбудителей ОРИ представляют вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено-, рино-, корона-, энтеровирусы. Основные бактериальные возбудители ОРИ, как отмечает И.В. Василевский – это условно-патогенные пневмотропные микроорганизмы, являющиеся частью обычной флоры дыхательных путей [9].

ЧБД характеризуются персистенцией инфекции в различных отделах респираторного тракта. Из зева часто болеющих детей высеваются стафилококк (в т.ч. St. aureus, St. haemoliticus), стрептококк (в т.ч. Str. b- haemoliticus), N. perflava, C. pseudodiphtheriae, Candida albicans [9].

Изучению состояния иммунной системы у ЧБД посвящено основное количество работ. Однако и в этих работах практически не удается выявить единых, характерных для всех ЧБД изменений иммунной системы. Так, Стефани Д.В. и Вельтищев Ю.Е. [11] полагают, что у ЧБД имеются «минорные» (находящиеся в пределах колебаний, допустимых для здоровых людей) аномалии иммунной системы. Ряд работ [12, 13, 14, 15, 16, 17, 11] указывают на то, что чаще всего параметры иммунитета болеющих ОРИ ЧБД не изменены, однако у некоторых из них выявляются одно или несколько отклонений:

– селективный дефицит IgA и/ или IgG;

– дисиммуноглобулинемия;

– снижение абсолютного и /или относительного количества В-лимфоцитов;

– незначительное (менее 20%) снижение различных параметров иммунограммы – CD3, CD4, CD16, CD21;

– сниженный фагоцитоз;

– нарушение процессов интерферонообразования;

– сниженный синтез лизоцима;

– снижение функциональной активности нейтрофилов;

– повышение уровня IgE.

М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко высказывают мнение, что иммунная

недостаточность имеет косвенное отношение к проблеме ЧБД, поскольку только у 1,5% обследованных ЧБД выявляются первичные иммунодефицитные состояния, в основном в виде легких парциальных или транзиторных форм. У ЧБД могут встречаться разнообразные иммунные нарушения, однако они, как правило, нестойки и хорошо компенсированы другими звеньями иммунитета [17].

В ряду выявленных общих закономерностей можно указать, что, по данным М.П. Костинова, В.К.Таточенко, Е.И. Кондратьевой, у ЧБД способность к синтезу α-интерферона снижена по сравнению с редко болеющими детьми, а также менее четко выражены сезонные ритмы синтеза интерферона (он снижен в течение всех сезонов, а у редко болеющих он выше осенью и зимой) [18, 19, 20].

Таким образом, в настоящее время практически не вызывает сомнений тот факт, что повышенная частота ОРИ в группе ЧБД сопровождается практически не имеющими общих закономерностей нарушениями иммунной системы [11, 21, 17, 13].

Одним из основных воздействий острых респираторных инфекций на иммунную систему является подавление ее функциональной активности. По мнению Ю.Н. Деркача, интенсивность депрессии иммунной системы и ее длительность определяются рядом факторов, таких, как зрелость иммунной системы, ее состояние в период предшествующий инфекции, этиология и сила воздействия инфекционного агента [13]. В свою очередь Л.М. Беляева и И.В. Василевский подчеркивают, что зрелость иммунной системы, ее устойчивость к патологическим факторам зависит, в том числе, и от психоэмоциональных стрессов, рационального питания (адекватности поступления белков, жиров, углеводов, витаминов, микро- и макроэлементов) [10, 9]. Иными словами, патологические изменения иммунной системы у ЧБД могут носить вторичный характер по отношению к другим факторам, предрасполагающим к рецидивирующим инфекциям, в ряду которых одно из важных мест может отводиться липидному обмену и липидтранспортной системе (ЛТС).

Особенности функционирования липидтранспортной системы и ее взаимосвязь с иммунной системой у часто болеющих детей

Об изменениях ЛТС и их взаимосвязи с вторичными иммунодефицитными состояниями у взрослых людей свидетельствует значительное количество работ, однако нами найдено всего несколько работ, авторами которых являются Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза, С. П. Кокорева и соавт., М.П. Волкова и соавт., посвященных проблеме изменений ЛТС у ЧБД [22, 23, 24]. К сожалению, данные, опубликованные авторами этих статей, носят противоречивый характер. В работе [22] Х.М. Вахитов и О.И. Пикуза обнаружили более высокое содержание общих липидов (ОЛ), общего холестерола (ХС), холестерола липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в группе ЧБД по сравнению с эпизодически болеющими детьми. Обращает на себя внимание отсутствие достоверных отличий в липидном профиле при электрофоретическом разделении липопротеиновых комплексов (ЛПК). Такие особенности могут свидетельствовать о существенных отличиях во внутрисосудистой трансформации ЛПК у ЧБД, а также об избирательном характере элиминации холестерола. В то же время С. П. Кокорева и соавт. [23] указывают на увеличение ХС ЛПОНП и ТГ и отсутствие изменений, описанных в статье [22].

В работе [24] М.П. Волковой и соавт. показано, что гиполипидемия, выявляемая у часто болеющих детей в остром периоде респираторной инфекции, оказывает неблагоприятное влияние на течение респираторного заболевания, затягивая период выздоровления. Выявлено сохранение гиполипидемии у часто болеющих детей в период клинической ремиссии, что не согласуется с данными, полученными в работе [22].

О связи ЛТС и иммунной системы говорится в работе L.A. Moreno [et al.] [25]. Авторами статьи обследовано 42 ребенка с гиперхолестеролемией, получавших гипохолестерольную диету в течение 6 месяцев. Отмечено, что на фоне значительного снижения

ОХС сыворотки крови достоверно снижался уровень субпопуляций Т-лимфоцитов (CD 3, 4, 8) при нормальном общем количестве лимфоцитов, также коррелировали уровень ТГ и CD3, CD4 [25].

Известно, что у детей с атопией частота рецидивирующих респираторных заболеваний достоверно выше, чем у детей без атопии [9]. У таких детей В.Е. Шаробаро выявлены иммунологические сдвиги (зависимость тяжести атопического диатеза от степени снижения количества циркулирующих $CD8^+$-лимфоцитов и повышения уровня плазматического IgE) [26], сопровождающиеся снижением уровня ХС плазмы крови, мембран эритроцитов и лимфоцитов. При этом, по мнению С.Ю. Терещенко, снижение холестерола рассматривается как первичный наследуемый биологический дефект [27].

Взаимосвязь иммунной системы и ЛТС может осуществляться, в том числе, через перекисное окисление липидов (ПОЛ). По данным Т.В. Починок, у часто болеющих детей 6-8 лет наблюдается повышение уровня малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах венозной крови в сочетании со снижением антиоксидантной активности в эритроцитах венозной крови и плазме. Такие изменения приводят к нарушению функциональных свойств мембран, следствием чего является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, а, возможно, и других, в том числе и иммунокомпетентных, клеток [28]. Сходные данные получены и в работе Ослопова В.Н. и соавт. [29] при обследовании 57 детей с частыми рецидивами ОРИ.

Как видно из работы В.Н. Титова, ПОЛ в первую очередь подвержены полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [30]. В то же время ПНЖК являются предшественниками важных биорегуляторов клеточного метаболизма, таких, как простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, энандамиды, и др. Как отмечают Li Zhoua, Ake Nilson, Г.С.Когтева и В. В. Безуглов, данные вещества широко участвуют в регуляции метаболических процессов, в т.ч. регулируют функционирование иммунной системы. [31, 32]. Свободные (неэстерифицированные) ПНЖК также могут обладать биорегуляторной функцией. Они регулируют деятельность различных ферментов, участвуют в передаче клеточного сигнала, модулируют связывание стероидных гормонов с рецепторами, оказывают влияние на транскрипцию генов [33]. Кроме того, ПНЖК обеспечивают целостность мембран клеток, регулируют включение, агрегацию, диффузные перемещения мембранных компонентов, активность связанных с мембраной ферментов и экспрессию рецепторов, мембранную проницаемость и транспортные свойства, а также секрецию, хемотаксис и др. клеточные функции [32]. Как описывает в своем обзоре В.Н.Титов, транспорт ПНЖК тесно связан с функционированием ЛТС [33], что в свою очередь, способно оказать влияние и на функционирование иммунной системы. К сожалению, работ, посвященных изменению спектра жирных кислот у ЧБД, в доступной литературе не найдено. В доступных литературных источниках также отсутствуют сведения о возможных отличиях функционирования иммунной системы и ЛТС в зависимости от пола ЧБД.

Особенности функционирования липидтранспортной системы и ее взаимосвязь с иммунной системой при инфекционных процессах у взрослых

У болеющих воспалительными заболеваниями взрослых людей проведено значительное количество исследований ЛТС и иммунной системы. Вместе с тем, эти сведения несколько противоречат результатам, полученным при обследовании ЧБД. Так, описан более низкий риск летального исхода от инфекционных процессов у лиц с уровнем ХС более 6,5 ммоль/л, что не согласуется с результатами, полученными в работах Х.М. Вахитова и С.П. Кокоревой [22, 23]. A.Laurila [et al.], D. Sander [et al.], J.I. Gallin [et al.] указывают на то, что воспалительный процесс сопровождается гиперхолестеролемией и гипертриглицеридемией [34, 35, 36]. Существует предположение, что ЛПВП обладают непосредственной противовирусной активностью широкого спектра, обратимо подавляя проникновение ДНК- и РНК– вирусов в клетку in vitro. J.P. Singh счи-

тает, что эти противовирусные свойства обусловлены белковым компонентом апо-А1. [37]. В статьях [38, 31] Simopoulos A.P., Li Zhoua, Ake Nilson приведены факты влияния жирнокислотного спектра пищи на метаболизм иммунокомпетентных клеток и продукцию простаноидов с различной активностью. Юпатовым Г.И. и соавторами продемонстрирована способность ЛПК регулировать иммунный ответ и неспецифическую устойчивость к патогенным факторам [39]. Учитывая то, что для деления клеток, в том числе и иммунокомпетентных, необходим ХС и фосфолипиды (ФЛ), причастность ЛТС к формированию как минимум клеточного иммунитета не вызывает сомнений. Так, J.B. De Sanctis и соавторы выявили, что на поверхности 60% лимфоцитов и моноцитов (CD91) обнаружены рецепторы к ЛПНП. Количество клеток, несущих рецепторы к ЛПНП, увеличивается до 79% при стимуляции В-лимфоцитов интерлейкином-2 (IL-2) [40]. По мнению Cuthbert и соавторов [41], основной причиной, способствующей пролиферации лимфоцитов, является доступность холестерола. Известно, что состав ЛПК с возрастом существенно модифицируется. В работе [42] Y. Ohtsuka и соавторами продемонстрирована способность ЛПК пожилых людей дозозависимо ингибировать IL-2 – зависимую пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Muldon M.F. и соавторы [43] при обследовании здоровых мужчин (средний возраст 46 лет) установили, что у лиц с более низким содержанием ХС было достоверно снижено содержание лимфоцитов периферической крови, общих Т-лимфоцитов и CD8-клеток. В работе [44] Э.А. Доценко и соавторами показано, что уровни общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов возрастали по мере увеличения общего ХС крови. Таким образом, гиперхолестеролемия легкой и умеренной степени повышает активность системы иммунитета. Временная нетрудоспособность у взрослых при респираторной вирусной инфекции, по данным Г.И. Юпатова, Э.А. Доценко, А.А. Чиркина, ниже у лиц с более высоким уровнем ХС и его уровень может служить маркером риска заболевания ОРВИ [45]. Некоторые авторы считают, что среди ЛПНП сыворотки крови имеются ЛПНП-ингибиторы, в т.ч. подавляющие пролиферацию лимфоцитов, вызванную антигенами. При этом разные субпопуляции лимфоцитов человека обладают различной чувствительностью к ЛПНП-ингибиторам [46].

Интересно отметить результаты исследований А.Н. Косинца, Н.Ю. Коневаловой и С.С. Осочука [47, 48, 49], показавших, что утяжеление воспалительного процесса при интраабдоминальной инфекции сопровождается выраженной гипохолестеролемией, при этом рост содержания ХС ЛПОНП является негативным в отношении выживания больных прогностическим признаком. Кроме того, авторами показано нарастание дефицита эссенциальных жирных кислот при интраабдоминальной инфекции [50].

Таким образом, исследования ЛТС взрослых людей демонстрируют более высокую устойчивость к воспалительному процессу у лиц с более высоким содержанием ХС сыворотки крови и его фракций. В то же время описанные выше изменения ЛТС у ЧБД позволяют предположить обратное. Возможно, результаты, полученные в работах [22] и [23] Х.М. Вахитовым, О.И. Пикузой, С. П. Кокоревой, Н. П. Куприной, Л. В. Семенченко, можно объяснить рецидивами и персистенцией инфекции у часто болеющих детей, однако детального исследования этой проблемы не проводилось. Для подтверждения этого предположения необходимо более детально исследовать ЛТС у ЧБД, включив в спектр изучаемых параметров индивидуальные характеристики основных ЛПК, активность трансферных белков и транспорт ПНЖК.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что более детальное изучение функционирования ЛТС во взаимосвязи с функционированием иммунной системы является актуальным и позволит существенно продвинуться в понимании патогенеза ОРИ у ЧБД, что, в свою очередь, даст возможность разработать более эффективные методы их профилактики и лечения.

Литература

1. Голюченко, О.А. Вопросы эпидемиологии и профилактики острых респираторных инфекций в Республике Беларусь / О.А. Голюченко, В.М. Семенов // Вестник ВГМУ. – 2007. – №4. – Т.6. – С. 121-127.
2. Коровина, Н.А. Часто болеющие дети и современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций / Н.А.Коровина, А.Л. Заплатников // Трудный пациент. – 2006. – № 9. [Электронный ресурс].– 2008. – Режим доступа: http://www.t-pacient.ru/archive/tp9-2006p193.html Дата доступа: 12.09.2008
3. Иванова, Н.А. Часто болеющие дети / Н.А. Иванова / /www.rmj.ru – 2008. – Т.16, № 4 – 183. [Электронный ресурс].– 2008. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles._5805.htm. Дата доступа: 12.09.2008
4. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей / В.А. Булгакова [и др.] // Медицинский совет. – 2007. – № 3. – С. 13-16.
5. Зайцева, О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения / О.В. Зайцева // Педиатрия – приложение к Consilium Medicum. - 2004. – № 3. – Т.6. [Электронный ресурс].– 2004. – Режим доступа: http://www.con-med.com/pediatrics/article/8224/ Дата доступа: 10.08.08
6. Альбицкий, В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В.Ю.Альбицкий, А. А.Баранов. – Саратов, 1986. – 180 с.
7. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей / Н.А.Коровина [и др.]. – М., 2001.
8. L-ficolin in children with recurrent respiratory infections / A. P. M. Atkinson [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2004. – Vol. 138, N 3. – P. 517-520.
9. Василевский, И.В. Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорригирующей терапии / И.В. Василевский // Медицина. – 2008. – № 2. – С. 93-99.
10. Беляева, Л.М. Профилактические и лечебно-профилактические мероприятия для детей и подростков I и II групп здоровья. Современная тактика ведения часто и длительно болеющих детей: учебно-методическое пособие / Л.М. Беляева. – Минск, 2006. – 60 с.
11. Стефани, Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
12. Маркова, Т.П. Вакцинация против гриппа в группе длительно и часто болеющих детей / Т.П.Маркова, Д.Г.Чувиров // Лечащий Врач. – 2000.– №9. [Электронный ресурс].– 2000. – Режим доступа: http://www.lvrach.ru/doctore/2000/09/45263007 Дата доступа: 12.09.2008
13. Деркач, Ю.Н. Практические аспекты иммунокорригирующей терапии у детей, перенесших генерализованные формы инфекций / Ю.Н. Деркач. – Витебск: ВГМУ, 2005. – 175 с.
14. Тузанкина, И.А. Иммунологические состояния у детей и пути их иммунореабилитации: информационное письмо / И.А. Тузанкина. – Екатеринбрг, 2000.
15. Васьковская, Н.Г. Анализ первичных групп риска по иммунной недостаточности в условиях детской поликлиники / Н.Г. Васьковская, Р.Я. Мешкова, О.Н. Сидоренко // Иммунопатология и проблемы прогнозирования // Сборник научных трудов / под ред. А.С.Шавелева, Р.Я. Мешковой. – Смоленск, 1990. – С. 64-65.
16. Титов, Л.П. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей с сопутствующей аллергической патологией / Л.П. Титов, Е.Ю. Кирильчик // Иммунология. – 2000.– № 3. – С. 29-33.
17. Ярцев, М.Н. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Consilium Medicum. – 2006. – Т.8, №1. – С. 13-19.
18. Костинов, М.П. Иммунокоррекция в педиатрии : практическое руководство для врачей / М.П. Костинов. – М.: Медицина для всех, 2001. – 240 с.
19. Таточенко, В.К. Лечение и профилактика острых респираторных заболеваний у детей / В.К. Таточенко / / Справочник педиатра. – 2007. – № 10. – С. 23-32.
20. Изучение влияния препарата «Циклоферон» на заболеваемость ОРВИ и гриппом и состояние местного иммунитета у детей разных возрастных групп / Е.И. Кондратьева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 119-125.
21. Земсков, А.М. Клиническая лабораторная диагностика / А.М. Земско, Никитин А.В. – 1994. – № 3. – С. 34-35.
22. Вахитов, Х.М. Повторные острые респираторные заболевания как фактор риска развития дислипидемий у детей / Х.М. Вахитов, О.И. Пикуза // Педиатрия. – № 5. – 2004. – С. 35-37.
23. Кокорева, С. П. Иммунологические и биохимические изменения у детей с частыми респираторными инфекциями / С. П. Кокорева, Н. П. Куприна, Л. В. Семенченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – N 4. – С. 28-31.
24. Липидный спектр сыворотки крови у часто болеющих детей с респираторной патологией и с аномалиями конституции. / М.П. Волкова [и др.] // Конституция и здоровье человека: тез. докл. 4 Всесоюзного науч. симпозиума. – Ленинград, 1991. – С. 71.
25. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy / L.A. Moreno [et al.] // Ann.Nutr.Metab. – 1998. – Vol. 42, N 5. – P. 261-265.
26. Шаробаро, В.Е. Практическое значение клинико-иммунологических исследований при атопическом диатезе у детей / В.Е. Шаробаро // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 6. – С. 20-22.
27. Терещенко, С.Ю. Особенности структуры плазматических мембран при атопических заболеваниях у детей, роль в патогенезе / С.Ю. Терещенко // Бюллетень СО РАМН. – 2003. –№ 2 (108). – С. 36-40.
28. Починок, Т.В. Иммунные и метаболические нарушения у детей, часто болеющих острыми респи-

раторными вирусными инфекциями / Т.В. Починок // Украинский мед. журн. – 2000. – № 2 (16). – С. 137-142.
29. Ослопов, В.П. Скорость натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита у часто болеющих детей / В.П. Ослопов, О.И. Пикуза, Х.М. Вахитов // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С 21-24.
30. Титов, В.Н. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности. Олеиновая жирная кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) / В.Н. Титов, Д.М. Лисицин, С.Д. Разумовский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005.– № 4. – С. 3-10.
31. Zhoua, Li. Sources of eicosanoid precursor fatty acid pools in tissues / Li Zhoua, Ake Nilson // Journal of Lipid Research. – 2001. – Vol. 42. – P. 1521-1542.
32. Когтева, Г.С. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы / Г.С.Когтева, В. В. Безуглов // Биохимия. – 1998. – Т.63. – Вып. 1. – С. 6-15.
33. Титов, В. Н. Жирные кислоты, липиды (транспортные формы жирных кислот) и аполипопротеины (липидпереносящие макромолекулы) - единая функциональная система / В. Н. Титов. // Клиническая лабораторная диагностика. –2007. – № 1. – С. 3-10.
34. Association of Helicobacter pylori infection with elevated serum lipids / A.Laurila [et al.] // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 142, N 1. – P. 207-210.
35. Edvanced progression of early carotid atherosclerosis is related to Chlamydia pneumonia (Taiwan acute respiratory) seropositivity / D. Sander [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103, N 10. – P. 1390-1395.
36. Gallin, J. I. Serum lipids in infection / J.I. Gallin, D. Kaye, W.M. O'Leary // N. Engl. J.Med. – 1969. – Vol. 281. – P. 1081-1086.
37. Singh, J.P. Innate defenses against viraemia / J.P. Singh // Rev.Med.Virol. – 2000. – N 10. – P. 395-403.
38. Simopoulos, A.P. Essential fatty acids in health and chronic disease / Artemis P Simopoulos // American Journal of Clinical Nutrition. – 1999. – Vol. 70, N 3. – P. 560S-569S.
39. Взаимосвязь иммунной и липидтранспортной систем организма / Г.И. Юпатов [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999. – № 1. – С. 38-42.
40. Expression of low-density lipoprotein receptors in peripheral blood and tonsil B lymphocytes / J.B. De Sanctis [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – Vol. 113, N 2. – P. 206-212.
41. Cuthbert, J.A. Regulation of lymphocyte proliferation by cholesterol: the role of endogenous sterol metabolism and low density lipoprotein receptors. / Cuthbert, J.A., Lipsky P.E. // Int. J. Tissue React. – 1987. – Vol. 9, N 6. – P. 447-457.
42. Involvement of lipoproteins in suppression of interleukin 2-dependent cell proliferation by sera from aged humans / Y. Ohtsuka [et al.] // Gerontology. – 1990. – Vol.6, N 5-6. – P. 268-275.
43. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia / M.F.Muldoon [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1997. –Vol. 84, N 2. – P. 145-149.
44. Холестерин и ЛПНП как эндогенные иммуномодуляторы / Э.А. Доценко [и др.] // Иммунология и аллергология. – 2001. – № 3. – С. 6-15.
45. Юпатов, Г.И. Взаимосвязь уровня холестерина, липопротеидов и иммунитета к острым респираторным вирусным инфекциям / Г.И. Юпатов, Э.А. Доценко, А.А. Чиркин // Иммунопатология, аллергол., инфектол. – 2003. – № 2. – С.28-35.
46. Cuthbert, J.A. Low-density lipoprotein (LDL) and lymphocyte responses: direct suppression by native LDL and indirect inhibition from zinc chelation by contaminating EDTA / J.A. Cuthbert, P.E. Lipsky // Biochim-Biophys-Acta. – 1986. – Vol.15, N 2. – P. 209-210.
47. Косинец, А.Н. Характеристика липидтранспортной системы крови больных гнойным перитонитом / А.Н. Косинец, Н.Ю. Коневалова, С.С. Осочук // Вестник ВГМУ. – 2002. – №1. – С.11-14.
48. Косинец, А.Н. Роль липопротеинов высокой плотности в развитии и регуляции воспалительного процесса / А.Н. Косинец, Н.Ю. Коневалова, С.С. Осочук // Достижения науки Беларуси. – 2002. – Вып. VII. – С. 123-124.
49. Косинец, А.Н. Сравнительная характеристика изменений липидтранспортной системы у умерших и оставшихся в живых больных разлитым гнойным перитонитом / А.Н. Косинец, С.С. Осочук, Н.Ю. Коневалова // Вестник ВГМУ. – 2004. – Т. 3. – С.19-21.
50. Осочук, С.С. Сравнительная характеристика изменений функциональной активности липопротеинов высокой плотности и их жирнокислотного спектра у больных аппендицитом женщин разных возрастных периодов / С.С. Осочук // Медицинские новости. – 2004. – №10. – С. 84-87.

Поступила18.03.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ДНКАЗНОЙ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ*

ЖЕЛЕЗНЯК Н.В.*, ДМИТРАЧЕНКО Т.И., КУНДЕР Е.В.***, ГЕНЕРАЛОВА А.Г.***

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра клинической микробиологии,*
*кафедра инфекционных болезней**,*
*кафедра госпитальной терапии****

Резюме. Разработаны планшетные микромодификации методов определения ДНКазной и протеолитической (амидазной) абзимной активности. Метод определения ДНКазной абзимной активности основан на предупреждении образования сгустка ДНК риванолом, для выявления протеолитической активности использован субстрат БАПНА. Модификации сохранили высокую чувствительность и воспроизводимость (коэффициенты вариации внутри одного определения и между определениями не превышают 5-10%). Способы пригодны для массового определения абзимной активности в клинических условиях.

Ключевые слова: *абзимы, ДНКазная активность, протеолитическая активность, иммуноглобулины, антитела.*

Abstract. Micromodifications of methods for DNase and proteolytic abzyme activity determination in polystyrene plates were elaborated. DNase activity was determined with rivanol clot formation prevention test; proteolytic activity was assessed by means of BAPNA hydrolysis. Modifications preserved high initial sensitivity and reproducibility (intra-assay and inter-assay variation coefficients do not exceed 5-10%). These methods are applicable for mass determination of abzyme activity in clinical situations.

*Исследование выполнено при поддержке Белорусского Республиканского Фонда фундаментальных исследований, грант №Б08Р-010

Впервые существование природных каталитических антител (или абзимов) было обнаружено в 80-е годы прошлого столетия. К настоящему времени для поликлональных антител (АТ) и иммуноглобулинов (ИГ) уже доказано наличие собственной нуклеазной (ДНКазной, РНКазной) активности, протеолитической и амидазной, гиалуронидазной, амилазной, протеинкиназной и липидкиназной, уреазной, разнообразной окислительно-восстановительной активности, включая супероксиддисмутазную, пероксидазную, каталазную и некоторые другие [10].

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии. – Железняк Е.В.*

Сейчас область, находящаяся на стыке химии, биотехнологии и иммунологии – абзимология – представляет собой весьма динамично развивающуюся научную отрасль. Получены первые моноклональные и генно-инженерные абзимы, пригодные для промышленного и медицинского применения [1, 6, 10].

В настоящее время абзимное направление представляет очевидный интерес и для проведения клинических исследований. Значительное количество работ по этой проблеме публикуется в ведущих российских и зарубежных журналах. Каталитические АТ уже определяются как «новый молекулярный инструмент» [5, 9] для изучения ревматологических и кардиологических заболеваний, болез-

ней эндокринной системы, аутоиммунных заболеваний ЦНС, сепсиса, ВИЧ-инфекции, другой инфекционной патологии.

Оценка диагностической значимости абзимных АТ требует адаптации или разработки точных методов определения каталитической активности, пригодных для оценки абзимной функции. С одной стороны, такие методы должны быть высокочувствительными, поскольку каталитическая активность АТ в целом ниже соответствующей активности ферментов. С другой стороны, эти методы должны быть адаптированы для применения в клинических условиях с возможностью массового автоматизированного учета реакций.

Среди вышеуказанных видов абзимного действия наибольший интерес представляют нуклеазная и протеолитическая активность АТ. Высокая нуклеазная абзимная активность указывает на прогрессирование аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита, аутоиммунный тиреодита и др., [5, 9]). Повышенная протеолитическая активность АТ является индикатором благоприятного прогноза при генерализованной бактериальной инфекции (сепсисе, [11]).

В абзимологии для оценки протеолитической и нуклеазной активности применяются сложные методы, основанные на электрофоретическом разделении или ВЭЖХ-анализе продуктов гидролиза нуклеиновых кислот и белков под действием АТ.

Эти способы являются весьма чувствительными, но для своей постановки требуют соответствующего оборудования и специальных субстратов. В частности, основным методом оценки ДНКазной активности абзимов является электрофоретический способ, предложенный в Новосибирском институте молекулярной биологии и химической медицины СО РАН [6]. Однако в данном методе необходимо использовать особый субстрат – суперспирализованную форму плазмидной ДНК (в частности плазмиды Bluescript или pUC 19). Приготовление такого субстрата требует отдельной многоэтапной методики очистки.

С учетом всего вышеизложенного целью нашего исследования стала разработка собственных модификаций методов определения ДНКазной и протеолитической активности, адаптированных к оценке абзимного действия АТ и ИГ.

Методы

В работе были использованы ДНК тимуса теленка, бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилид (БАПНА) (производства фирмы Sigma, США), агароза, конъюгированная с белком А золотистого стафилококка (институт им.Пастера, г.С.-Петербург, Россия), панкреатическая ДНКаза производства Олайнского завода химреактивов, Латвия, панкреатический трипсин (Чехия). Остальные реактивы – отечественного производства и перефасовки квалификации «хч» и «чда».

Материалом для оценки абзимной активности послужили IgG подклассов 1, 2 и 4. Препараты иммуноглобулинов получали из сывороток практически здоровых лиц (доноров), больных хроническими вирусными гепатитами В и С, герпетической вирусной инфекцией.

Для выделения поликлональных IgG из сывороток крови использовался комбинированный риванол-аффинно-хроматографический метод с применением протеина А золотистого стафилококка [8]

С целью количественного определения протеолитической абзимной активности нами была разработана микромодификация способа, предложенного Эрлангером с соавт. [3]. Субстратом данной реакции является бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилид (БАПНА). Объем реакционной смеси в исходном варианте метода составляет 3-5 мл.

Для определения нуклеазной абзимной активности нами был модифицирован способ определения ДНКазной активности, предложенный К.С. Азаренком с соавт., 1992 г. [7] Данный метод основан на количественном определении сгусткообразования ДНК риванолом обратно пропорционально степени деполимеризации нуклеиновой кислоты.

Все разработанные модификации были адаптированы для учета реакций на отечественном фотометре-мультискане Ф300 (производства РУП «Витязь», Республика Беларусь).

Результаты и обсуждение

Модификация метода определения протеолитической (БАПНА-амидазной) активности для оценки абзимного действия иммуноглобулинов.

Базовый вариант методики был видоизменен нами следующим образом: к 0,2 мл препарата IgG (концентрация – 0,5 мг/мл) прибавляли 0,05 мл раствора БАПНА (2.5 мг/мл, растворяется в минимальном объеме диметилсульфоксида) на трис-HCl буфере pH 7,4. В контроле использовали буфер. Инкубировали в течение 20 ч при температуре 37°С. Реакция ставилась в планшетах для иммуноферментного анализа (ИФА). Опытные и контрольные пробы дублировали. Учет проводили на фотометре Ф300 (методика №20, двухволновое измерение на 405 и 570 нм). В дальнейших экспериментах в реакционный буфер добавляли хлорид магния, кальция, цинка и сульфат меди в концентрации 0,001М. Полученные величины активности выражали в единицах оптической плотности (ЕОП).

Оценка аналитических параметров метода.

Для оценки чувствительности способа был использован коммерческий препарат фермента трипсина. Оказалось, что при 20-часовой инкубации выявляется менее 100 нг/мл трипсина, что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности метода.

Коэффициенты вариации внутри одного определения и между анализами при выполнении протеолитической реакции с ферментом трипсином не превышали 5-10%, что также подтверждает и высокую воспроизводимость метода.

Адаптация метода определения ДНКазной активности для оценки абзимной активности иммуноглобулинов.

Приготовление рабочего раствора ДНК.

Готовили исходный 0,1% раствор ДНК (1 мг/мл), тщательно перемешивая необходимую навеску ДНК до полного растворения в дистиллированной воде. Рабочий раствор готовили из основного раствора непосредственно перед постановкой реакции. Его концентрация обычно составляет 0,25-0,35 мг ДНК/мл. Перед постановкой методики проверяли состояние рабочего раствора ДНК. Для этого к 0.2 мл рабочего раствора ДНК добавляли 0,1 мл физиологического раствора и 0,1 мл 0,02М трис-HCl буфера, pH 7,4-7,5 с 0,01 М хлоридом магния. Затем к пробе добавляли 0.02 мл 0.75% раствора риванола и встряхивали до образования сгустка ДНК. Он должен быть плотным и компактным. Его отмывали, экстрагируя при 100^0С 1М раствором HCl в течение 1-2 минут. После экстракции хромогена 0,2 мл пробы вносили в стандартный планшет для ИФА и фотометрировали на фотометре-мультискане Ф300 (максимум поглощения светофильтра – 405 нм). Для работы использовали сгусток ДНК при оптической плотности 0,8-0,95 при фотометрии. В случае необходимости (при образовании рыхлого мелкого сгустка с низкой оптической плотностью) концентрацию раствора ДНК увеличивали и процедуру проверки повторяли.

Определение ДНКазной абзимной активности в препаратах иммуноглобулинов, выделенных из сывороток крови больных и здоровых лиц.

Реакцию ставили в дублях. В исходном варианте метода к 0.1 мл раствора ДНК (500-600 мкг/мл) добавляли 0.2 мл препарата IgG (0,5 мг/мл) и 0.1 мл трис-HCl буфера pH 7.4 с 0.01М $MgCl_2$. Контроль – буферный раствор. Предварительные эксперименты показали, что в присутствии только катионов магния обнаруживается лишь небольшое количество проб с абзимной активностью. Ранее было доказано, что абзимы с ДНКазной активностью, выделенные из одного источника, могут активироваться самыми различными катионами металлов [6]. Отсюда в последующих экспериментах в буферный раствор добавлялись хлорид магния, кальция, цинка и сульфат меди в концентрации 0,001М.

Постановка реакции осуществляется в центрифужных пробирках. После инкубации в течение 20 часов при 37°С на поверхность проб наслаивали 20 мкл 0.75% раствора риванола и встряхивали до получения сгустка.

Результаты реакции сгусткообразования выражали в баллах: 0 баллов – отсутствие активности (крупный, компактный сгусток);

1 балл – минимальная активность (мелкий, рыхлый сгусток); 2 – слабая активность (рыхлый сгусток, хлопья, нити); 3 – умеренная активность (хлопья, нити); 4 – высокая активность (распад сгустка; мелкие хлопья, нити); 5 – максимальная активность (полный распад сгустка с образованием гомогенной взвеси).

При количественном учете реакции по окончании инкубации проводили экстракцию хромогена риванола из сгустка. Для этого пробу с начальным сгустком отбирали, ее отмывали однократно дистиллированной водой, центрифугируя при 1000 об/мин в течение 1 мин, надосадок сливали. К осадку сгустка ДНК добавляли 0,5 мл 1 н HCl. Для экстракции риванола пробы кипятили в течение 1-2 минут. Далее 0,2 мл пробы вносили в стандартный планшет для ИФА и фотометрировали на мультискане Ф300 (методика №1, максимум поглощения светофильтра – 405 нм). Величину ДНКазной активности (ДА) определяли по убыли оптической плотности в опытных пробах в сравнении с контролем. Результат выражали в условных единицах. Их устанавливали аналогично с другими методами оценки ферментативной активности деполимеризующего действия (как, например, для определения амилазы по Меньшикову с соавт [4]). При этом из среднего значения оптической плотности контрольных проб вычитали среднее значение опытных проб и делили этот показатель на среднее значение контролей.

Формула для определения ДНКазной активности (ДА) выглядит как

$$ДА = [(Е_к – Е_о)/Е_к] * 100\%,$$

где ДА – ДНКазная активность, выраженная в условных единицах (УЕ), $Е_к$ – оптическая плотность контрольных проб, $Е_о$ – оптическая плотность опытных проб. Отсюда единица ДНКазной активности была эквивалентна проценту уменьшения оптической плотности в сравнении с контролем.

Оценка аналитических параметров метода.

Нами была проведена оценка воспроизводимости и чувствительности усовершенствованного метода с использованием коммерческого препарата фермента панкреатической ДНКазы.

Установлено, что разработанная модификация не ухудшила аналитических параметров метода в сравнении с традиционным учетом [2] на спектрофотометре. Коэффициенты вариации для опытных проб составили менее 10% как при учете на планшетном фотометре, так и при учете на спектрофотометре СФ-46; для контрольных проб 3,39% и 3,38%, соответственно.

При проверке чувствительности предлагаемого способа при 30 и 60 мин инкубации оказалось, что за 30 мин достоверно открывается до 10 нг ДНКазы (по панкреатическому энзиму). За 1 час – до 1-2 нг. Когда же инкубация была увеличена до суток, то чувствительность разработанного способа увеличилась более, чем на порядок.

Данные эксперименты подтвердили высокие аналитические характеристики нашего метода.

Предложенный способ оценки ДНКазной абзимной активности с использованием хромогена риванола обладает рядом преимуществ перед другими методами оценки нуклеазной абзимной активности. Способ не требует специальных субстратов и дорогостоящего оборудования. Используемый хромофор риванол дешев, легко доступен, безопасен, обладает высокой молярной экстинкцией, что увеличивает чувствительность способа. Введение полуколичественного учета реакции дает возможность массовой постановки и внедрения методики в клинические условия.

Таким образом, разработанные нами микромодификации методов определения ДНКазной и БАПНА-амидазной активности уменьшили более чем в 20 раз объем используемых реагентов, а также ускорили учет реакций с сохранением их высокой чувствительности и воспроизводимости.

Определение ДНКазной и БАПНА-амидазной абзимной активности у больных герпетической инфекцией и у больных вирусными гепатитами.

Предложенные методы были апробированы при изучении ДНКазной и протеолитической абзимной активности у больных герпетической инфекцией (инфекционным мононуклеозом, ветряной оспой, опоясывающим лишаем) и вирусными гепатитами В и С.

Оказалось, что при определении ДНКазной активности препаратов IgG в присутствии катионов (Mg(II), Ca(II), Zn(II), Cu(II)) из 34 обследованных больных активность была обнаружена у 4 из 19 больных инфекционным мононуклеозом, 1 больного вирусным гепатитом, 4 из 6 больных ветряной оспой и у 1 больного опоясывающим лишаем.

БАПНА-амидазная активность была обнаружена у 9 из 19 больных инфекционным мононуклеозом, 3 больных из 8 вирусным гепатитом, 3 из 6 больных ветряной оспой.

В свою очередь, минимальная абзимная активность была обнаружена у 4 человек из 25 обследованных препаратов IgG доноров.

Средние уровни ДНКазной активности в группе больных инфекционным мононуклеозом ($M_{ср}$+m) составили 12,88+2,99 Ед; в группе больных вирусным гепатитом 7,79+3,7; ветряной оспой и опоясывающим лишаем – 15,7+1,87 Ед. Достоверных отличий между группами выявить не удалось.

Средние уровни БАПНА-амидазной активности в группе больных инфекционным мононуклеозом (Mср+m ЕОП) составили 0,026+0,002; в группе больных вирусным гепатитом 0,03+0,003; ветряной оспой и опоясывающим лишаем – 0,034+0,004 ЕОП.

При этом были обнаружены достоверные различия в уровнях БАПНА-амидазной активности между группой больных ветряной оспой/опоясывающим лишаем и инфекционным мононуклеозом ($p<0.05$).

Полученные данные подтверждают возможность применения модифицированных методов определения ДНКазной и протеолитической активности для оценки абзимных АТ в клинических условиях. Способы пригодны для массовой постановки (одновременно можно учитывать до 30-40 дублированных проб).

Заключение

1. Разработаны планшетные микромодификации способов определения ДНКазной и протеолитической абзимной активности, позволяющие уменьшить количество используемых реагентов не менее чем в 20 раз и автоматизировать учет реакции с применением отечественного фотометра Ф300.

2. Данные методики характеризуются высокой чувствительностью и воспроизводимостью (коэффициенты вариации внутри одного определения и между определениями не превышают 5-10%). Способы пригодны для массовой постановки в клинических условиях (одновременно можно учитывать реакцию 30-40 дублированных проб иммуноглобулинов, выделенных от разных больных).

Литература

1. Генералов, И. И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И. И. Генералов. – Витебск, 2000. – 105 с.
2. Генералова, А. Г. Оценка ДНКазной активности методом риванолового сгустка / А. Г. Генералова, И. И. Генералов // Клин. лаб. диагн. – 1997. – № 11. – С. 24, 33-34.
3. Горячковский, М. А. Справочное пособие по клинической биохимии / М. А. Горячковский. – Одесса: ОКФА, 1994. – С. 225-228.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Каталитические аутоантитела – новый молекулярный инструмент в кардиологии и офтальмологии / К.А.Мальцев [и др.] // Тер. арх. – 2006. – № 11. – С. 70-76.
6. Невинский, Г. А. Природные каталитически активные антитела (абзимы) в норме и при патологии / Г. А. Невинский, Т. Г. Канышкова, В. Н. Бунева // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 11. – С. 1245-1255.
7. Способ определения ДНКазной активности: пат. C1 BY, МПК C12 Q1/34, C12 N9/22 / К. С. Азаренок, И. И. Генералов, А. Г. Голубева [и др.]. – № 243А; заявл. 06.04.1993; опубл. 14.03.1996 // Афіцыйны бюлетэнь / Дзярж. пат. ведамства Рэсп. Беларусь. – 1996. – № 3.
8. Способ очистки иммуноглобулинов класса G из сыворотки крови и устройство для аффинной хроматографии: пат. C1 BY, МПК 6G01N 33/48 / М. Р. Конорев, И. И. Генералов, И. В. Козловский [и др.]. – № 3205; заявл. 05.02.1996; опубл. 30.12.1999 // Афіцыйны бюлетэнь / Дзярж.пат.ведамства Рэсп. Беларусь. – 1999. – № 4.
9. Каталитические аутоантитела как новый молекулярный инструмент в ревматоидной практике / А. Н. Хитров [и др.] // Тер. арх. – 2006. – № 6. – С. 59-66.
10. Catalytic Antibodies / ed. Keinan Eh. Weinheim. – Wiley-Vch Verlag, 2005. – 578 p.
11. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – N 102 (11). – P. 4109-4113.

Поступила 04.05.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© МОИСЕЕВА А.М., 2009

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА G У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

МОИСЕЕВА А.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра клинической микробиологии

Резюме. Исследована каталазная, супероксиддисмутазная, ДНКазная, амидазная активность иммуноглобулинов класса G (IgG), выделенных от больных кишечными инфекциями, хирургической инфекцией и хламидиозом. Амидазная активность значительно возрастает при местных инфекционных процессах, но остается невысокой при распространенной инфекции. Каталазная активность IgG повышается при развитии бактериальных инфекционных процессов независимо от их этиологии. Супероксиддисмутазная активность IgG обнаруживается как у больных, так и у здоровых лиц. Уровни ДНКазной активности являются невысокими у большей части обследованных. Полученные данные подтверждают влияние вида инфекционного заболевания на образование иммуноглобулинов, обладающих собственной окислительно-восстановительной и протеолитической каталитической активностью.

Ключевые слова: *абзимы; инфекция; оксидоредуктазная, амидазная, ДНКазная активность.*

Abstract. Catalase, superoxide dismutase, DNase, amidase activities of IgG isolated from patients with intestinal and surgical infections were investigated. Amidase activity is increased greatly in local infectious processes, but it is low in systemic infection. Catalase activity of IgG is increased in most of bacterial infection processes in spite of their etiology. IgG superoxide dismutase activity levels were observed both in patients and in healthy donors. Levels of DNase activity were low in the majority of examined people. The received data confirm the influence of infectious process on the formation of immunoglobulins possessing their own oxidation-reduction and proteolytic and catalytic activity.

К настоящему времени в литературе уже имеется достаточно данных, подтверждающих, что в организме человека появляются поликлональные иммуноглобулины (ИГ), обладающие собственной каталитической активностью. Такие ИГ получили название «абзимы». Показано наличие ИГ с абзимной активностью у здоровых лиц. При этом подчеркивается их активное участие в противоинфекционном иммунитете, в том числе в катализе антимикробных реакций в фагоцитах [1, 2, 3]. Однако наиболее вероятным представляется появление абзимно активных ИГ при различных патологических состояниях, сопровождающихся вовлечением системы иммунитета с активацией ее компонентов [3].

Известно, что иммуноглобулинам принадлежит основная роль в защите от микробных ферментов. ИГ нейтрализуют ферменты инвазии и агрессии, экзотоксины, индуцируя тем самым антитоксический иммунитет. Они активируют комплемент непосредственно на поверхности бактерий и преодолевают антифагоцитарные свойства капсулы, опсонируя её с помощью IgG и C3b [4].

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д.27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической микробиологии, р. тел. 37-06-12 – Моисеева А.М.*

В свою очередь, появление абзимных антител (АТ) и их роль в инфекционной патологии остаются малоизученными. Большая часть исследований каталитической активности антител при инфекциях связана с вирусными заболеваниями, такими, как вирусные гепатиты [5,6] и ВИЧ-инфекция [7,8]. Что касается абзимной активности при бактериальных поражениях, то по данной теме имеются лишь отдельные работы, в большинстве которых приводятся лишь доказательства наличия абзимной активности иммуноглобулинов при той или иной патологии [9,10,11,12]. Необходимо отметить, что до сих пор отсутствует единовременная комплексная оценка различных видов каталитической активности ИГ (протеолитической, оксидоредуктазной, нуклеазной) при типичных бактериальных инфекционных процессах, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями, а также внутриклеточными патогенами. Кроме того, до сих пор не проводился анализ суммарной абзимной активности сыворотки.

Исходя из этого, целью нашей работы стала оценка оксидоредуктазной и гидролитической активности иммуноглобулинов у больных бактериальными инфекциями различного происхождения.

Методы

В качестве клинического материала были использованы сыворотки крови и иммуноглобулины класса G, выделенные от больных бактериальными инфекциями и здоровых лиц.

Все обследованные были разделены на 4 группы; первую (I) составили пациенты с сальмонеллезами (n=40), вторую (II) – больные шигеллезами (n=14), третью (III) – больные бактериальными гнойными инфекциями (n=46), четвертую (IV) – больные хламидийной инфекцией (n=36). Контрольная группа практически здоровых лиц (V) была представлена 35 донорами Витебской областной станции переливания крови. Поло-возрастной состав групп, а также вид выделенных микроорганизмов представлены в таблице 1.

Группа больных сальмонеллезом в зависимости от этиологического агента была разделена на четыре подгруппы: в первой заболевание было вызвано *S. enterica serovar typhi* (n=6), во второй – *S. enterica serovar enteritidis* (n=22), в третьей – *S. enterica serovar typhimurium* (n=5), в четвертой – другими видами сальмонелл (*S. enterica var. virhow*, *S. enterica serovar isangii*, *S. enterica serovar derby*, *S. enterica serovar eschweiler*, *S. enterica serovar glostrup*, *S. enterica serovar brandenburg*, n=7).

В группе больных хирургической инфекцией в зависимости от клинического диагноза были выделены три подгруппы. В первую вошли пациенты с острой местной гнойной инфекцией (абсцесс, нагноение ран) в количестве 20 человек. Вторую подгруппу составили больные хроническим остеомиелитом (n=16). В третью подгруппу вошли пациенты с распространенными гнойными заболеваниями (сепсис, бактериальный менингит, гнойная инфекция органов брюшной полости и забрюшинного пространства), всего 10 человек.

Выделение иммуноглобулинов из сыворотки осуществлялось методом аффинной хроматографии на агарозе, коньюгированной с протеином А золотистого стафилококка, после предварительного осаждения сыворотки 0,75% раствором риванола. До проведения анализов образцы иммуноглобулинов замораживали с последующим хранением при -20°С. Перед постановкой реакции концентрацию белка в пробах доводили до 1 мг/мл 0,15 М раствором хлорида натрия [14].

Контроль чистоты IgG проводили с помощью электрофореза в 12,5% полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия в восстанавливающих и невосстанавливающих условиях, с окраской Кумасси R250 или нитратом серебра [15]. Результаты электрофореза подтвердили чистоту выделенных образцов IgG.

Определение каталазной и супероксиддисмутазной (СОД) активности ИГ проводили по модифицированным нами методикам на планшетном колориметре «Мультискан АИФ/М340» [16]. Полученные результаты выражали в единицах активности (ЕД), эквивалентных проценту уменьшения оптической плотности опытных проб в сравнении с контролем.

Таблица 1

Поло-возрастной состав обследованных

Группы больных	n	Пол		Возраст, годы	Выделенные микроорганизмы
		Муж.	Жен.		
I. Острые кишечные инфекции					
Брюшной тиф	6	5	1	44,0±6,3	S. enterica serovar typhi
Сальмонеллез	34	20	14	35,3±2,8	S. enterica serovar enteritidis, S. enterica serovar typhimurium, S. enterica serovar virhow, S. enterica serovar isangii, S. enterica serovar derby, S. enterica serovar eschweiler, S. enterica serovar glostrup, S. enterica serovar brandenburg
Шигеллез	14	3	11	32,9±5,6	S. flexneri (n=10), S. sonnei (n=4)
II. Гнойная бактериальная инфекция					
Местная инфекция	20	9	11	51,0±3,8	S. aureus (n=15), A. baumannii (n=4), P. aeruginosa (n=3), Proteus spp (n=1)
Хронический остеомиелит	16	11	5	54,4±3,7	S. aureus (n=11), E. coli (n=3), P. aeruginosa (n=2), K. pneumoniae (n=2), A. baumannii (n=1)
Распространенная инфекция	10	3	7	52,4±4,4	S. aureus (n=3), S. pneumoniae(n=3), P. aeruginosa (n=2), E. coli (n=1)
III. Хламидийная инфекция	36	32	4	28,9±2,0	
IV. Контрольная группа	35	21	14	36,1±1,4	

Для определения ДНКазной активности IgG крови в качестве субстрата использовали ДНК тимуса телят («Sigma»). Данный вид активности определяли по уменьшению комплексообразования гидролизованной ДНК с хромогеном риванолом [17]. Активность выражалась в баллах от 0 (отсутствие активности) до 5 баллов (полный распад комплекса), отражающих степень гидролиза ДНК.

Для определения БАПНА-амидазной активности IgG использовали разработанную нами ВЭЖХ методику [14]. Результаты выражались в пмоль/мин на 1 мг IgG пропорционально увеличению среднего значения отклика детектора хроматографа (площадь пика продукта реакции п-нитроанилина на хроматограмме) при анализе опытных и контрольных проб.

Так как распределение внутри исследуемых групп отличалось от нормального, признак характеризовали через его медиану и размах. Достоверность значений каталитической активности рассчитывалась по методу Манна-Уитни, корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Статистическая обработка полученных результатов осуществля-

лась при помощи пакетов прикладных компьютерных программ.

Результаты и обсуждение

Уровни каталитической активности IgG у больных бактериальными инфекциями.

Супероксиддисмутазная активность ИГ была зарегистрирована как у больных, так и у здоровых лиц, что подтверждает имеющиеся в литературе данные [1]. Тем не менее, результаты оценки супероксиддисмутазной активности свидетельствуют об определенных различиях ее уровней в разных группах больных (таблица 2).

Так, несколько более высокий, чем у здоровых лиц, уровень абзимов со свойствами супероксиддисмутазы наблюдался при брюшном тифе (p=0,06). Достоверно превышала донорскую активность ИГ при относительно редких сальмонеллезных инфекциях, вызванных *S. enterica serovar virhow*, *S. enterica serovar isangii*, *S. enterica serovar derby*, *S. enterica serovar eschweiler*, *S. enterica serovar glostrup*, *S. enterica serovar brandenburg* (p<0,035). В свою очередь, активность при наличии более типичных возбудителей (*S. enterica serovar enteritidis*, *S. enterica serovar typhimurium*) не отличалась от показателей здоровых лиц.

Уровень удельной супероксиддисмутазной активности при шигеллезах не превышал активность группы доноров, достоверно убывал по сравнению с сальмонеллезом (p<0,01), хирургической (p<0,001) и хламидийной инфекцией (p<0,03). Последняя, в свою очередь, также не превышала активность в группе доноров.

Удельная супероксиддисмутазная активность у больных с гнойной бактериальной инфекцией была достоверно выше контрольной как в целом (p<0,004), так и отдельно у больных местной хирургической инфекцией (p<0,0016) и хроническим остеомиелитом (p<0,006). Активность ИГ в этих двух группах также достоверно превышала уровень СОД абзимов при распространенной гнойной бактериальной инфекции (p<0,016 и p<0,02 соответственно).

Таблица 2

Супероксиддисмутазная активность поликлональных IgG при бактериальных инфекциях

Группы обследованных	Супероксиддисмутазная активность, ЕД, med (min; max)	Уровень значимости, p
I: сальмонеллезы (n=40)	36,12 (10,43;126,73)	PI-V<0,05 PI-II<0,01
1) S. enterica serovar typhi (n=6) 2) S. enterica serovar enteritidis (n=22) 3) S. enterica serovar typhimurium (n=5) 4) Другие виды сальмонелл (n=7)	34,37 (30,25; 53,30) 35,55 (10,43; 126,73) 37,80 (26,39; 77,68) 45,36 (29,55; 52,83)	P1-V=0,06 P4-V<0,035
II: шигеллезы (n=14)	26,88 (1,74; 81,69)	
5) S. flexneri (n=10) 6) S. sonnei (n=4)	25,81 (1,74; 81,69) 28,60 (24,16; 41,06)	
III: гнойная бактериальная инфекция (n=46)	38,68 (11,49; 114,28)	PIII-V<0,004 PIII-II<0,001
7) Местная инфекция (n=20) 8) Хроническая инфекция (n=16) 9) Распространенная инфекция (n=10)	43,61 (19,89; 82,77) 45,14 (16,45; 82,64) 25,92 (11,49; 114,28)	P7-V<0,0016 P7-9<0,016 P8-V<0,006 P8-9<0,02
IV: хламидийная инфекция (n=36)	36,02 (12,79; 50,46)	PIV-II<0,03
V: доноры (n=35)	29,72 (0; 60,67)	

Уровень удельной каталазной активности во всех клинических группах больных был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц (таблица 3).

При анализе уровней каталазной абзимной активности наибольшая достоверность различий с донорами зафиксирована для гнойной бактериальной инфекции (p<0,001). Кроме того, удельная активность в данной группе была выше, чем у больных шигеллезом (p<0,04) и хламидийной инфекцией (p<0,001).

При анализе характера гнойных заболеваний каталазная активность была достоверно выше контрольной во всех выделенных нозологических подгруппах: у больных с местными и распространенными гнойными инфекциями, а также хроническим остеомиелитом (p<0,001).

Удельная каталазная активность ИГ у больных сальмонеллезом также превышала аналогичный показатель доноров (p<0,001) и больных с хламидийной инфекцией (p<0,001). При оценке каталазной активности у больных сальмонеллезом установлено, что во всех четырех этиологических подгруппах она была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц (p<0,02). При этом наибольший показатель активности был зарегистрирован у больных брюшным тифом, но достоверные отличия он демонстрировал только по сравнению с сальмонеллезом, вызванным *S. enterica serovar enteritidis* (p<0,04).

Удельная каталазная активность ИГ при шигеллезах демонстрировала повышенный уровень при выделении в качестве этиологического агента *S. flexneri*. Активность при данной патологии была достоверно выше, чем у здоровых лиц (p<0,001) и больных шигеллезом Зонне (p<0,03). В свою очередь, при наличии *S. sonnei* абзимная активность не отличалась от контрольной группы.

Как указано выше, каталазная абзимная активность в группе больных хламидийной инфекцией достоверно превышала активность ИГ у здоровых лиц (p<0,037). При этом удельная активность была меньше, чем в остальных клинических группах.

Наиболее вероятно, что разнообразная окислительно-восстановительная активность является нормальным свойством IgG, и такие антитела активируются при проникновении высокоинвазивного возбудителя в организм. Это подтверждается более высоким уровнем каталазной активности при брюшном тифе, а также шигеллезе Флекснера (более тяжелым вариантом в сравнении с шигеллезом Зонне).

Таблица 3

Каталазная активность поликлональных IgG при бактериальных инфекциях

Группы обследованных	Каталазная активность, ЕД, med (min; max)	Уровень значимости, p
I: сальмонеллезы (n=40)	8,27 (0; 34,79)	PI-IV,V<0,001
1) S. enterica serovar typhi (n=6) 2) S. enterica serovar enteritidis (n=22) 3) S. enterica serovar typhimurium (n=5) 4) Другие виды сальмонелл (n=7)	17,00 (1,76; 34,79) 7,48 (0; 21,19) 7,99 (2,66; 31,41) 10,05 (0,20; 20,63)	P1,2,3,4-V<0,02 P1-2<0,04
II: шигеллезы (n=14)	6,21 (1,23; 44,81)	
5) S. flexneri (n=10) 6) S. sonnei (n=4)	7,3 (3,69; 44,81) 2,68 (1,23; 6,70)	P5-V<0,001 P5-6<0,03
III: гнойная бактериальная инфекция (n=46)	9,72 (0; 45,11)	PIII-IV,V<0,001 PIII-II<0,04
7) Местная инфекция (n=20) 8) Хроническая инфекция (n=16) 9) Распространенная инфекция (n=10)	11,32 (1,92; 35,12) 9,34 (4,96; 45,11) 7,74 (1,76; 32,73)	P7,8,9-V<0,001
IV: хламидийная инфекция (n=36)	4,24 (0; 9,30)	PIV-V<0,037
V: доноры (n=35)	3,41 (0; 15,12)	

Таблица 4

Амидазная активность поликлональных IgG при бактериальных инфекциях

Группы обследованных	Амидазная активность, пмоль/мин на 1 мг IgG, med (min; max)	Уровень значимости, p
I: сальмонеллезы (n=40)	16,58 (0; 593,79)	PI-V<0,001
1) S. enterica serovar typhi (n=6) 2) S. enterica serovar enteritidis (n=22) 3) S. enterica serovar typhimurium (n=5) 4) Другие виды сальмонелл (n=7)	0,29 (0; 2,18) 18,43 (0; 127,31) 19,68 (5,85; 593,79) 35,83 (0,39; 183,19)	P2,3,4-V<0,001 P2,3,4-1<0,008
II: шигеллезы (n=14)	29,30 (0,98; 148,25)	PII-V<0,001
5) S. flexneri (n=10) 6) S. sonnei (n=4)	29,30 (0,98; 148,25) 30,13 (1,18; 184,88)	P5,6-V<0,01
III: гнойная бактериальная инфекция (n=46)	6,53 (0,11; 76,42)	PIII-V<0,001
7) Местная инфекция (n=20) 8) Хроническая инфекция (n=16) 9) Распространенная инфекция (n=10)	9,61 (1,16; 76,42) 7,74 (0,25; 75,03) 2,05 (0,11; 7,37)	P7,8-V<0,001 P9-V<0,007 P7,8-9<0,02
IV: хламидийная инфекция (n=36)	5,08 (0,14; 116,72)	PIV-V<0,001
V: доноры (n=35)	0 (0; 14,42)	

Повышенный уровень оксидоредуктазной активности ИГ при местной хирургической инфекции может свидетельствовать о благоприятном влиянии таких абзимов на протекание гнойно-воспалительных заболеваний.

Уровень удельной амидазной активности ИГ во всех клинических группах больных был достоверно выше (p<0,001), чем в группе доноров (таблица 4).

Полученные результаты показали, что во всех подгруппах больных сальмонеллезными энтеритами амидазная абзимная активность достоверно (p<0,001) отличается от таковой в группе доноров.

Напротив, уровень амидазной активности при брюшном тифе не превышал абзимную активность в группе доноров и был достоверно ниже, чем при наличии всех остальных видов сальмонелл (p<0,008).

Амидазная активность ИГ как при шигеллезе Флекснера (p<0,001), так и при шигеллезе Зонне (p<0,01) достоверно превышала активность ИГ у здоровых лиц.

У больных гнойной бактериальной инфекцией уровни удельной амидазной активности ИГ были несколько ниже, чем при кишечных инфекциях, но достоверных различий с ними не демонстрировали.

При проведении сравнительного анализа уровней амидазной активности у больных гнойной бактериальной инфекцией в зависимости от характера заболевания было установлено, что при каждой патологии активность ИГ достоверно превышала донорскую. Наиболее высокие значения активности зафиксированы в образцах ИГ больных местной гнойной инфекцией (p<0,001) и хроническим остеомиелитом (p<0,001). Амидазная активность у больных с гнойно-септическими процессами также превышала уровень активности контрольной группы (p<0,007); однако демонстрировала значительное достоверное снижение по сравнению с острой местной (p<0,001) и хронической (p<0,02) патологией.

Невысокий уровень удельной амидазной активности ИГ был отмечен при хламидийной инфекции. Тем не менее, он был достоверно выше, чем в группе доноров (p<0,001), а при межгрупповом сравнении достоверно уступал только активности ИГ у больных шигеллезами (p<0,01).

Полученные результаты свидетельствуют, что протеолитическая абзимная активность имеет явный индуктивный характер и, возможно, выполняет защитную функцию при кишечных инфекциях. У здоровых лиц уровень таких ИГ незначителен; тем не менее, он резко нарастает при шигеллезах и сальмонеллезах (но не при брюшном тифе).

ДНКазная активность у большинства здоровых лиц, а также больных кишечными инфекциями не была зарегистрирована. У больных хламидийной инфекцией ДНКазная активность была выше, чем у доноров ($p<0,001$).

Наивысший средний уровень активности наблюдался в группе больных гнойной бактериальной инфекцией, он достоверно отличался от активности здоровых лиц ($p<0,001$). При анализе характера заболевания у 50,0% больных местной гнойной инфекцией нуклеазная абзимная активность отсутствовала, в большей части положительных проб (40,0%) была низкой, лишь у 10,0% больных – высокой. При распространенной инфекции отрицательный результат показали 40,0% проб, у оставшихся 60,0% активность ИГ не превышала 1-2 балла. Наибольший процент (12,4%) высокоактивных проб был достигнут у больных хроническим остеомиелитом, низкая ДНКазная активность ИГ в этой группе составила 43,8% от всех проб, отсутствие активности – также 43,8%.

Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что нуклеазная абзимная активность в большинстве случаев не характерна для острых бактериальных инфекций. Вероятно, исключение могут составлять длительно протекающие инфекционные заболевания со склонностью к хронизации, свидетельствующей о преодолении механизмов иммунной защиты. Косвенно об этом свидетельствуют и наши данные о повышении ДНКазной активности ИГ при хронической хирургической и хламидийной инфекции.

Взаимосвязи между абзимной активностью и особенностями кишечных инфекций.

Была изучена взаимосвязь активности с поло-возрастными данными пациентов, видом микроорганизма, вызвавшего инфекционный процесс, с длительностью и тяжестью заболевания, характером лихорадочного и диарейного синдромов, показателями общего и биохимического анализа крови, наличием сопутствующей патологии.

Наиболее выраженные корреляционные связи с особенностями патологического процесса были обнаружены при оценке протеолитической абзимной активности.

В первую очередь следует отметить наличие взаимосвязи амидазной активности ИГ с выделением от больного *S. enterica serovar typhi*. При анализе корреляционных параметров протеолитическая активность ИГ подтверждала достоверно более низкий уровень у больных брюшным тифом ($r=0,54$, $n=40$, $p<0,001$). Амидазная активность ИГ во всей группе больных сальмонеллезами демонстрировала отрицательную корреляцию с продолжительностью заболевания ($r=-0,39$, $n=40$, $p=0,01$), что также можно объяснить низким уровнем протеолитических абзимов при длительно протекающем брюшном тифе и повышенным – при более легких сальмонеллезах другой этиологии.

В свою очередь, каталазная активность ИГ была выше у больных брюшным тифом ($r=0,33$, $n=40$, $p=0,03$) и положительно коррелировала с длительностью заболевания ($r=0,27$, $n=40$, $p=0,09$). Данный вид активности также прямо коррелировал с продолжительностью диарейного синдрома ($r=0,32$, $n=39$, $p=0,045$). При оценке корреляции каталазной активности с показателями лабораторных анализов наблюдалась прямая связь с уровнем лейкоцитов крови ($r=0,36$, $n=38$, $p=0,06$).

В группе больных шигеллезами также были обнаружены корреляционные связи между абзимной активностью и этиологическим агентом. Так, увеличенный уровень каталазной активности обнаружен у больных шигеллезом Флекснера ($r=0,63$, $n=14$, $p=0,02$).

Корреляционный анализ между абзимной активностью и лабораторными анализами при шигеллезах выявил некоторые дополнительные зависимости, сходные с обнаруженными ранее. Как и при сальмонеллезах, СОД активность не коррелировала с видом

возбудителя инфекционного процесса, но была прямо связана с уровнем палочкоядерных лейкоцитов (r=0,42, n=14, p=0,12), являющихся маркером острого воспаления. Протеолитическая активность при шигеллезе также была связана с показателями состояния иммунной системы: наблюдалась позитивная корреляция с уровнем лимфоцитов (r=0,51; n=14; p=0,06).

Анализируя результаты, полученные при оценке абзимов у больных кишечными инфекциями, можно заключить, что абзимная активность антител представляет собой закономерный компонент иммунного ответа, изменяющийся при развитии острого бактериального воспаления.

При острых кишечных инфекциях происходит интенсивная стимуляция иммунной системы компонентами грамотрицательных бактерий (ЛПС клеточной стенки, флагеллином, бактериальными токсинами и др.), что сопровождается массивным выбросом цитокинов. Это приводит к поликлональной стимуляции лимфоидных клонов, включая клетки, продуцирующие абзимы. Данное положение дополнительно подтверждается взаимосвязью повышенной абзимной активности с количеством лимфоцитов. В свою очередь, нарастание оксидоредуктазной активности ИГ способствует более эффективной элиминации возбудителей.

Корреляционные связи амидазной активности с развитием бактериальных инфекций в очередной раз подтверждают ее индуктивный характер. Обнаруженная отрицательная корреляция данного вида активности с длительностью инфекции также косвенно свидетельствует в пользу защитного действия протеолитических ИГ.

Невысокая протеолитическая активность абзимов при брюшном тифе может быть обусловлена неэффективной их индукцией при данном заболевании или наличием механизмов, подавляющих образование таких ИГ. В определенной степени от этого может зависеть более тяжелое и длительное течение брюшного тифа в сравнении с другими сальмонеллезами.

Взаимосвязи между абзимной активностью и особенностями хламидийной инфекции.

Корреляционный анализ абзимной активности ИГ в группе больных с хламидийной инфекцией проводился с учетом пола и возраста пациентов, хронизации заболевания, случаев заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), в анамнезе, обнаружением наряду с хламидиями других возбудителей ИППП, показателей лабораторных исследований, в том числе локального воспаления, наличия ревматологических симптомов.

Разделение по анамнестическим данным затруднялось из-за отсутствия предоставленной больными точной информации о сроках заражения и вероятности повторного процесса. Лабораторные анализы практически у всех пациентов группы были без особенностей. В некоторых случаях признаки воспалительного процесса обнаруживались в мазках из уретры у мужчин и шейки матки у женщин.

Данные факты поясняют отсутствие какой-либо взаимосвязи абзимной активности с характером процесса (острый или хронический, первичный или повторный) и показателями иммунного статуса. Наличие в очаге поражения других патогенных микроорганизмов тоже не влияло на генерацию каталитических ИГ.

Тем не менее, СОД активность проявляла средней силы обратную корреляцию с количеством лейкоцитов в препаратах из очага поражения (r=-0,46, n=36, p=0,006). Это косвенно указывает, что снижение возможного протективного действия оксидоредуктаз провоцировало обострение местного воспалительного процесса. В меньшей степени была отрицательно взаимосвязана с данным показателем и каталазная активность (r=-0,34, n=36, p=0,04). Это может свидетельствовать об отсроченном характере возникновения абзимов с окислительно-восстановительной активностью и связи каталитической активности с хронизацией процесса.

Амидазная активность ИГ не проявляла взаимосвязи с какими-либо проявлениями хламидиоза. Данный факт, а также ее низкий уровень по сравнению с другими заболеваниями, могут указывать на отсутствие значимой роли протеолитических абзимов в защите от внутриклеточной инфекции.

Уровни ДНК-абзимов у всех пациентов были невысокими. Тем не менее, ДНКазная активность ИГ подтвердила свою связь с аутоиммунными процессами. Она была обнаружена у обоих больных хламидиозом, сопровождавшимся реактивным артритом.

Взаимосвязи между абзимной активностью и особенностями гнойных бактериальных инфекций.

При корреляционном анализе были учтены такие признаки, как вид выделенного из гнойного очага возбудителя, нозологическая форма заболевания, пол и возраст пациентов, длительность госпитализации, показатели инструментальных и лабораторных исследований.

Амидазная активность ИГ демонстрировала достоверную взаимосвязь с распространенностью гнойного процесса: при распространенной бактериальной инфекции с системными проявлениями она заметно снижалась ($r=-0,51$, $n=46$, $p<0,001$). Напротив, при острой местной хирургической инфекции уровень протеолитической активности ИГ возрастал ($r=0,42$, $n=46$, $p=0,004$). Отсутствие генерализации процесса, более легкое течение и благополучный исход заболеваний, возможно, в определенной степени были связаны с защитной функцией протеолитических абзимов. При хроническом остеомиелите видимой взаимосвязи заболевания с абзимами-протеазами не наблюдалось.

При анализе окислительно-восстановительной активности были получены следующие результаты. СОД активность ИГ отрицательно коррелировала с генерализацией инфекционного процесса ($r=-0,39$, $n=46$, $p=0,009$), что подтверждает предыдущие данные по уровням абзимной активности в разных нозологических подгруппах. Слабую положительную взаимосвязь данный вид активности проявлял с уровнем лимфоцитов крови ($r=0,28$, $n=46$, $p=0,05$).

ДНКазная активность ИГ, зарегистрированная лишь у части больных, не проявляла взаимосвязи с тяжестью и характером инфекционного процесса. Однако она достоверно возрастала при выделении из гнойного очага двух разных видов микроорганизмов ($r=0,43$, $n=56$, $p=0,001$).

Заключение

1. Протеолитическая активность иммуноглобулинов возрастает при развитии острых бактериальных инфекций, особенно вызванных грамотрицательной микрофлорой, и, скорее всего, имеет защитную функцию, препятствуя распространению инфекционного процесса и развитию тяжелых осложнений.

2. Окислительно-восстановительная активность в той или иной степени свойственна иммуноглобулинам здоровых лиц, при инфекционной патологии она возрастает вместе с нарастанием уровня иммуноглобулинов и может способствовать более эффективной элиминации возбудителя.

3. ДНКазная активность иммуноглобулинов не проявляет связи с развитием бактериальных инфекционных процессов, однако, согласно полученным нами, а также литературным данным [3], может быть маркером аутоиммунных осложнений.

Литература

1. Петяев, И.М. Ферментативные свойства антител и клеточных рецепторов / И.М. Петяев, А.Я. Кульберг // Иммунология. – 1988. – № 5. – С. 12-14.
2. Antibody catalysis of the oxidation of water / P. Wentworth [et al.] // Science. – 2001. – № 293. – P. 1806-1811.
3. Генералов, И.И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И.И. Генералов. – Витебск: Издательство ВГМУ; 2000. – 152 с.
4. Новиков, Д.К. Основы иммунологии / Д.К. Новиков, И.И. Генералов, Н.В. Железняк. – Витебск, 2007. – 160 с.
5. ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из крови больных различными формами вирусного гепатита / А.Г. Барановский [и др.] // Биохимия. – 1997. – № 12. – С. 1590-1599.
6. Ферментативная активность препаратов IgG при вирусных гепатитах / И.В. Жильцов [и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1998. – № 4. – С. 73-77.
7. Natural catalytic immunity is not restricted to autoantigenic substrates: identification of a human immunodeficiency virus gp120-cleaving antibody light chain / S. Paul [et al.] // Appl Biochem Biotechnol. – 2000. – Vol. 83, № (1–3). – P. 71-82.
8. Протеолитическая активность IgG антител из крови больных синдромом приобретенного иммунодефицита человека / Е.С. Одинцова [и др.] // ШАГИ профессионал. – 2006. – № 2. – С. 62-72.

9. Окулич, В.К. Роль факторов агрессии и инвазии микроорганизмов в формировании ферментативной активности IgG, выделенных от больных с хирургической инфекцией / В.К. Окулич, С.А. Сенькович, А.Н. Косинец // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 2. – С. 97-103.
10. Оценка уреазного теста для диагностики Helicobacter pylori в слизистой рта и желудка / М.Р. Конорев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. – № 12(5). – С. 29.
11. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – № 102(11). – P. 4109-4113.
12. Brown, E.L. Catalytic antibodies to Staphylococcus aureus / E.L. Brown // The Journal of Immunology. – 2007. – № 178. – P. 41-43.
13. Моисеева, А.М. Определение БАПНА-амидазной активности IgG методом ВЭЖХ / А.М. Моисеева, И.И. Генералов, Д.В. Моисеев // Вестник ВГМУ. – 2007. – № 1. – С. 13-18.
14. Остерман, Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез и ультрацентрифугирование (практическое пособие) / Л.А. Остерман // М.; 1981. – 286 с.
15. Методические подходы к определению окислительно-восстановительной активности антител / И.И. Генералов [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2005. – № 3. – С. 14-19.
16. Пат.1066 РБ, MCI C12Q 1/34, C12N 9/22. Способ определения ДНКазной активности. / Конорев М.Р., Азаренок К.С., Генералов И.И., Голубева А.Г. (РБ). N 243 A; 06.04.93.; опубл. 14.08.96.
17. Каталитическая активность иммуноглобулинов класса G у больных острыми кишечными инфекциями / А.М. Моисеева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 63-69.

Поступила 05.05.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© ЗУЕВА О.С., ЗУЕВ Н.Н., 2009

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ СХЕМЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ (ВИФЕРОН, ЛИКОПИД) У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

ЗУЕВА О.С.*, ЗУЕВ Н.Н.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра педиатрии ФПК и ПК,*
*кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии и урологии***

Резюме. В ходе нашей работы обследовано 93 ребенка грудного возраста с острой пневмонией. При оценке иммунного статуса было выявлено снижение показателей $CD3^+$Т-общих, $CD4^+$Т-хелперов, $CD22^+$-, $CD25^+$-лимфоцитов, ИРИ, уровня IgA в сыворотке крови, повышение $CD8^+$Т-супрессоров ($p<0,05$). После проведенного лечения нормализации измененных показателей иммунитета к моменту выздоровления не было обнаружено. Всех пациентов мы разделили на две группы: первая группа получала стандартную схему лечения и реабилитации, группе детей с острой пневмонией с целью иммуномодуляции назначалась комплексная схема: в острый период заболевания – виферон, после выздоровления – ликопид в амбулаторных условиях. В опытной группе мы получили повышение показателей общего иммунитета и достижение нормативных значений; снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями в течение первого года после перенесенной пневмонии. В контрольной группе показатели иммунитета оставались на достаточно низком уровне ($p<0,05$), частота случаев острой респираторной инфекции была высокой.

Ключевые слова: *пневмония, ликопид, виферон, иммунная система, дети.*

Abstract. During our research we investigated 93 newborns and babies with acute pneumonia. While estimating the patients' immune status the reduction of indices of $CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD22^+$-, $CD25^+$-lymphocytes, the level of IgA in blood serum and the increase in the level of $CD8^+$- lymphocytes ($p<0,05$) were revealed. After the given treatment the normalization of changed indices of immunity by the moment of recovery was not observed. All children were divided into two groups: the first group got the traditional treatment and rehabilitation and the research group for the purpose of immunomodulation was administered the complex scheme: viferon in the acute period of pneumonia and licopid under the conditions of an out-patient department. In the research group the indices of general immunity increased and became normal ($p<0,05$), and acute respiratory viral infections morbidity decreased during the 1st year after pneumonia. In the control group the indices of immunity remained at a rather low level, there were many cases of ARVI.

Пневмония – одно из самых распространенных и тревожных по характеру течения заболеваний, особенно у детей грудного возраста. По данным литературы, в развитых странах мира пневмонию диагностируют приблизительно в 30-40 случаях на 1000 детей первого года жизни, в развивающихся странах – в 100-200 на 1000 детей того же возраста, в странах СНГ – в 4-17 случаях на 1000 детей в возрасте от 1 месяца до 1,5 лет. Основная часть смертей от данной патологии приходится на грудной возраст (у детей до года летальность при внебольничной пневмонии равна 5-10%). Недавно проведенные исследования показали, что даже при благоприятном исходе пневмония, перенесенная в

Адрес для корреспонденции: *210038, г.Витебск, ул. П. Бровки, 3-2-102, д.тел. 260-252, моб. 80293064909. – Зуева О.С.*

периоде новорожденности и первые месяцы жизни, может проявляться персистирующей легочной дисфункцией, служить основой для формирования хронической легочной патологии в дальнейшем [1].

На возникновение пневмонии у детей влияет множество факторов со стороны как микроорганизма, так и макроорганизма. Со стороны микроорганизма – это агрессивность факторов вирулентности. В противовес микробной вирулентности находится комплекс защитных факторов макроорганизма. К ним относятся механические, аэродинамические, антиадгезивные, рецепторозависимые и иммунные свойства, которые определяют индивидуальную восприимчивость организма к инфекции. Несмотря на относительную незрелость иммунной системы, здоровый ребенок способен противостоять инфекциям. Однако в настоящее время практически у каждого новорожденного и ребенка грудного возраста, заболевшего острой пневмонией, имеется не один, а чаще несколько факторов, способствующих возникновению нарушений иммунной системы (ранее перенесенные острые и персистирующие вирусные и бактериальные инфекции; аллергические заболевания, белково-энергетическая недостаточность и т.д.) [2,3]. Расстройства иммунного статуса организма и связанные с ними изменения взаимоотношений микро- и макроорганизма создают условия для длительного персистирования и латентного течения ряда бактериальных и вирусных инфекций.

Становится очевидным, что справиться с ростом не только числа пневмоний, но и инфекционной заболеваемости в целом только лишь с помощью антибактериальной терапии уже практически невозможно. В настоящее время все явственней вырисовывается ситуация, свидетельствующая об уходе инфекционных агентов из-под контроля антибиотиков. Кроме того, широкое применение антибактериальных препаратов само по себе способно вызывать дисфункцию со стороны иммунной системы в виде иммунодепрессии или иммуностимуляции, что в свою очередь создает предпосылки для атипичного течения и длительного существования и персистирования в организме слабоактивных популяций антигенов, усугубляя тем самым иммунодепрессию и способствуя проникновению в организм новых возбудителей той же специфичности [5, 6].

Для предупреждения подобной ситуации, для ускорения инволюции патогенных и стимуляции репаративных процессов в бронхолегочной системе, а, следовательно, для получения оптимального клинического эффекта в лечении больных с острой пневмонией необходима адекватность взаимодействия иммуномодуляторов, антибактериальных и противовоспалительных препаратов.

Целью исследования явилась разработка и апробация схемы иммуномодулирующей терапии у детей грудного возраста с острой пневмонией с учетом клинико-иммунологических особенностей течения данной патологии у пациентов указанной возрастной группы.

Методы

При выполнении работы нами была сформирована группа исследования, в которую вошли 93 ребенка с острой очаговой и очагово-сливной пневмонией в возрасте от 10 дней жизни до 6 месяцев. Превалирующими среди заболевших были дети в возрастной группе с месяца до трех (44 ребенка). При анализе клинической картины заболевания выявлено, что у 34% пациентов начало болезни было острым, максимальная выраженность тяжести состояния отмечалась в течение 4 суток с момента появления жалоб, что требовало госпитализации пациентов в стационар в ранние сроки. В 66% случаев начальный период пневмонии характеризовался преобладанием симптомов ОРВИ, и полностью отсутствовали клинические проявления специфичные для пневмонии, которые появлялись позднее, что оттягивало сроки поступления таких детей в стационар, и госпитализация происходила, как правило, спустя 5-7 дней от начала заболевания. У 96% обследованных детей в клинической картине заболевания имели место синдром дыхательной недостаточности и катаральных явлений, синдром общей интоксикации. Контрольную группу состави-

ли 20 условно-здоровых детей, сопоставимых по возрасту, поступивших в хирургическое отделение ВДОКБ для плановых оперативных вмешательств по поводу паховых грыж.

Характерной особенностью группы исследования был неблагополучный преморбидный фон у большинства пациентов. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза матерей опытной группы выявил у них высокую частоту встречаемости хронической урогенитальной патологии (носительство хламидийной инфекции в 12% случаев, вируса простого герпеса в 5%, у 9% женщин имел место хронический пиелонефрит с обострениями во время беременности). У 67% матерей отмечалось отягощенное течение настоящей беременности (гестоз второй половины беременности, угроза прерывания, синдром задержки внутриутробного развития плода на фоне хронической гипоксии и фето-плацентарной недостаточности). В 24% случаев беременность протекала на фоне хронической соматической патологии (гипохромной анемии, нарушений функции щитовидной железы, аллергических заболеваний). 7% женщин во время беременности перенесли острую респираторную инфекцию, из них 2% были госпитализированы в терапевтический стационар по поводу острой пневмонии. Более 7% были из группы социально неблагополучных.

Оценка характера питания в группе с пневмонией показала, что на момент заболевания на естественном вскармливании находилось лишь 30% пациентов, 5% детей получали смешанное питание, 65% больных вскармливались смесями, из них 26 детей получали искусственное вскармливание с момента рождения.

У 12% детей исследуемой группы в анамнезе были указания на ранее перенесенные ОРВИ, в виде ринита и/или фарингита, в 6% случаев дети лечились амбулаторно по поводу острых бронхитов, 5% детей в возрасте до 2 месяцев перенесли острую пневмонию. Более чем у 50% детей были выявлены нарушения минерального и белкового обмена; в 14% случаев отмечались ярко выраженные признаки кандидоза кожи и слизистых оболочек полости рта. Аллергические проявления с первых месяцев жизни отмечались у 22% больных.

Всем пациентам были проведены общеклинические, общелабораторные, инструментальные методы исследования, оценка иммунного статуса в динамике лечения. Иммунологическое исследование включало: определение субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител к $CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD8^+$-, $CD22^+$-, $CD25^+$-рецепторам лимфоцитов, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание С-реактивного протеина (СРБ), концентрации IgG, IgM, IgA в сыворотке крови по Манчини.

Результаты и обсуждение

В ходе оценки иммунологических показателей у детей опытной группы в острый период заболевания (статистически достоверные отличия между изучаемыми показателями у новорожденных и детей первых шести месяцев отсутствовали) мы установили достоверное снижение по сравнению с контрольной группой относительных и абсолютных показателей $CD3^+$Т-общих и $CD4^+$Т-хелперов, которые составили 40,6±1,66% (2,5±0,12x10^9/л) и 20,3±3,3% (1,35±0,17x10^9/л) соответственно ($p<0,05$). Уровень $CD8^+$-лимфоцитов был повышен ($p<0,05$), причем это касалось как относительного, так и абсолютного значения – 15,6±0,63% (0,9±0,2x10^9/л). Относительный показатель $CD25^+$-лимфоцитов был недостоверно увеличен, абсолютное значение соответствовало норме. Иммунорегуляторный индекс был ниже, чем у здоровых детей (1,3±0,2, $p<0,05$). Количество $CD22^+$-лимфоцитов было достоверно снижено по сравнению с контролем: уровень В-клеток уменьшился практически вдвое – 9,3±1,2% (0,54±0,22x10^9/л), $p<0,05$, при норме 19,8±1,3% (1,15±0,24x10^9/л). Выявлено снижение сывороточного иммуноглобулина А (0,13±0,12 г/л против 0,75±0,2 г/л в контрольной группе, $p<0,05$). Содержание IgM и IgG в сыворотке крови было недостоверно увеличено (1,22±0,3 г/л и 8,9±1,96 г/л соответственно). Выявленные изменения сохраня-

лись у пациентов в течение 2 недель после выздоровления, что позволило нам предположить наличие признаков нарушения иммунного гомеостаза у детей с данной патологией и подтвердить мнение о роли снижения иммунореактивности макроорганизма в патогенезе острой пневмонии.

С учетом полученных результатов при назначении терапии всех пациентов с острой пневмонией мы разделили на две группы (формирование групп было случайным): первая группа (43 ребенка) получала стандартное протокольное лечение указанной патологии, второй группе из 50 человек к общепринятой схеме терапии с учетом комплексного иммуномодулирующего действия (способность снижать уровень циркулирующего «раннего» интерферона, усиливать синтез γ-интерферона, увеличивать количество и функциональную активности Т-клеточного звена и нормализовать показатели гуморального звена иммунитета) назначался виферон по 150000 МЕ два раза в сутки per rectum; при среднетяжелой форме пневмонии курсом на 5 дней; в случае тяжелого течения инфекционно-воспалительного процесса иммуномодуляцию проводили двумя курсами, с перерывом между ними в 5 дней [4]. Как правило, виферон применялся с первых дней поступления детей в инфекционное боксированное отделение. У всех обследованных пациентов отмечалась хорошая клиническая переносимость препарата, отсутствовали какие-либо побочные эффекты и аллергические реакции на введение.

В качестве клинических критериев эффективности применения виферона мы использовали: длительность интоксикации (продолжительность температурной реакции, снижение аппетита, неудовлетворительное самочувствие), катаральных явлений у пациентов (затрудненного дыхания через нос, серозно-слизистых выделений из носа, гиперемии зева, кашля, одышки), длительность перкуторных и аускультативных изменений в легких, сроки разрешения пневмонии по данным клинического обследования и результатам рентгенографии органов грудной клетки. Анализ клинической симптоматики выявил четкий положительный лечебный эффект виферона. Температура тела на фоне приема препарата снижалась в среднем через 48 часов (1,86±0,12 суток, $p<0,05$). У больных, получавших только стандартную терапию, повышение температуры тела сохранялось до 4 дней. Практически вдвое сократилась продолжительность интоксикации – 2,98±0,3 дней в группе с виферoном и 4,6±0,5 суток без иммуномодуляции, $p<0,05$. При виферонотерапии средняя продолжительность кашля составила 5,67±0,6 суток, в группе со стандартным лечением – 6,84±0,26 дней ($p<0,05$); ринита – в среднем трое и четверо суток соответственно. На фоне применения виферона улучшение аускультативной и перкуторной картины в легких (уменьшение количества хрипов при аускультации, вплоть до их исчезновения, отсутствие притупления легочного звука при перкуссии) имело место соответственно на 6,5±0,5 и 5,2±0,3 сутки ($p<0,05$). В группе детей с традиционной схемой лечения отмечалось снижение экссудации в легких, однако хрипы сохранялись до 9 дней. Срок разрешения пневмонии, подтвержденный рентгенологическим исследованием органов грудной клетки и данными динамического наблюдения за пациентами, на фоне виферонотерапии составил 12±0,3 дней, что позволило сократить продолжительность госпитализации пациентов в стационаре. В группе пациентов без иммунокоррекции данный показатель соответствовал 15±0,5 суткам.

Результаты иммунологического исследования обеих групп показали, что после использования виферона, в дополнение к стандартной терапии, в клеточном звене иммунитета регистрировалось статистически достоверное увеличение относительных и абсолютных показателей $CD3^+$-, $CD4^+$-лимфоцитов ($p<0,05$), на фоне снижения относительного содержания $CD8^+$Т-супрессоров. Абсолютный показатель указанных лимфоцитов был недостоверно повышен по сравнению с результатами, полученными в острый период заболевания (1,07±0,22x10^9/л и 0,9±0,2x10^9/л соответственно), однако был достоверно ниже показателя пациентов без виферонотерапии. Увеличился ИРИ (1,8±0,1, $p<0,05$). В гумораль-

ном звене иммунитета после терапии виферoном регистрировалось увеличение относительного и абсолютного содержания $CD22^+$-лимфоцитов ($p<0,05$). Статистически достоверно по сравнению с исходными данными увеличился уровень сывороточного IgA (0,63±0,11 г/л и 0,13±0,12 г/л соответственно, $p<0,05$). На фоне терапии виферoном произошло недостоверное повышение концентрации иммуноглобулинов M и G в сыворотке крови. В группе пациентов без иммунокоррекции относительные значения субпопуляций $CD3^+$-, $CD4^+$-лимфоцитов были недостоверно снижены по сравнению с иммунологическими показателями, полученными в первые дни госпитализации детей. Абсолютное значение $CD3^+$-лимфоцитов улучшилось, однако оно было достоверно ниже показателя детей, которым проводили виферонотерапию ($p<0,05$). Имело место недостоверное повышение абсолютного показателя Т-хелперов, относительного и абсолютного значения $CD8^+$-лимфоцитов по сравнению с данными, полученными в период разгара пневмонии. ИРИ в группе пациентов без иммунокоррекции составил 1,02±0,13. Имело место недостоверное снижение относительного и статистически недостоверное повышение абсолютного значения $CD22^+$-лимфоцитов. Повысился уровень сывороточного иммуноглобулина А в сравнении с уровнем, определяемым в период максимальных клинических проявлений, однако он был ниже показателя детей с виферонотерапией. Недостоверно изменилась концентрация иммуноглобулинов M и G. И, тем не менее, полной нормализации показателей общего иммунитета у пациентов с виферонотерапией по сравнению с контрольной группой нам получить не удалось (таблица 1).

Учитывая полученные данные, мы выделили из группы детей с виферонотерапией 20 пациентов, у которых сохранялись небольшие сдвиги в лейкоцитарной формуле крови, повышение СОЭ в общем анализа кро-

Таблица 1

Сравнительные показатели иммунологического статуса у детей с острой пневмонией после стандартного лечения и при использовании виферона

Показатели иммунного статуса	Единицы измерения	До лечения (n=93)	После стандартной терапии (n=43)	После виферонотерапии (n=50)
		M±m	M±m	M±m
$CD3^+$	%	40,6±1,66	39,5±0,97	44,6±1,28**
	$\times10^9$/л	2,5±0,12	3,1±0,1*	3,53±0,15**
$CD4^+$	%	20,3±3,3	19±0,5	25,6±1,2**
	$\times10^9$/л	1,4±0,17	1,56±0,12	2,03±0,28**
$CD8^+$	%	15,6±0,63	18,6±2,5	14,2±0,25**
	$\times10^9$/л	0,9±0,2	1,38±0,41	1,07±0,22
$CD22^+$	%	9,3±1,2	8,6±1,2	12,95±1,5**
	$\times10^9$/л	0,54±0,22	0,7±0,1	0,98±0,1**
$CD25^+$	%	10,3±2,8	10,3±2,44	10,6±1,2
	$\times10^9$/л	0,54±0,22	0,64±0,3	0,65±0,26
ИРИ		1,3±0,2	1,02±0,13	1,8±0,1**
ЦИК	ед	53±3,4	51,2±2,28	39,8±6,4**
IgA	г/л	0,13±0,12	0,35±0,1	0,63±0,11**
IgM	г/л	1,22±0,3	1,14±0,36	1,42±0,25
IgG	г/л	8,9±1,96	9,6±3,03	12,6±2,8

Примечание: *– достоверные отличия средних арифметических ($p<0,05$) между показателями до проведения терапии и после стандартного лечения; **– отличие между показателями до проведения лечения и после использования виферона ($p<0,05$).

ви, а также персистировали катаральные симптомы при наличии положительного рентгенологического контроля. Данным пациентам после выписки из стационара амбулаторно был рекомендован ликопид как мощный активатор макрофагально-моноцитарного, гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Препарат назначался в дозе 1 мг в сутки, курсом на 10 дней [7]. В качестве критериев для оценки эффективности ликопида были использованы: клинические критерии (частота и длительность каждого эпизода острой респираторной вирусной инфекции у ребенка в течение первого года после перенесенной пневмонии; наличие осложнений бактериальной природы, развившихся на фоне ОРВИ и требующих назначения антибактериальной терапии) и иммунологические критерии (субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень иммуноглобулинов A, G, M в сыворотке крови).

В ходе клинического наблюдения за пациентами в течение 1-1,5 лет было установлено, что в подгруппе с ликопидом снизилась частота эпизодов ОРВИ в течение первого года после перенесенной острой пневмонии. У 75% детей в первые шесть месяцев после выписки из стационара не было зарегистрировано ни одного эпизода острой респираторной инфекции. В 25% случаев имело место однократное обращение за медицинской помощью по поводу указанной патологии. Частота эпизодов ОРВИ за год на фоне приема ликопида составила 3,2±0,12 случая, продолжительность одного эпизода сократилась до 5,5±0,25 суток. Кроме того, в связи с более легким течением инфекционного процесса и отсутствием осложнений бактериальной этиологии не было необходимости в назначении антибиотиков. В то время как у детей без ликопида регистрировалось в среднем 5,3±0,25 случая ОРВИ за год, длительность одного случая респираторной инфекции составляла 7,1±0,12 дней. У 89% пациентов в подгруппе без иммуномодуляции в связи с развитием осложнений бактериальной этиологии (острого среднего отита, фарингита и бронхита бактериальной природы,

Таблица 2

Сравнение показателей иммунологического статуса у детей, получавших ликопид, и детей, которым в реабилитационный период данный препарат не назначался

Показатели иммунного статуса	Единицы измерения	Контрольная группа (n=20)	Группа детей без ликопида (n=13)	Группа детей с ликопидом (n=12)
		M±m	M±m	M±m
$CD3^+$	%	49,83±1,2	44,2±1,23*	47,5±1,2**
	$\times10^9$/л	2,93±0,13	2,51±0,13*	2,85±0,12**
$CD4^+$	%	36,3±0,87	29,4±1,7*	34,1±1,58**
	$\times10^9$/л	1,73±0,1	1,3±0,1*	1,68±0,15**
$CD8^+$	%	12,5±1,2	15,2±1,1*	12,4±1,1**
	$\times10^9$/л	0,45±0,12	0,79±0,1*	0,46±0,13**
$CD22^+$	%	19,8±1,3	14,35±1,1*	18,2±1,2**
	$\times10^9$/л	1,15±0,24	0,9±0,1	1,25±0,1**
$CD25^+$	%	9,1±2,5	10,2±1,15	10,1±0,85
	$\times10^9$/л	0,53±0,1	0,58±0,24	0,55±0,15
ИРИ		2,9±0,5	1,9±0,3*	2,75±0,2**
IgA	г/л	0,75±0,2	0,52±0,1	0,8±0,1**
IgM	г/л	0,82±0,41	1,12±0,15	1,1±0,22
IgG	г/л	6,5±2,25	10,3±1,8	10,6±1,9

Примечание: *– достоверные отличия средних арифметических между показателями контрольной группы и группы детей без применения ликопида ($p<0,05$); **– достоверное отличие между показателями группы без применения ликопида и группы пациентов, получавших ликопид ($p<0,05$).

пневмонии) лечение острой респираторной инфекции требовала включения антибактериальной терапии; пятерым пациентам в связи с тяжестью течения респираторной инфекции потребовалась госпитализация в профильные отделения инфекционной и детской больниц.

При оценке в течение полугода после перенесенной пневмонии иммунного статуса пациентов мы установили, что у детей, получавших ликопид, имело место статистически достоверное повышение относительных и абсолютных показателей $CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD22^+$-лимфоцитов ($p<0,05$), снижение относительного и абсолютного значения $CD8^+$Т-супрессоров, которые достигли нормативных показателей, характерных для данной возрастной группы. Уровень сывороточного IgA в группе пациентов с ликопидом был статистически достоверно увеличен по сравнению с группой детей без иммунореабилитации и соответствовал нормативному возрастному значению (0,8±0,1 г/л, $p<0,05$). Показатели иммуноглобулинов M и G были недостоверно повышены по сравнению со значениями контрольной группы и не отличались от концентрации, определяемой у детей, не получавших ликопид в период реабилитации. В группе без иммунореабилитации имела место тенденция к улучшению относительных и абсолютных показателей общего иммунитета, однако отсутствовала их полная нормализация, что объясняет высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями у данной группы пациентов в течение первого года после перенесенной острой пневмонии и позволяет отнести этих детей к группе высокого риска развития инфекционных заболеваний бронхолегочной системы и неблагоприятного течения инфекций респираторного тракта (таблица 2).

Заключение

Таким образом, использование комбинированной иммуномодулирующей терапии, состоящей из виферона, применяемого в острый период пневмонии, и ликопида, назначаемого после выздоровления, включенной в дополнение к стандартной схеме лечения детей первого полугодия жизни с острой пневмонией, обеспечивает значимый клинико-иммунологический эффект, способствуя уменьшению случаев осложненного и затяжного течения заболевания, сокращению сроков госпитализации, снижению кратности и длительности эпизодов ОРВИ в катамнезе одного года.

Литература

1. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Г.А. Самсыгина [и др.]; под общ. ред. Г.А. Самсыгиной. – М.: Миклош, 2006. – 280 с.
2. Антонова, Л.И. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных, родившихся у женщин, перенесших ОРВИ в последнем триместре беременности / Л.И. Антонова, Н.П. Левина, Л.Ф. Киселева // Вопросы охраны материнства. – 1983. – № 1. – С. 33–36.
3. Аутеншлюс, А. Иммунные реакции в системе мать – плод – новорожденный и состояние здоровья детей / А. Аутеншлюс, В. Столярова, О. Иванова // Врач. – 1995. – № 4. – С. 12–13.
4. Малиновская, В.В. Виферон: комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых / В.В. Малиновская, Н.В. Деленян, Р.Ю. Ариненко; под. ред. В.В. Малиновской. – М.: ИНКО-ТНК, 2006. – 88 с.
5. Новиков, Д.К. Иммунотерапия, иммунокоррекция и иммунореабилитация / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 3. – С. 7–17.
6. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
7. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликопидом / А.В. Кирюхин [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 5. – С. 27–29.

Поступила 10.04.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ЮПАТОВ Г.И.*, ДЕНИСЕНКО В.Л.*, ОЛЬШАННИКОВА В.В.**, ЧИРКИНА И.А.**, ДРАГУН О.В.*, АРБАТСКАЯ И.В.*, ВАЛУЙ В.Т.*, РУДЬКО Л.А.***, КРАЙНОВА Т.К.*****

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
кафедра пропедевтики внутренних болезней;
*кафедра анатомии человека**,*
*Вторая Витебская областная клиническая больница****

Резюме. Целью работы явилось изучение влияния гипобаротерапии на уровень артериального давления, частоту пульса, показателей периферической крови у больных артериальной гипертензией. Проведен курс гипобаротерапии 36 больным артериальной гипертензией I-II ст., риск 2-3 в многоместной медицинской гипобарической установке «Урал-Антарес». В результате установлено, что курс баротерапии в течение 20 дней (пребывание на высоте 3500 м в течение 1 часа) приводит к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления, снижению частоты пульса, росту гемоглобина. Указанные эффекты имеют длительность не менее 3-х месяцев после окончания курса баротерапии

Ключевые слова: *гипобаротерапия, артериальная гипертензия, артериальное давление, пульс.*

Abstract. Thirty-six patients with arterial hypertension (I-II grades, risk2-3) underwent hypoxybarotherapy in hypobaric medical chamber with large sitting capacity (model "Ural-Antares"). As a result of treatment patients demonstrated significant decrease of both systolic and diastolic arterial blood pressure followed by pulse rate reduction and subsequent hemoglobin increase.

Метод гипобаротерапии, основанный на адаптации организма к пониженному атмосферному давлению и сниженному содержанию кислорода, относится к технологиям адаптационной медицины. Такие технологии получили развитие в Беларуси только в последние 7-10 лет, в частности метод гипобароадаптации [1]. В стране практически отсутствуют собственные наработки, оценивающие их с клинической, функциональной, биохимической, иммунологической точек зрения.

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. – Юпатов Г.И.*

Серии исследований, проведенные Н.А.Агаджаняном и соавт. [2, 3], позволили выявить критерии адаптированности организма человека к недостатку кислорода, к которым относятся: стабилизация физиологических реакций организма, ответственных за доставку и обмен газов в тканях; новый экономичный уровень гомеостаза, адекватный среде обитания; устойчивый высокий уровень максимального потребления кислорода; стабильный уровень нейрогуморальной регуляции, адекватный среде обитания; повышение чувствительности дыхательного центра к углекислоте и снижение к недостатку кислорода; восстановление полноценной физической и умственной работоспособности;

повышение устойчивости к экстремальным воздействиям; хронорезистентность; компенсация снижения специфической иммунобиологической резистентности повышением неспецифической резистентности организма к инфекционным заболеваниям; повышение осмотической резистентности эритроцитов и содержания гемоглобина в крови; воспроизведение здорового потомства.

Существенной чертой адаптации к гипоксии является активация синтеза РНК и белка, которая наблюдается не только в мозгу, но и во многих других жизненно важных органах. Итогом такой активации является увеличение дыхательной поверхности легких и количества альвеол, гипертрофия и увеличение функциональных возможностей сердца, увеличение количества сосудов в мозгу, сердце, скелетных мышцах и емкости коронарного русла, повышение чувствительности каротидного синуса к изменению артериального давления, увеличение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови, а также концентрации миоглобина в скелетных мышцах и миокарде. Наблюдается увеличение мощности системы энергообеспечения на клеточном уровне, что обусловлено увеличением количества митохондрий, активности ферментов дыхательной цепи, а также увеличением мощности гликолиза [4, 5, 6, 7]. Одновременно с этим наблюдается снижение основного обмена и экономное использование кислорода тканями. Это обусловливает снижение потребления организмом кислорода на уровне моря и достаточно высокое потребление кислорода на высоте. Снижение потребления кислорода сердцем обусловливает увеличение эффективности сократительной функции миокарда. Сердце у адаптированных людей в обычных условиях потребляет кислород на 30-40% меньше, чем у неадаптированных. За счет этого расширяются резервные возможности сердечно-сосудистой системы и увеличивается физическая работоспособность. Этому также способствует увеличение мощности аппарата симпатической регуляции сердца [8, 9]. Таким образом, рассмотренные данные позволяют заключить, что адаптация к гипоксии не только расширяет функциональные резервы организма и повышает физическую работоспособность, но и за счет увеличения сети сосудов в жизненно важных органах защищает их от ишемических повреждений.

Адаптация к гипоксии нормализует нервную регуляцию сердца, повышает содержание миоглобина в миокарде, уменьшает потребность миокарда в кислороде, способствует накоплению макроэргов (АТФ, креатинфосфата). Происходит увеличение емкости коронарного русла как за счет непосредственного коронаролитического действия гипоксического стимула, так и за счет раскрытия ранее не функционировавших и образования новых капиляров. Все это обусловливает увеличение устойчивости миокарда к гипоксии и, следовательно, к ишемическим повреждениям. Кроме того, адаптация к гипоксическому воздействию обладает антиаритмическим эффектом. Это связано как с антиишемическим, так и с антистрессорным влиянием гипоксического стимула [3, 10].

Гипобароадаптация воздействует также на ряд патологических процессов, являющихся основными звеньями патогенеза артериальной гипертензии (АГ). Применение прерывистой гипокситерапии показано при I и II стадиях артериальной гипертензии, за исключением гипертонических кризов. В результате адаптации к гипоксии достоверно снижается как систолическое, так и диастолическое артериальное давление, нормализуются показатели центральной гемодинамики, уменьшается психоэмоциональная напряженность. По имеющимся данным, гипоксическая стимуляция обеспечивает надежный лечебно-профилактический эффект в течение 6 месяцев у 80% больных артериальной гипертензией и нейроциркуляторной дистонией [11, 12].

Целью нашей работы явилось изучение влияния гипобаротерапии на уровень артериального давления, частоту пульса, показателей периферической крови у больных артериальной гипертензией.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 36 больных артериальной гипертензией I-II ст.,

риск 2-3 и 38 пациентов контрольной группы, сходных с основной по полу и возрасту.

Проведение курса гипобаротерапии осуществляли в многоместной медицинской гипобарической установке «Урал-Антарес», расположенной на базе клиники Витебского государственного медицинского университета. Базисная схема курса гипобаротерапии включает: «ступенчатые» подъемы на высоту 1500, 2000, 2500, 3000 и 3500 метров над уровнем моря; подъем на «рабочую высоту» 3500 метров, на которой пациенты находятся не менее шестидесяти минут; «подъем» осуществляется со скоростью 3-5 метров в секунду, «спуск» – со скоростью 3-5 метров в секунду; после прохождения баросеанса пациенты наблюдаются медработниками в барозале в течение 30-40 минут; курс лечения состоит из 20 сеансов.

Результаты и обсуждение

Пребывание пациентов в условиях высоты 3500 м имеет следующую динамику: в течение первых 3-5 дней субъективных изменений состояния они не отмечают. В последующие 3-4 дня наступает психоэмоциональный и физиологический спад (приблизительно у 90%), что проявляется в виде неустойчивого эмоционального состояния, чувства вялости, разбитости. Указанные симптомы исчезают к 10-му дню лечения, после чего у всех больных наступает прогрессирующее улучшение состояния, что проявляется повышением психоэмоциональной устойчивости, улучшением сна, повышением работоспособности, исчезновением головных болей, повышением настроения, снижением потребления базисных препаратов.

У больных АГ при остром воздействии гипоксии мы наблюдали тенденцию к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления, причем выраженность изменений прямо связана как с исходными показателями, так и с развитием адаптационного синдрома (таблица 1). В первый день пребывания в условиях высоты 1500 метров над уровнем моря среднее систолическое давление (САД) у больных АГ составило 158+1,47 мм.рт.ст.; при пребывании в этих условиях САД снизилось до 151+2,33 ($p<0,05$) и продолжало снижаться после восстановления нормально атмосферного давления (140+0,87 мм.рт.ст., $p<0,05$). Таким же образом ведет себя и диастолическое артериальное давление (ДАД): оно снижается с 99+1,55 мм.рт.ст. до сеанса баротерапии к 87+0,87 мм.рт.ст. после сеанса ($p<0,05$). Статистически достоверно снижалась так же частота пульса с 73+2,17мин$^{-1}$ до 67+0,65 мин$^{-1}$($p<0,05$). Дан-

Таблица 1

Изменения некоторых гемодинамических показателей при остром воздействии гипоксии(M±m)

	До сеанса			Во время сеанса			После сеанса		
	Систол.	Диастол.	Пульс	Систол.	Диастол.	Пульс	Систол.	Диастол.	Пульс
	1 день адаптации								
Больные с АГ n=36	158±1,47[1,4]	99±1,53[2,5]	73±2,17[3,6]	151±2,33[1]	88±1,25[2]	69±1,05[3]	140±2,17[4]	87±0,87[5]	67±0,65[6]
Больные без АГ n=38	123±2,58	80±1,57	72±1,20	120±1,95	76±1,36	75±1,31	119±1,40	75±1,20	72±1,40
	20 день адаптации								
Больные с АГ n=36	154±1,78	92±0,68	77±0,83	137±1,02	80±1,05	73±0,98	136±0,63	77±1,37	68±0,53
Больные без АГ n=38	123±2,42	76±1,31	74±1,36	118±2,11	72±1,05	73±0,89	118±1,95	72±0,88	69±0,94

Примечание: [1,2,3,4,5,6] – $p<0,05$ между группами, помеченными одинаковыми цифрами.

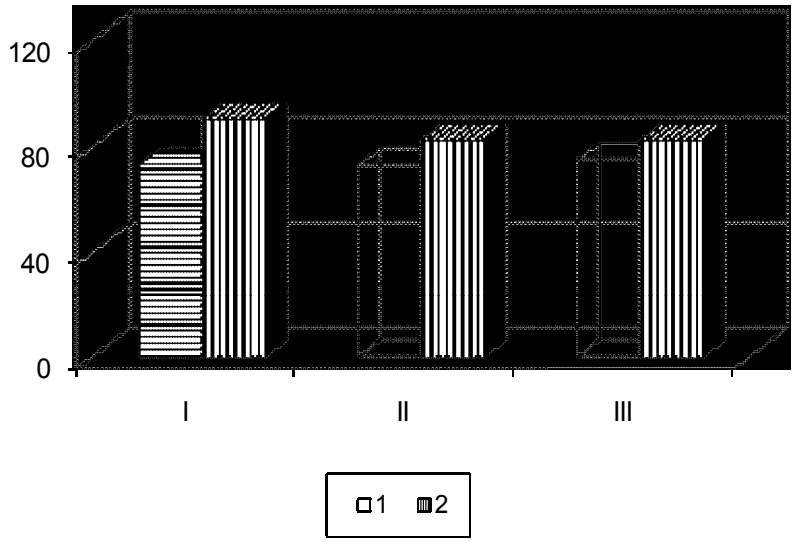


Рис. 1. Изменение частоты пульса до и после физической нагрузки у лиц с нормальным уровнем артериального давления; 1 – пульс до физической нагрузки, 2 – пульс после физической нагрузки.

ные ЭКГ у обследованных больных были без значительной динамики.

Влияние гипобаротерапии на пациентов, имеющих нормальные показатели АД, менее выражено: САД, частота пульса практически не изменялись; несколько более отчетливо проявляется снижение ДАД (с 80+1,57 мм.рт.ст. до 75+1,20 мм.рт.ст., $p<0,05$). У большей части больных АГ при пребывании на высоте появляется гиперемия кожных покровов. Мы полагаем, что это наблюдение подтверждает описанный ранее механизм гипотензивного действия гипоксии, который основан на феномене периферической вазодилатации [13, 14, 15].

Описанные тенденции сохраняются и к концу курса гипобаротерапии, с той особенностью, что у лиц с артериальной гипертензией исходные показатели артериального давления были ниже. В целом, как нам кажется, полученные данные подтверждают концепцию нормализующего влияния гипобароадаптации: высокие показатели понижаются, низкие – повышаются.

По мнению ряда авторов, одним из эффектов гипобаротерапии является «экономизация» [16, 17] функций большинства органов и систем. Это положение подтверждают наши наблюдения, полученные при проведении физической нагрузки. Нетренированных пациентов без признаков артериальной гипертензии просили выполнить 20 приседаний с последующим контролем частоты пульса. Оказалось, что до курса баротерапии пульс после физической нагрузки увеличивается на 17 ударов в минуту; после завершения курса баротерапии такая разница составила 9 ударов в минуту, а через месяц после окончания курса – 7 ударов в минуту (рис.1). Таким образом, организм более адекватно реагирует на физическую нагрузку, а с другой стороны, эффекты адаптации имеют тенденцию к усилению действия во времени. Без сомнения, этот простейший тест дает представление об общих тенденциях. Данное направление является весьма перспективным для дальнейшей работы: исследования, развивающие такие представления, известны [18, 19].

При изучении влияния гипобаротерапии на гематологические показатели на протяжении курса бароадаптации и через 1 месяц после нее не отмечено негативных сдвигов в формуле периферической крови. На фоне лечения отмечается повышение числа лейкоцитов ($p>0,05$), которое остается в пределах физиологической нормы. В общей группе больных не отмечен рост числа эритроцитов и, одновременно, имеет место рост гемоглобина

(140±2,3 г/л против 1472,9, p<0,05). Более контрастны показатели в группах больных, выделенных по принципу: более 130 г/л и менее 130 г/л. В первом случае имел место рост гемоглобина со 146±10,1 г/л до 157±14,0 г/л (различия недостоверны за счет малого числа наблюдений); во втором случае рост гемоглобина носил более выраженный характер: на 16 г/л сразу после курса лечения и на 10 г/л через 1 месяц после лечения.

Следовательно, можно предполагать, что курс гипобаротерапии будет полезен для больных, страдающих отдельными формами анемий.

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Курс баротерапии в течение 20 дней (пребывание на высоте 3500 м в течение 1 часа) приводит к снижению как систолического, так и диастолического артериального давления, снижению частоты пульса, росту гемоглобина.

2. Указанные эффекты имеют длительность не менее 3-х месяцев после окончания курса баротерапии (срок наблюдения).

Литература

1. Методика проведения гипобароадаптации для лечения и профилактики заболеваний внутренних органов: инструкция на метод, регистрационный № 153-0011; Утв. МЗ РБ 27 февр. 2001 г. / Э. А. Доценко [и др.]. – Витебск, 2001. – 4 с.
2. Агаджанян, Н. А. Адаптация и гипоксия и биоэкономика внешнего дыхания / Н. А. Агаджанян, В. В. Гневушев, А. Ю. Катков. – М.: Изд. ун-та Дружбы народов, 1987. – 186 с.
3. Агаджанян, Н. А. Классификация гипоксических состояний / Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов. – М.: Крук, 1998. – 22 с.
4. Устранение с помощью адаптации к периодической гипоксии абстинентных повреждений сердца и печени при отмене этанола у хронически алкоголизированных животных / Ф. З. Меерсон [и др.] // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 11/2. – С. 78-82.
5. Heath, D. The Human Pulmonary Circulation at High Altitude / D. Heath // World report. – 1990. – N 4. – Vol. 3. – P. 142.
6. Hochachka, P. W. Natural models for adaptation to intermittent hypoxia: the case of deep diving in large seals / P. W. Hochachka // World report. – 1990. – N 4. – Vol. 3. – P. 142.
7. Lahiri, S. Adaptation to hypoxia: carotid body structure and functions / S. Lahiri // World report. – 1990. – Vol. 3, N 4. – P. 143.
8. Новиков, В. С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук. – СПб.: Наука, 1998. – 543 с.
9. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 254 с.
10. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Дело, 1993. – 189 с.
11. Новиков, В. С. Использование гипобарической гипоксии для лечения больных нейроциркуляторной дистонией по гипертензивному типу / В. С. Новиков, С. И. Лустин, А. Н. Жекалов // Военно-медицинский журнал. – 1997. – № 12. – С. 16-20.
12. Березовский, В. А. Введение в оротерапию / В. А. Березовский, М. И. Левашов. – Киев: Изд.Академии проблем гипоксии РФ, 2000. – 74 с.
13. Оксид азота и адаптация к гипоксии / Е. Б. Манухина [и др.] // Фізіологічний журнал. – 2001. – Т. 47, № 1. – Ч. 2. – С. 28-35.
14. Юпатов, Г. И. Состояние липидтранспортной и иммунной систем у больных гипертонической болезнью / Г. И. Юпатов // Кардиология, основанная на доказательствах: тез. докл., Москва, 10-12 октябр., 2000. – С. 345.
15. Meerson, F. Z. Protective effects of adaptation to hypoxia and prospects on the development of adaptive medicine / F. Z. Meerson // World report. – 1990. – Vol. 3, N 4. – P. 144.
16. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Hypoxia Medical Lxd., 1993. – 331 с.
17. Law, M. R. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? / M. R. Law, N. J. Wald, S. G. Thompson // B.M.J. – 1994. – Vol. 308. – P. 367-372.
18. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической гипоксии / И. А. Алешин [и др.] // Тер.архив. – 1997. – № 1. – С. 54-58.
19. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф. З. Меерсон [и др.]. – М.: Наука, 1989. – 70 с.

Поступила 25.02.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© ЛИС М. А., ПЫРОЧКИН А. В., 2009

ОЦЕНКА ВАЗОМОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И РАЗЛИЧНЫМ ФОЛАТ-ГОМОЦИСТЕИНОВЫМ СТАТУСОМ

ЛИС М. А., ПЫРОЧКИН А. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Проведена оценка функционального состояния эндотелия при помощи ультразвука высокого разрешения у больных с перенесенным инфарктом миокарда. Концентрация фолатов плазмы крови положительно, а гомоцистеина - отрицательно коррелирует со степенью эндотелий-зависимой вазодилятации плечевой артерии и показателем чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. Необходимо проводить коррекцию фолат-гомоцистеинового обмена и дисфункции эндотелия у больных с перенесенным инфарктом миокарда.

Ключевые слова: *фолат, гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия, инфаркт миокарда.*

Abstract. We have evaluated the functional condition of endothelium in patients who suffered myocardial infarction with the help of high resolution ultrasound. We found the positive correlation between plasma folate concentration and negative – between that of homocysteine and the degree of endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery, index of endothelial sensitivity to pressure shift. It is important to perform the correction of folate-homocysteine metabolism and endothelial dysfunction in patients with suffered myocardial infarction.

В настоящее время проведена серия когортных эпидемиологических исследований с целью выявления повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при низком фолатном статусе, результаты которых неоднозначны. По данным одних исследовательских групп, низкие концентрации фолатов (ФТ) плазмы были связаны с увеличенной за последние 15 лет смертностью от ИБС [4], 40% ростом риска развития ИМ [5]. Другие исследователи не выявили подобных закономерностей [6, 7] или фактором риска считали только наличие гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая чаще всего и развивается при дефиците ФТ [8]. Низкий уровень ФТ в пище и/или низкая концентрация ФТ в сыворотке крови ассоциировались с повышенным риском развития ИБС [1], а риск развития ИБС оказался значительно ниже у женщин с высоким потреблением ФТ с пищей [9]. По данным различных авторов, минимальная концентрация ФТ плазмы в общей популяции, необходимая для достижения «нормального» для здоровых лиц уровня гомоцистеина (ГЦ) (<14 мкмол/л), составляет от 8 до 10-15 нмоль/л [10]. В Беларуси и странах СНГ подобные исследования не проводились, и мы вынуждены руководствоваться имеющимися зарубежными данными. Поскольку фактическое потребление ФТ у большей части населения СНГ значительно ниже нормы (200 мг/сутки) [3], целью работы было проведение исследования, включающего оценку фо-

Адрес для корреспонденции: *230025, г. Гродно, ул. Свердлова д.6, кв. 5, моб. тел. 7822095 (МТС). – Пырочкин А.В.*

латного статуса у больных ИБС и здоровых лиц, а также оценку функционального состояния эндотелия в зависимости от показателей ФТ и гомоцистеина (ГЦ) плазмы крови.

Методы

Обследовано 116 больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте от 40 до 60 лет. Средний возраст составил 50±6,84 года. Среди них было 105 мужчин и 11 женщин. 97 человек перенесли крупноочаговый (Q – ИМ), 19 – мелкоочаговый ИМ (не Q – ИМ). У 77 (66%) пациентов диагностирован ИМ передней стенки, у 38 (33%) – задней стенки левого желудочка. 85 больных (73%) были обследованы через месяц от начала ИМ, у 31 человека (27%) был постинфарктный кардиосклероз (ПИКЗ). У 84 пациентов (72%) присутствовала артериальная гипертензия (АГ) I-II степени по классификации ВОЗ. Критериями исключения из исследования были: возраст старше 60 лет, АГ III ст., хроническая сердечная недостаточность выше ФК II по NYHA, наличие сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, почечной недостаточности и анемического синдрома. В качестве контрольной группы обследовано 45 практически здоровых лиц. Клиническая характеристика больных ИМ и здоровых лиц представлена в таблице 1. Пациенты были разделены на группы по тертили концентрации ФТ в плазме крови (таблицу 2). Кроме того, больные были разделены на 4 подгруппы в соответствии с квартилями распределения концентрации ГЦ.

При изучении функции эндотелия использовалась проба с реактивной гиперемией по методике, описанной D. Celermajer [11]. Перед оценкой функционального состояния эндотелия пациентам отменялись вазоактивные препараты за 48 часов. Изменения диаметра плечевой артерии (ПА) измеряли с помощью линейного датчика 7,5 Мгц ультразвуковой системы Philips P700, устанавливая его на 2-5 см выше локтевого сгиба. В исходном положении измеряли диаметр и максимальную линейную скорость кровотока. Манжетку накачивали на 5 минут до давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст. Сразу после декомпрессии манжетки в течение 15 секунд определяли скорость кровотока и в течение 60 секунд – диаметр. Реакцию на усиление кровотока, то есть эндотелий-зависимую вазодилятацию (ЭЗВД), рассчитывали как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного уровня. Нормальной реакцией плечевой артерии (ПА) принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилятации или парадоксальная вазоконстрикция считается патологической и свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия (ДЭ). Кроме того, были рассчитаны показатели напряжения сдвига на эндотелии по формуле 1) $\tau=4*\eta*V/D$, где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V – максимальная линейная скорость кровотока, D – диаметр ПА и чувствительность ПА к напряжению сдвига 2) $K=(\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$. Чем выше показатель К, тем лучше чувствительность ПА к напряжению сдвига.

Образцы крови обследованных лиц были стабилизированы ЭДТА, полученная плазма замораживалась при -70°С. Уровень общего ГЦ плазмы определяли SBD-F-реагентом (ammonium-7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) и сепарацией на высокоэффективной жидкостной хроматографии с небольшими модификациями [12]. Для анализа количества ФТ плазмы использовали наборы радиоиммунного исследования SimulTRAC-SNB (MP Biomedicals, Orangeburg, США). Высокочувствительный С-реактивный белок (вч СРБ) определялся иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Architect CI-8200 (Abbott Laboratories, США). Исследование параметров липидного обмена проводилось в сыворотке, полученной сразу же после взятия крови из вены на автоматизированном фотометре РА 2660 ЗАО «СОЛАР».

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0, StatSoft Corp., США. Значения изучаемых показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Непрерывные переменные были проверены на соответствие нормально-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с перенесенным инфарктом миокарда и практически здоровых лиц

Показатели\Группы	Больные ИМ, n=116	Контроль, n=45	p
Возраст, годы	50±6,84	49±7,41	0,26
Пол (М/Ж)	105/11	37/9	0,08**
Курение в анамнезе, n	89 (77%)	24(52%)	0,02**
Индекс массы тела, кг/м^2	29±5,5	26±3,4	<0,001*
Вч СРБ, мг/л	3,89±4,32	1,44±1,64	<0,001*
Фибриноген	2,81±0,80	2,26±0,43	0,02*
Общий холестерин, ммоль/л	5,58±1,19	5,60±0,89	0,58
ХЛНП, ммоль/л	2,76±0,87	1,10±0,37	<0,001*
ХЛВП, ммоль/л	1,35±0,36	1,64±0,47	<0,001*
Гиперхолестеринемия, n	77(89%)	30(65%)	0,89**
ГЦ, мкмоль/л	12,23±3,25	9,32±2,41	<0,001*
ГГЦ, n (%)	84(73%)	15(33%)	<0,001**
ФТ, нмоль/л	10,79±5,78	17,91±12,72	<0,001*

Примечание: * – статистически значимо, p<0,05; ** – статистическая значимость проверки гипотез по χ^2 Пирсона.

му распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка. Поскольку биохимические и инструментальные показатели не удовлетворяли требованиям нормального распределения, то сравнение двух независимых групп проводилось путем проверки статистических гипотез с применением непараметрического критерия Манна-Уитни, а трех и более – ANOVA по Краскелу-Уоллису с последующим попарным сравнением по Манну-Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовался χ^2 Пирсона. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости p<0,05.

Результаты

Обследованные контрольной группы не отличались от больных, перенесших ИМ по возрасту, половому составу и уровню общего холестерина (таблица 1). В группе больных ИБС было больше лиц, куривших в анамнезе, с избыточным весом, высоким уровнем вч СРБ как маркера воспаления сосудистой стенки, фибриногена как показателя повышенной склонности к тромбообразованию и ГЦ плазмы крови. Уровень ЛПВП был выше в группе здоровых лиц, уровень ФТ более чем в 1,6 раза превышал таковой у больных ИБС, а частота встречаемости ГГЦ была значительно меньше, 33% и 73% соответственно. Если за ГГЦ для здоровых лиц принять превышение уровня ГЦ плазмы в 14 мкмоль/л, то среди обследованных в группе контроля ГГЦ оказалось всего у 2 человек.

По клинической характеристике больных ИМ (таблица 2) все 3 группы пациентов были сопоставимы по всем изучаемым показателям и частоте курения, наличию гиперхолестеринемии и АГ. Однако выявлена тенденция к снижению уровней вч СРБ и фибриногена с ростом концентрации ФТ плазмы. Среди пациентов в 3 тертили ФТ статистически значимо реже встречались лица с ГГЦ, уровни ГЦ приближались к значениям группы контроля.

Показатели вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии отражены в таблице 3. Все изучаемые показатели статистически значимо не отличались между собой при попарном сравнении 1 и 2, а также 2 и 3 групп. Среднее значение ЭЗВД в 3 группе пациентов в 1,53 раза превышало таковое в 1, а чувствительность ПА к напряжению сдвига в группе больных с низкими ФТ плазмы оказалась в 2,52

Таблица 2

Клиническая характеристика больных с перенесенным инфарктом миокарда в зависимости от тертили распределения концентрации фолатов плазмы крови

Показатели\Группы	1 тертиль ФТ, n=39	2 тертиль ФТ, n=40	3 тертиль ФТ, n=37	p
Возраст, годы	51±6,2	50±5,9	48±7,9	0,07
Пол (М/Ж)	35/3	37/3	33/5	0,62**
Инфаркт миокарда, n (%)	28 (32%)	28 (32%)	28 (32%)	0,85**
ПИКЗ, n (%)	10 (11%)	12 (14%)	9 (10%)	0,85**
АГ, n (%)	24(28%)	31(36%)	29(33%)	0,24**
Курение в анамнезе, n	28 (32%)	33(38%)	28(32%)	0,75**
Индекс массы тела, кг/м^2	29,52±7,85	28,0±3,83	29,1±3,88	0,5
Вч СРБ, мг/л	4,08±4,05	4,09±5,11	3,48±3,75	0,30
Фибриноген	2,86±0,87	2,90±0,74	2,52±0,75	0,32
Общий холестерин, ммоль/л	5,46±1,02	5,68±1,48	5,58±0,97	0,34
ХЛОНП, ммоль/л	1,29±0,51	1,38±1,0	1,05±0,60	0,07
ХЛНП, ммоль/л	2,67±0,73	2,76±0,89	2,85±0,96	0,42
ХЛВП, ммоль/л	1,36±0,30	1,39±0,43	1,29±0,35	0,12
ТГ, ммоль/л	2,26±1,27	1,96±0,97	2,33±1,12	0,73
КА	3,82±1,15	3,44±1,52	3,75±1,36	1,02
Гиперхолестеринемия, n	21(24%)	28 (32%)	27(31%)	0,16**
ГЦ, мкмоль/л	14,2±3,39	11,9±2,31	10,45±2,87	<0,001*
ГГЦ, n (%)	36(41%)	31(36%)	17(20%)	<0,001**
ФТ, нмоль/л	5,69±1,19	9,35±1,17	17,71±4,89	<0,001*

Примечание: * – статистически значимо при попарном сравнении 1 и 3 тертили ФТ, p<0,05; ** – статистическая значимость проверки гипотез по χ^2 Пирсона.

раза ниже, чем с высокими. Наличие ДЭ часто выявлялось во всех трех группах пациентов, но реже у лиц с высоким фолатным статусом. Показатели вазомоторной функции эндотелия высокодостоверно отличались между группами больных ИБС и здоровых лиц.

В зависимости от уровня ГЦ плазмы крови (таблица 4), в 1-4 подгруппах пациентов статистически значимо отличались степень ЭЗВД. В последующем попарном сравнении 1 и 4 подгрупп по Манну-Уитни чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига К также достоверно различалась (U=194, p=0,008). ДЭ была выявлена у 24 человек (82%) первой подгруппы, у 26 (89%) второй и третьей, у 29 (100%) четвертой подгруппы.

Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 5.

Таблица 3

Функциональное состояние эндотелия у здоровых лиц и больных ИБС с различной концентрацией фолатов плазмы крови

Параметры /Группы	Здоровый контроль, n=45	1 тертиль ФТ, n=39	2 тертиль ФТ, n=40	3 тертиль ФТ, n=37	p
Диаметр ПА, см	0,378±0,067	0,40±0,041	0,38±0,053	0,39±0,062	0,43
ЭЗВД, %	13,81±6,50***	3,65±3,14	4,62±3,51	5,57±3,89	0,029*
Прирост скорости кровотока, %	45±32***	78±53	72±48	71±52	0,53
К, условные единицы	0,345±0,37***	0,087±0,141	0,102±0,105	0,222±0,486	0,044*
ДЭ, n (%)	7(15%)***	37 (43%)	37 (42%)	31 (36%)	0,22**

Примечание: * – статистически значимо при попарном сравнении 1 и 3 тертили ФТ, p<0,05; ** – статистическая значимость проверки гипотез по χ^2 Пирсона; ***– p<0,001 в сравнении группы ИБС и здоровых лиц.

Таблица 4

Функциональное состояние эндотелия в зависимости от квартиля содержания гомоцистеина в плазме крови

Показатели\ Номера подгрупп	Подгруппа 1, n=29	Подгруппа 2, n=29	Подгруппа 3, n=29	Подгруппа 4, n=29	Н по Краскеллу-Уоллису, p
Исходный диаметр ПА, см	0,38±0,06	0,39±0,05	0,39±0,05	0,40±0,03	1,43 p=0,27
ЭЗВД, %	5,88±3,56	4,9±3,79	4,69±3,64	2,90±2,73	10,26 p=0,016*
Прирост скорости кровотока, %	74±53	74±43	72±62	73±45	0,69 p=0,87
К, условные единицы	0,129±0,24	0,120±0,15	0,112±0,13	0,061±0,08	6,97 p=0,07
ДЭ, n	24	26	26	29	

Примечание: * – статистически значимо, p<0,05.

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа изучаемых показателей

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена r	p
ФТ и ГЦ	-0,47	<0,001*
ФТ и ЭЗВД	0,25	0,007*
ФТ и К	0,13	0,16
ГЦ и ЭЗВД	-0,30	0,001*
ГЦ и К	-0,27	0,004*
ГЦ и САД	0,10	0,27
ГЦ и ДАД	0,19	0,042*
ГЦ и возраст	-0,05	0,57
ГЦ и фибриноген	0,25	0,07
ГЦ и ЛПОНП	0,27	0,014*
Вч СРБ и фибриноген	0,39	0,004*
Вч СРБ и холестерин	0,23	0,014*
Вч СРБ и ЭЗВД	-0,26	0,006*
ИМТ и ЛПВП	-0,21	0,023*
ИМТ и ТГ	0,20	0,033*

Примечание: * – статистически значимо, p<0,05.

Обсуждение

Доказано, что ДЭ вносит вклад в развитие ИБС, АГ, ХСН, СД, патологии периферических артерий, а также увеличивает риск осложнений при данных заболеваниях [13], что определяет отношение к ДЭ как к самостоятельному объекту терапевтического воздействия. Существует тесная взаимосвязь между наличием ряда факторов риска атеросклероза и повреждением эндотелия. К ним относятся: повышение АД, курение, нарушение углеводного обмена, возраст. Наиболее хорошо изучена роль дислипидемии. Низкий фолатный статус способствует развитию ГГЦ. ГЦ является чрезвычайно активным веществом, способным вступать во взаимодействие напрямую с NO с образованием нитрозогомоцистеина и последующим запуском каскада свободнорадикальных процессов, результатом которых является развитие ДЭ, а в последствии – структурных изменений сосудистой стенки [14].

В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляционная связь средней степени между уровнями ФТ и ГЦ плазмы кро-

ви, что согласуется с данными других авторов [2] и объясняется участием ФТ в метаболизме ГЦ. Концентрация ФТ прямо пропорционально, а ГЦ – обратно пропорционально коррелируют со степенью ЭЗВД и чувствительностью эндотелия ПА к напряжению сдвига, что подтверждается процентильным анализом при разделении пациентов на подгруппы в соответствии с концентрациями ФТ и ГЦ плазмы крови (таблица 3). Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Между тем, ряд авторов не выявили зависимости ЭЗВД и концентрацией ГЦ в плазме крови [15]. Однако показано, что ГЦ имеет более выраженную ассоциацию с функциональным состоянием эндотелия, чем ФТ. Это можно объяснить непосредственной активностью ГЦ в отношении эндотелия и тем фактом, что повышенный ГЦ, в отличие от ФТ плазмы, является более точным функциональным маркером дефицита ФТ на тканевом уровне и отражает либо низкое потребление ФТ с пищей, либо его функциональную недостаточность при полиморфизме ферментов метаболизма ФТ и ГЦ [10]. У обследованных больных уровень ФТ <8 нмоль/л оказался у 34%, а <15 нмоль/л – у 81%, ГГЦ была выявлена у 73% пациентов (n=84), ДЭ – у 90% (n=105) больных. В нашем исследовании не было обнаружено значимых корреляций между наличием ДЭ, содержанием ГЦ, ФТ плазмы и возрастом, что, вероятно, связано с узкими возрастными рамками, принятыми в протоколе исследования. Не были выявлены достоверные связи между наличием гиперхолестеринемии и ДЭ, содержанием ГЦ, хотя ГЦ прямо коррелировал с ЛПОНП. Мы объясняем это достаточно невысокими цифрами холестерина у обследованных больных в сравнении с аналогичными исследованиями других авторов, а также тем, что большинство пациентов непродолжительно (от 2 до 4 недель) получали в стационаре липидоснижающую терапию в небольших дозировках. Больные с нормальным и повышенным уровнем ГЦ, а также с различным фолатным статусом, не различались по факту курения, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, наличию АГ. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых установлено, что низкий уровень ФТ и/или ГГЦ являются факторами риска ССЗ, независимыми от возраста, массы тела, курения и уровня АД [16]. Из статистически значимых взаимосвязей следует обратить внимание на положительную ассоциацию концентраций вч СРБ и фибриногена, общего холестерина, и на отрицательную – со степенью ЭЗВД, что указывает на определенную роль процессов воспаления в патогенезе атеросклероза. Уровень фибриногена у больных ИМ был достоверно выше, чем у здоровых лиц. Выявленная тенденция повышения уровня фибриногена при высоком ГЦ плазмы подтверждает, что ГГЦ способствует тромбообразованию.

Заключение

По результатам проведенной работы можно сделать следующие выводы:

1. У больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда дефицит фолата плазмы крови (<5 нмоль/л) выявлен у 6% обследованных. Количество больных с субоптимальным фолатным статусом варьирует от 34% при уровне ФТ свыше 8 нмоль/л до 81% при уровне больше 15 нмоль/л.

2. Концентрация гомоцистеина плазмы крови выше 10 мкмоль/л определена у 73% больных ИБС с перенесенным ИМ и у 33% здоровых лиц.

3. Наличие дисфункции эндотелия выявлено у 90% больных с перенесенным инфарктом миокарда и у 15% практически здоровых лиц.

4. Концентрация фолатов плазмы крови положительно, а гомоцистеина – отрицательно коррелирует со степенью эндотелий-зависимой вазодилятации и показателем чувствительности эндотелия плечевой артерии к напряжению сдвига.

Литература

1. Низкое потребление фолатов с пищей ассоциируется с повышенной частотой острых коронарных событий:KIHT исследование / Войтилайнен С. [и др.] // Питание и обмен веществ: сб. научных

статей / Ин-т биохимии НАН Беларуси; под науч. ред. А. Г. Мойсеенка. – Гродно, 2002. – С. 13 – 28.
2. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови / И. В. Чернякова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 3. – С. 52 – 57.
3. Спиричев, В. Б. Биологически активные добавки как дополнительный источник витаминов в питании здорового и больного человека / Здравоохранение. – 2006. – № 10. – С. 46-52.
4. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease / Morrison H. I. [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 275. – P. 1893 – 1896.
5. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of infarction in US physicians / L. Chasan-Taber [et al.] / / J. Am. Col.l Nutr. – 1996. – № 15. – P. 136 – 142.
6. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / A. R. Folsom [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 204 – 210.
7. Folate and vitamin B-12 and risk of fatal cardiovascular disease: cohort study from Busselton, Western Australia / J. Hung [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 131 – 137.
8. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease / C. Boushey [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049 – 1057.
9. Folate acid, vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women / E. Rimm [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 359 – 364.
10. Folate intake, plasma folate and homocysteine status in random Finnish population / G. Alftan [et al.] // Eur.J.Clin.Nutrition. – 2003. – Vol. 57. – P. 81 – 88.
11. Celermajer, D. S. Tensing endothelial function using ultrasound / D. S. Celermajer // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32 (suppl. 3). – P. 29 - 32.
12. Ubbink, J. B. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum / J. B. Ubbink, W. J. Vermaak, S. Bissbort // J.of Chromatography. – 1991. – Vol. 565. – P. 441-446.
13. The clinical implications of endothelial dysfunction / M. E. Widlansky [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1149-1160.
14. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models / C. Chen [et al.] // J. Surg. Rex. – 2000. – Vol. 881. – P. 26-33.
15. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering / Doshi S. N. [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105, № 1. – P. 22-26.
16. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project / I. Graham [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 1775-1781.

Поступила 04.04.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© КОЗЛОВСКИЙ В.И., ПЕЧЕРСКАЯ М.С., 2009

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., ПЕЧЕРСКАЯ М.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра факультетской терапии

Резюме. Обследовано 253 больных артериальной гипертензией II степени. У 34,7% больных выявляется ортостатическая гипотензия во время активной ортостатической пробы, что сопровождается повышением частоты развития летальных исходов, суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда, нарушений сердечного ритма, нестабильной стенокардии и летальных исходов ($p<0,05$) в течение года. Коррекция гипотензивной терапии с учетом избыточных ортостатических реакций позволяет достоверно ($p<0,05$) снизить частоту ортостатической гипотензии до 10,2%, общее число неблагоприятных событий, число вызовов скорой помощи и госпитализаций. Относительный риск развития неблагоприятных событий в сумме в 5,2 (ДИ 2,3-11,8) раза ниже у больных с коррекцией гипотензивной терапии, чем в контрольной подгруппе.

Ключевые слова: *ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия, отдаленные результаты.*

Abstract. 253 patients suffering from essential hypertension of II degree were studied. 34,7% of patients have orthostatic hypotension during active orthostatic test, this being accompanied by an increase in the rate of lethal outcomes, total number of strokes, myocardial infarction, cases of arhythmia, unstable angina pectoris and lethal outcomes ($p<0,05$) within a year. Correction of hypotensive therapy with regard to superfluous orthostatic reactions, allows to lower reliably ($p<0,05$) the incidence of orthostatic hypotension up to 10,2%, the total number of adverse events, the number of emergency calls and hospitalizations. Relative risk of adverse events development is in sum 5,2 (ID 2,3-11,8) times lower in patients with correction of hypotensive therapy than in the control subgroup.

Заболевания сердечно-сосудистой системы и в первую очередь артериальная гипертензия (АГ) представляют собой серьезную медико-социальную проблему, являясь одной из основных причин в структуре инвалидности и смертности.

Основной целью лечения больных АГ является максимальное снижение суммарного риска развития неблагоприятных событий (инсультов, инфарктов, летальных исходов). Лечение направлено на коррекцию модифицируемых факторов риска, предотвращение поражения органов-мишеней и достижение целевого уровня артериального давления (АД).

Неадекватный подбор дозировок, нерациональная методика применения, нерегулярный контроль за уровнем артериального давления могут привести к избыточному снижению АД и/или развитию патологических ортостатических реакций (ОР).

Наиболее клинически значимой и изучаемой является ортостатическая недостаточность. Она проявляется ортостатической гипотензией (снижение систолического более 20 мм.рт.ст. и/или диастолического более 10 мм.рт.ст. артериального давления) и постуральной тахикардией (увеличение ЧСС более чем на 30 ударов в минуту по сравнению с горизонтальным положением или больше чем

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии. – Печерская М.С.*

120 ударов в минуту в течение первых 10 минут вертикального положения) [1, 2, 3]. Некоторые авторы выделяют синдром постуральной тахикардии как одно из проявлений хронической ортостатической недостаточности [4].

Выраженная ортостатическая гипотензия (ОГ) может сопровождаться существенными расстройствами церебрального, коронарного и почечного кровотока и часто ассоциирована с неблагоприятными исходами (инсульты, инфаркты, ТИА, внезапная смерть) [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Так, по данным Роттердамского исследования ортостатическая гипотензия сопровождается повышением риска развития ишемической болезни сердца у пожилых людей в 1,3 раза (доверительный интервал (ДИ) 1,08-1,57), риск смертности у пациентов в 1,8 раза (ДИ 1,25-2,60) [10].

В исследовании ARIC показано повышение риска развития ишемического инсульта у лиц с ортостатической гипотензией в 2 раза (доверительный интервал 1,2-3,2) [7]. В некоторых исследованиях с повышением сосудистой смертности было ассоциировано только избыточное снижение диастолического давления на 1 минуте ортостатической пробы [7, 11, 12].

Изложенное выше нашло свое отражение в рекомендациях как Европейского, так и Американского обществ по лечению больных артериальной гипертензией, в которых имеются указания на то, что необходимо применять тесты с оценкой ортостатических реакций для оптимизации лечения [13, 14].

Таким образом, в настоящее время показано, что изменения сердечно-сосудистой системы у больных АГ сопровождаются значительным повышением частоты ортостатических реакций. Контроль ОР и их коррекция необходимы, так как они ассоциированы с неблагоприятными исходами. Однако до настоящего времени детально не исследованы частота и особенности ортостатических реакций у больных АГ на фоне современных гипотензивных средств, не предложена методика их коррекции.

Цель данной работы – определение отдаленных результатов лечения и риска неблагоприятных исходов у больных АГ II степени с учетом избыточных ортостатических реакций во время активной ортостатической пробы.

Методы

Обследовано 253 пациента с артериальной гипертензией II степени, находившихся на лечении в стационаре по поводу гипертонического криза. Продолжительность артериальной гипертензии составила 9,9±8,9 лет. Стадия заболевания устанавливалась согласно классификации ВОЗ, 1999. Пациенты случайным образом были разделены на 2 подгруппы. В I (контрольной) подгруппе гипотензивную терапию проводили традиционным образом, без учета ОР. Во II подгруппе гипотензивную терапию проводили с учетом ОР и коррекцией терапии по предложенному алгоритму. Характеристика полового и возрастного состава обследованных представлена в таблице 1. Достоверных отличий по полу и возрасту в подгруппах не наблюдалось.

Диагноз сопутствующих заболеваний устанавливался на основании клинических и инструментальных обследований. У 30 человек выявлялся хронический гастрит, у 14 язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки вне обострения, у 12 – варикозное расширение вен нижних конечностей, у 22 – сахарный диабет II типа, у 27 – атеросклероз аорты, у 38 пациентов – стабильная стенокардия напряжения I-II функционального класса, у 34 – хронический пиелонефрит вне обострения, 18 больных перенесли инфаркт

Таблица 1

Характеристика полового и возрастного состава изучаемых подгрупп

Обследованные	Количество	Мужчины	Женщины	Средний возраст (лет)
Всего больных АГ	253	130	123	56,4±10,9
I подгруппа	145	70	75	56,9±11,4
II подгруппа	108	60	48	55,2±10,2

миокарда, 15 – острое нарушение мозгового кровообращения.

Критериями исключения были: сердечная недостаточность III-IV функционального класса, постоянная форма фибрилляции предсердий, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в последние 3 месяца, симптоматические АГ, острые инфекционные заболевания.

Всем пациентам проводилась медикаментозная терапия, включающая прием эналаприла 20-40 мг/сут или лизиноприла 10-20 мг/сут в сочетании с метопрололом 50-100 мг/сут или гипотиазидом 25-100 мг/сут, индапом 2,5 мг/сут, амлодипином 5-10 мг/сут. Достоверных отличий в числе принимаемых препаратов и их дозировках в I и II подгруппах не наблюдалось.

Активная ортостатическая проба (АОП) выполнялась утром натощак или через 1,5-2 часа после еды. Пациент находился в горизонтальном положении 10 минут, измерялось АД, частота сердечных сокращений (ЧСС). Затем обследуемый в течение 3-5 секунд самостоятельно вставал, АД и ЧСС регистрировали на 1-й и 5-й минутах вертикального положения.

Во время пробы оценивали жалобы церебрального, вегетативного и кардиального характера. При невозможности находиться в вертикальном положении из-за выраженной слабости, головокружения, нарушения постурального тонуса, предобморочного состояния проба прекращалась.

У 108 пациентов (II подгруппа) активная ортостатическая проба выполнялась в 7, 12, 17 и 22 часа по описанной выше методике. Кроме того, пациенты были обучены методике проведения ортостатического теста для самостоятельного контроля ОР с помощью системы Watch BP O3 компании Microlife. Первый тест пациенты проводили в присутствии инструктора, а далее, при правильном его выполнении, самостоятельно в указанное время и по потребности (при ухудшении самочувствия, появлении слабости, головокружения и т.д.)

Оценка результатов АОП: патологическими ортостатическими реакциями считали ортостатическую гипотензию и постуральную тахикардию [1, 2, 3].

Оценка тяжести ОР проводилась следующим образом:

• Легкие ОР – отсутствие клинической симптоматики при избыточном снижении АД и/или неадекватной реакцией ЧСС во время пробы.

• Средней тяжести ОР – жалобы кардиального, церебрального и вегетативного характера, без выраженных нарушений постурального тонуса.

• Тяжелые ОР – выраженные клинические проявления и нарушения постурального тонуса, вплоть до развития пре- или синкопальных состояний.

Алгоритм коррекции гипотензивной терапии.

1. Избыточное снижение АД на 1 минуте ортостаза:

• снижение дозы гипотензивных препаратов;

• замена препаратов с вазодилятирующим эффектом (антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) на бета-адреноблокатор.

2. Постуральная тахикардия:

• коррекция дозы и добавление бета-адреноблокотора;

• замена препаратов с вазодилятирующим эффектом на бета-адреноблокатор.

3. Отсутствие прироста ЧСС:

• снижение дозы бета-адреноблокаторов;

• замена бета-адреноблокатора на препараты с вазодилятирующим эффектом.

4. Адекватная реакция на АОП:

• продолжение терапии;

• увеличение дозы препаратов при необходимости.

Оценка отдаленных результатов.

Проанализировано количество инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии, нарушений ритма, летальных исходов. Оценено количество вызовов скорой помощи, госпитализаций. Средний срок наблюдения составил 389,9±156,5 дней (1,1±0,4 года).

Материал обработан с помощью пакета статистических программ Статистика 6.0. В статье представлены средние данные ± стандартная девиация [15].

Результаты

При поступлении в стационар систолическое АД (САД) в группе было 170,5±24,9 мм.рт.ст., диастолическое (ДАД) 98,4±14,4 мм.рт.ст. Жалобы церебрального характера наблюдались у 89% больных, кардиального – у 38% больных.

Проведенное лечение сопровождалось улучшением самочувствия, снижением головных болей, болей в области сердца.

При выписке в I подгруппе САД 129,8±6,1 мм.рт.ст., ДАД 81,5±4,7 мм.рт.ст., целевой уровень АД достигнут у 79,3% (n=115) пациентов. Во II подгруппе САД 131,7±7,4 мм.рт.ст., ДАД 83,6± 5,7 мм.рт.ст., целевой уровень АД достигнут у 79,6% (n=86) пациентов.

При проведении АОП в 1-2 сутки поступления в стационар ортостатическая гипотензия регистрировалась у 34,7% (n=88) больных. Из них в I подгруппе у 50 (34,5%) больных, во II подгруппе - у 38 (35,2%).

Проведение пробы в разное время суток у пациентов II подгруппы позволило выявить ортостатическую гипотензию еще у 11 человек (всего у 49; 45,4%). Еще чаще выявлялось избыточное снижение артериального давления при дополнительном многократном самостоятельном проведении АОП (49,1%). Следует отметить, что достаточно точное самостоятельное выполнение АОП оказалось возможным только у 92,6%, 8 человек не смогли правильно, в полном объеме выполнить пробу.

На 7-11 сутки стационарного лечения ортостатическая гипотензия при однократном исследовании утром АОП регистрировалась у 35 (24,1%) пациентов I подгруппы. У II группы больных проведена коррекция дозировок гипотензивных средств в результате патологические ортостатические реакции выявлены у 11 (10,2%) больных ($p<0,05$).

Распределение числа патологических ОР различной тяжести представлено в таблице 2.

Вначале оценили отдаленные результаты лечения у больных АГ с ортостатической гипотензией, зарегистрированной в 1-3 сутки стационарного лечения и у больных АГ без ортостатической гипотензии. Полученные результаты представлены в таблице 3.

В течение 1,1±0,4 года у больных артериальной гипертензией с избыточными ортостатическими реакциями в 1-3 сутки поступления в стационар достоверно чаще зарегистрированы летальные исходы от заболеваний сердечно – сосудистой системы. Суммарное число событий (инсультов, инфарктов, летальных исходов) было также достоверно больше ($p<0,05$) у больных АГ с ортостатической гипотензией (n=27), чем у больных без ортостатической гипотензии (n=19). Кроме того, эти больные достоверно

Таблица 2

Частота ортостатических реакций разной тяжести в начале и конце стационарного лечения (исследование в утреннее время)

Тяжесть ОР	Подгруппы	Время обследования			
		1-3 день		7-11 день	
		число	%	число	%
Легкие	I	15	10,3	19	13,1
	II	9	8,3	6	5,6
Средней тяжести	I	33	22,8	16*	11
	II	26	24,1	5 *	4,6
Тяжелые	I	2	1,4	0	0
	II	3	2,8	0	0
Суммарно	I	50	34,5	35*	24,1
Суммарно	II	38	35,2	11*	10,2
Суммарно	I и II	88	34,7	46*	18,2

Примечание: * – достоверные отличия в начале и при втором обследовании; подчеркнуты достоверные отличия между I и II подгруппами ($p<0,05$).

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения у больных артериальной гипертензией

Отдаленные результаты	Общее кол-во больных n=253	Больные АГ с ОГ n=88	Больные АГ без ОГ n=165
Инсульты	4	3	1
Инфаркты	3	2	1
Нестабильная стенокардия	16	9	7
Аритмии	17	8	9
Летальные исходы от сердечно-сосуд. заболеваний	6	5	1*
Летальные исходы (от других причин)	2	1	1
Вызова скорой помощи	142	70	72*
Госпитализации	67	33	34*

Примечание: * – p<0,05 достоверные отличия между подгруппами.

чаще вызывали скорую помощь и госпитализировались в стационар по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Относительный риск развития летальных исходов у больных с ОГ был 9,38 (ДИ 11,1-79,2), а неблагоприятных событий в сумме в 2,84 (ДИ 1,7-4,78) раза выше, чем у больных без ортостатической гипотензии.

Проанализированы отдаленные результаты лечения у больных АГ с коррекцией гипотензивной терапии по предложенному алгоритму и у больных получавших традиционную терапию без учета выраженности ОР. Полученые результаты отражены в таблице 4.

Относительный риск развития неблагоприятных событий в сумме в 5,2 (ДИ 2,3-11,8) раза ниже у больных с коррекцией гипотензивной терапии по предложенному алгоритму, чем в контрольной подгруппе.

Обсуждение

Таким образом, ортостатическая гипотензия зарегистрирована у 34,7% больных АГ при проведении АОП в утренние часы. Разработанный метод оценки ортостатических реакций в разное время суток и метод самоконтроля ОР с помощью Watch BP O3 позволяет достоверно чаще (p<0,05) выявлять ортостатическую гипотензию и неадекватные дозы гипотензивных препаратов, а алгоритм действий врача своевременно оптимизировать лечебные мероприятия.

У больных артериальной гипертензией с избыточными ортостатическими реакциями относительный риск развития летальных исходов и неблагоприятных событий в целом достоверно выше, чем у больных без ортостатической гипотензии.

Таблица 4

Отдаленные результаты лечения у больных артериальной гипертензией

Отдаленные результаты	I подгр. n=145	II подгр. n=108
Инсульты	3	0
Инфаркты	4	0
Нестабильная стенокардия (НС)	14	2*
Аритмии	14	3
Летальные исходы от сердечно-сосуд. заболеваний	6	0
Летальные исходы (от других причин)	1	1
Вызова скорой помощи	105	37*
Госпитализации	53	14*

Примечание: * – p<0,05 достоверные отличия между подгруппами.

Следовательно, в лечении больных АГ необходимо учитывать выраженность ортостатических реакций, особенно ассоциированных с приемом избыточных дозировок лекарственных средств или нерационально подобранной комбинацией препаратов, и своевременно оптимизировать терапию. Определено, что в подгруппе пациентов с коррекцией гипотензивной терапии общее число неблагоприятных событий (инсультов, инфарктов, летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы) оказалось достоверно меньше (n=6), чем у пациентов, получавших гипотензивную терапию без учета выраженности ОР (n=41, p<0,05). Кроме того, пациенты II подгруппы достоверно реже находились на стационарном лечении или вызывали скорую помощь (p<0,05).

Заключение

1. У 34,7% больных артериальной гипертензией II степени выявляются избыточные ортостатические реакции. Самостоятельный контроль ортостатических реакций в течение суток позволяет выявить ортостатическую гипотензию достоверно чаще (у 49,1%, p<0,05), чем утреннее однократное исследование.

2. Ортостатическая гипотензия сопровождается повышением частоты развития летальных исходов, суммарного числа инсультов, инфарктов миокарда, нарушений сердечного ритма, нестабильной стенокардии и летальных исходов (p<0,05) в течение года.

3. Предложенный метод коррекции гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией с учетом избыточных ортостатических реакций позволяет достоверно (p<0,05) снизить частоту ортостатической гипотензии до 10,2% по сравнению с контрольной группой (24,1%), число вызовов скорой помощи и госпитализаций, общее число неблагоприятных событий (инсультов, инфарктов, аритмий, нестабильной стенокардии, летальных исходов).

Литература

1. Consensus statement on definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology (special article) // Neurology. – 1996. – Vol. 46. – P. 1470.
2. Mansoor, G. A. Orthostatic hypotension due to autonomic disorders in the hypertension clinic / G. A. Mansoor // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 19. – N 3. – P. 319-323.
3. Postural tachycardia syndrome (POTS) / P. A. Low [et al.] // Neurology. – 1995. – Vol. 45. – P. 19-25.
4. Stewart, J. M. Vascular perturbations in the chronic orthostatic intolerance of the postural orthostatic tachycardia syndrome / J. M. Stewart, A. Weldon // J. Appl. Physiol. – 2000. – Vol. 89. – P. 1505-1512.
5. Eigenbrodt, M. L. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study 1987–1996 / M. L. Eigenbrodt, K. M. Rose, D. J. Couper // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 2307-2313.
6. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. Rose [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13. – P. 571-578.
7. Динамика пульсового давления в ортостатической пробе: взаимосвязи с факторами риска, поражением сердца и сосудов у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста / А. А. Дзизинский [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 10. – С. 19-23.
8. Оленская, Т. Л. Ортостатическая проба в прогнозе исходов у больных артериальной гипертензией / Т. Л. Оленская, В. И. Козловский // Стратегия борьбы с артериальной гипертензией и её осложнениями в условиях реформирования здравоохранения: мат. II междунар. науч.-практич. конф. – Витебск, 2002. – С. 59-60.
9. Masaki, K. H. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. / K H. Masaki, I. J. Schatz, C M. Burchfiel // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2290–2295.
10. Orthostatic Hypotension and Risk of Cardiovascular Disease in Elderly People: The Rotterdam Study / C. Verwoert, [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2008. – Vol. 56, N 10. – P. 1816-1820.
11. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. / I. Rдihд [et al.] / / Arch. Intern. Med. – 1995. – Vol. 155, N 9. – P. 930-935.
12. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. / H. Luukinen [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159, N 3. – P. 273-280.
13. Chobanian, A. V. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560-2572.
14. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension. / G. Mancia, G. De Backer // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
15. Боровиков, В. Статистика – искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. – СПб., 2001. – С. 649.

Поступила 13.05.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© ФОМИН А.В., ЖОЛДОШБЕКОВ Е.Ж., 2009

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГАНГРЕНЫ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ФОМИН А.В.*, ЖОЛДОШБЕКОВ Е.Ж.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Кыргызская государственная медицинская академия***

Резюме. Проанализированы результаты лечения 78 больных сахарным диабетом и гангреной нижних конечностей. Лечение данной категории больных было комплексным с гликемическим контролем и воздействием на все звенья патогенеза болезни. Ампутация выполнялась по абсолютным показаниям в связи с влажной гангреной. На первом этапе ампутация произведена в первые сутки стационарного лечения. Отмечено прогрессирование процесса, высокая летальность. Изменение тактики с выполнением операции после комплексной подготовки в условиях стабилизации процесса и индивидуальный подход к выбору вмешательства способствовали сохранению опорной функции конечности и позволили улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: *сахарный диабет, гангрена конечности, осложнение, ампутация конечности, интенсивная терапия.*

Abstract. The results of treatment of 78 patients with diabetes mellitus and gangrene of lower extremities were analyzed. The treatment of the given category of patients was complex with glycemia control and influence on all parts of disease pathogenesis. Amputation was performed according to absolute indications due to moist gangrene. At the first stage the amputation was made within the first day of hospitalization. Process progression, high lethality were noted. Change of tactics with the performance of operation after complex preparation under the conditions of process stabilization and an individual approach to intervention choice promoted the preservation of basic function of the extremity and enabled the improvement of treatment results.

В настоящее время пристальное внимание диабетологов всего мира привлекают вопросы заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД), а также анализ факторов, определяющих эти показатели. СД является серьезной проблемой здравоохранения. Поражая лиц любого возраста и национальности, СД приводит к раннему развитию осложнений. Осложнения сахарного диабета снижают качество жизни больных и, вследствие сокращения трудоспособности, роста инвалидизации и смертности, наносят обществу огромный социально-экономический ущерб [2, 5, 16].

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра факультетской хирургии. – Фомин А.В.*

Почти 250 миллионов людей, что примерно составляет 6% населения нашей планеты, больны сахарным диабетом. По данным ВОЗ, в 1995 году в мире насчитывалось 100 млн. больных сахарным диабетом. По прогнозам ВОЗ это число ежегодно увеличивается на 8-12% [13].

Около 30-40% больных диабетом в течение всей жизни имеют проблемы, обусловленные гнойно-воспалительными процессами нижних конечностей. Частота госпитализаций больных в хирургические стационары с осложненными формами диабетической стопы колеблется от 20% до 25% [2, 5, 10, 11].

Одним из распространенных осложнений СД являются сосудистые нарушения. Сосудистые нарушения при сахарном диабете включают поражение мелких сосудов: капил-

ляров, венул, артериол (микроангиопатия) и крупных артерий (диабетическая макроангиопатия). Практически через 10-15 лет от манифестации диабета диабетическая микроангиопатия встречается у всех пациентов и имеет генерализованный характер, поражая мелкие сосуды глаз, почек, мышц, кожи и др. Согласно данным литературы, у мужчин, страдающих сахарным диабетом, сосудистые поражения приводят к увеличению частоты развития гангрены по сравнению с клинически здоровыми людьми в 53 раза, а у женщин – в 71 раз. У больных сахарным диабетом в возрасте до 50 лет гангрена развивается 156 раз чаще; в возрасте 50-60 лет в 85 раз чаще и у лиц старше 70 лет в 53 раза чаще, чем у здоровых людей этого же возраста. В целом риск высокой ампутации при сахарном диабете в 5-10 раз выше, чем при его отсутствии [3, 5, 7, 8, 12, 15].

У больных СД значительные изменения претерпевает свертывающая система крови, что приводит к «перманентно» существующей тромбоопасности по типу хронического синдрома «микрососудистого микросвертывания крови». Увеличивается агрегация эритроцитов, тромбоцитов, повышается протромбиновый индекс, меняется количество и качество фибриногена, понижается фибринолитическая активность крови, причем наиболее выражены эти изменения при наличии диабетической микроангиопатии. Возникающие в микроциркуляторном русле множественные тромбы нарушают гемодинамику и способствуют прогрессированию сосудистых изменений [1].

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных сахарным диабетом, осложнённым гангреной нижних конечностей.

Методы

Нами проанализированы результаты лечения 78 больных сахарным диабетом и гангреной нижних конечностей, госпитализированных в отделение хирургии в 2005-2007 годы. Мужчин было 42(53,8%), женщин 36 (46,2%). Наиболее многочисленной была группа больных в возрасте от 50 до 70 лет (62,8%), старше 70 лет было 13 (16,7%) и 16 (20,5%) пациентов были в возрасте до 50 лет.

Длительность диабета от одного года до 10 лет отмечена у 19 (24,4%) пациентов, от 11 до 20 лет – у 36 (46,1%), больше 20 лет у 23 больных (29,5%). Основная масса больных (97,4 %) страдали сахарным диабетом второго типа. У всех больных отмечено тяжелое течение сахарного диабета. При поступлении диагностирована стадия декомпенсации. Сопутствующие заболевания были у всех обследованных больных. Наиболее часто диагностировались ишемическая болезнь сердца – у 29 пациентов (37%) и артериальная гипертензия – у 34 больных (43,5%), другие заболевания отмечены у 19,2% пациентов. Сочетание нескольких сопутствующих заболеваний было у 54,8% больных.

Помимо общеклинического обследования (анамнез, осмотр, общий анализ крови и мочи, сахар крови и мочи, печеночные и почечные тесты и т.д., согласно принятым стандартам), применялись и специальные методы обследования: комплементарная активность сыворотки крови оценивалась по методу Л.С. Резниковой (1967), лизоцим по З.В. Ермоловой, К.А. Каграмовой (1966); иммуноглобулины A, M, G по методу C. Manchini и соавт. (1965), определение количества Т-лимфоцитов по Blanko и соавт. (1975), В-лимфоцитов по Jordal (1972). Допплерографию выполняли на допплере анализаторе «Доптон Д.И.-01С». Микрофлору зоны некрозов и чувствительность микрофлоры к антибиотикам исследовали по результатам посева на стандартные среды.

Результаты и обсуждение

Анамнестические данные позволили установить, что гнойно-некротические процессы у больных сахарным диабетом начинают развиваться уже в первые годы заболевания. Возникновение некротических процессов не зависит от длительности течения сахарного диабета, их развитие возможно даже при латентном течении заболевания. У одного пациента с гангреной стопы болезнь выявлена впервые в клинике. Ранее пациент за медицинской помощью не обращался.

Уровень гангрены и объём оперативного вмешательства представлены в таблице 1.

Таблица 1

Объём оперативных вмешательств и летальность у больных сахарным диабетом и гангреной нижних конечностей

Группы больных	Виды оперативных вмешательств				Умерли (летальность)
	Некрэкто-мии	Экзартикуляции и ампутации на стопе	Высокие ампутации на уровне бедра	Повторные оперативные вмешательства	
Гангрена стопы n=18			18	1	7 (38,9%)
Гангрена пальцев стопы n=34		34	3	12	1 (2,95%)
Локальные некрозы стопы n=26	26			11	0
Всего n=78	26 (33,4%)	34 (43,6%)	21 (27,0%)	24 (30,8%)	8 (10,2%)

Влажная гангрена стопы с переходом в голень была у 18 больных (23,2%). Гангрена пальцев стопы отмечена у 34 пациентов (43,5%), локальные некрозы стопы – у 26 (33,3%).

Комплексная терапия, проводимая больным сахарным диабетом с момента поступления, включала несколько направлений. Для коррекции сахара крови переходили на простой инсулин с суточным мониторингом колебания глюкозы крови (не менее двух раз за сутки). Короткое действие простого инсулина позволило легче подобрать дозу и добиться быстрой компенсации сахарного диабета. Наряду с этим больным назначалась неспецифическая детоксикационная терапия, антикоагулянтная и дезагрегантная терапия (гепарин, аспирин) проводилась под контролем показателей свертывания крови. Пациенты получали препараты, улучшающие микроциркуляцию крови (реополиглюкин, трентал, курантил, вазонит и т.д.). Кроме того, они получали антиоксиданты (витамин Е), гепатопротекторы и обезболивающие препараты.

Антибактериальная терапия включала назначение не менее двух антибиотиков широкого спектра действия внутримышечно, одним из которых был представитель цефалоспоринового ряда. Коррекцию антибактериальной терапии проводили согласно результатам посева.

При исследовании выявлено, что в 53% случаев в посевах отделяемого из раны больных высеяны стафилококки, в 37% случаев была ассоциация микробов, в 4%-кишечная палочка, в 6%-синегнойная палочка. Большинство высеянных микроорганизмов не были чувствительны к используемым антибиотикам. К пенициллину устойчивы все, гентамицину – 38%, к линкомицину – 32%, выявлена чувствительность к кефзолу – 41%, к роцефину – 69%, к мандолу – 36%, к тиенаму – 100%. Смена антибиотиков в процессе лечения выполнялась согласно антибиотикограмме. Наиболее часто назначались ципрофлоксацин, цефодар, роцефин и т.д. Местное лечение включало ежедневные перевязки (по мере необходимости перевязки выполнялись дважды в сутки) с использованием различных мазей на гидрофильной основе (левомиколь, левосин и т.д.).

Большой удельный вес сопутствующих заболеваний требовал их адекватного лечения, что выполнялось по согласованию с «узкими» специалистами в сочетании с терапией основного заболевания.

Следует отметить, что при поступлении температурная реакция у 21 (26,9%) пациента, несмотря на воспалительный процесс, не превышала 37,0°С. В анализах крови сдвигов лейкоцитарной формулы не наблюдалось.

Известно, что одним из основных звеньев в лечении данной категории больных является иммуностимуляция, так как в прогрессировании гнойно-некротического процесса большую роль играет угнетение иммунной защиты организма [4, 6, 9]. Мы в лечении больных пользовались препаратом Т-активин.

Анализ иммунограммы больных при поступлении позволил выявить резкое снижение Т-лимфоцитов (42,7±5,7) ($p<0,05$). В-лимфоциты имели тенденцию к снижению(8,7±0,71), а у некоторых больных они были даже повышены. Снижена лизоцимная и комплементарная активность сыворотки крови (0,38±0,03; 40,4±2,7), количество иммуноглобулинов (Ig) А 9,13±0,53г/л; Ig M 0,67±0,16г/л и IgG 27,3±1,5 г/л ($p<0,05$). После начала лечения у больных появлялась температурная реакция и лейкоцитоз, что могло свидетельствовать о восстановлении иммунной защиты.

После проведенного лечения количество Т-лимфоцитов значительно повысилось, до 58,6±4,9 ($p<0,05$), за счет Т-киллеров, а количество В-лимфоцитов увеличилась незначительно до 10,4±0,78. Повысилась лизоцимная и комплементарная активность сыворотки крови (0,43±0,06;47,5±1,65) ($p<0,05$), изменилось количество всех классов иммуноглобулинов (А– 4,5±0,73 г/л; М –1,1±0,12 г/л; G – 19,78±0,59 г/л, $p<0,05$), но к моменту выписки у многих больных эти показатели не достигали нормы, что может свидетельствовать о глубокой угнетенности иммунной защиты.

Двадцати одному больному сахарным диабетом и влажной гангреной стопы в первые сутки пребывания в стационаре по абсолютным показаниям произведена ампутация нижней конечности на уровне бедра. Умерло 7 человек. Летальность 38,9%. Из 34 больных, госпитализированных с гангреной пальцев стопы, на первые сутки операции выполнены 12 больным. После выполненной операции отёк и гиперемия распространились на стопу. Произведено дополнительное вскрытие флегмоны стопы по подошвенной поверхности. У трёх больных, несмотря на проводимое лечение, процесс прогрессировал. Этим больным выполнена высокая ампутация на уровне бедра. Один больной умер.

После анализа полученных результатов мы изменили тактику ведения данной категории больных. Оперативное вмешательство 19 больным произведено после предоперационной подготовки, включавшей активное консервативное лечение с момента поступления. Операция выполнялась после уменьшения отека и появления демаркационной линии, что примерно определялось на 4-6 сутки. После выполненной подготовки проводили экзартикуляцию пальца. При таком подходе дальнейших осложнений, требующих оперативных вмешательств, не наблюдалось. У больных с локальными гангренами нами произведены повторные некрэктомии. У одного пациента после ампутации на уровне бедра рана нагноилась. После стабилизации процесса и очищения раны выполнена реампутация. Всего повторные вмешательства выполнены 24 пациентам. Умерло 8 пациентов (10,2%). Среди причин летальных исходов преобладали: острый инфаркт миокарда – у четырёх больных (5,1%), полиорганная недостаточность – у 2 пациентов (2,6%). Среднее пребывание больных в стационаре составило 37,5±6,4 дня.

Заключение

Лица, страдающие сахарным диабетом, осложненным гангреной нижних конечностей, на сегодняшний день остаются тяжелой категорией больных хирургических стационаров. Наличие сопутствующих заболеваний, нарушение общего обмена, снижение иммунной защиты приводят к тяжёлому, затяжному течению инфекционного процесса. Лечение данной категории больных должно быть комплексным, направленным на все звенья патогенеза болезни.

Эффективность хирургического вмешательства повышается при его выполнении в условиях стабилизации процесса. При выборе метода оперативного лечения целесообразно применять индивидуальный подход.

Литература

1. Коагуляционные маркеры эндотелиального стресса у больных СД 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией / Н. В. Аминева [и др.] // Пробл.эндокр. – 2002. – Т.47, № 4. – С. 27-30.

2. Белогурова, Е. В. Динамика нарастания патологических изменений стопы у больных с СД / Е. В. Белогурова // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. – 2001. – С.323.
3. Диабетическая ангиопатия, Na^-, H^+ обмен в эритроцитах больных СД II типа/ М. Ф. Белоярцева [и др.] // Акт. пробл. совр. эндокринологии: Матер. IV Всерос. конгр. эндокр. – СПб. – 2001. – С.25.
4. Газин, И. К. Изменение некоторых показателей врожденного иммунитета и иммунотропное действие озонотерапии в сравнении с традиционным лечением больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей / И. К. Газин, Н. П. Истомин // Иммунология. – 2008. – № 3. – С. 176-178.
5. Синдром диабетической стопы / И. И. Дедов [и др.]. – М., 1998.
6. Жук, Е. А. Изменение иммунологических параметров при диабетическом кетоацидозе / Е. А. Жук // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы IV Всерос. конгресса эндокринологов. – СПб., 2001. – С. 68.
7. Диабетическая стопа / А. П. Калинин [и др.]. – Бишкек, 2000. – 286 с.
8. Кузмичев, В. Н. Изменение гликозированных белков сыворотки крови при диабетических микроангиопатиях // Современные аспекты хирургической эндокринологии / В. Н. Кузмичев, Е. И. Воробьева // Мат. УП Рос. симпоз. по хир.эндокринол., 16-18 сентябр. 1998 г. – Липецк, 1998. – С. 78-79.
9. Коровин, А. Я. Иммунологическая реабилитация больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы / А. Я. Коровин, С. Б. Базлов, М. А. Битин // Int. J.Immunorehabil. – 2001. – Vol. 3, № 1. – P. 92.
10. Москвичева, М. Г. Этапная система ведения пациентов с синдромом диабетической стопы / М. Г. Москвичева // Диабетическая стопа: тез.конф. – М., 2000. – С. 514-515.
11. Valutazione dell'atti vita del sulodexide nell' arteriopatia cronica periferica seleroateromatosa / B. Borreani [et al.] // Gazz. Med. It. – Arch. Sci. Med. – 1993. – Vol. 152. – P. 21-24.
12. Eskelinen, E. Lower Limb amputations in Southern Finland in 2000 and trends up to 2001 / E. Eskelinen, M. lepantalo, E. M. Hietala // Eur. J. Vasc. Endovasc. – Surg. – 2004. – Vol. 27. – P. 193-200.
13. Mayor, S. Diabetes affects nearly 6% of the worlds adults BMG / S. Mayor. – 2006. – Vol. 9. – P. 1191.
14. Mogensen, C. E. The concept of intensified multifactorial treatment in diabetes / C. E. Mogensen / / Medicographia. – 1997. – Vol.19, N 2. – P. 83-84.
15. Norgren, L. Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group.Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease. / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33. – Suppl. I. – P. 1-75.
16. Roman, S. H. Management of diabetes mellitus from a public health perspective / S. H. Roman, M. I. Harris / / Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 1997. – Vol.26, N 3. – P. 443-474.

Поступила 20.03.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ *HELICOBACTER PYLORI* НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

МАКАРЕНКО Е.В.*, ВОРОПАЕВА А.В., МАТВЕЕНКО М.Е.***

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», РНПЦ радиационной медицины и экологии человека***

Резюме. Целью исследования явилось изучение влияния генотипов *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) *vacA, cagA, iceA, babA, dupA (jhp0917 - jhp0918)* на морфологическиме изменения СОЖ у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом.

Обследовано 192 больных дуоденальными язвами в фазе обострения и ремиссии и 46 больных хроническим гастритом в возрасте от 20 до 60 лет.

Присутствие гена *vacA* m1 у больных дуоденальной язвой ассоциировано с атрофией желез слизистой оболочки тела желудка. У пациентов, имеющих ген *babA,* выявлялась более выраженная активность воспаления в антральном отделе желудка.

Наличие штаммов *H. pylori*, содержащих ген *cagA,* у больных хроническим гастритом ассоциировано с атрофией желез слизистой оболочки антрального отдела желудка и большей степенью плотности колонизации микроорганизма в антруме. Присутствие в генотипе *H. pylori* субтипа *vacA* s2 сопровождалось менее выраженной атрофией слизистой оболочки антрума и тела желудка.

Частота встречаемости субтипа *vacA* m1 гена вакуолизирующего цитотоксина у больных дуоденальной язвой превалировала в группе пациентов с более высокой степенью хронического воспаления в слизистой оболочке тела желудка (χ^2=4,56; p=0,033), а его аллельный ген *vacA* s2 ассоциирован с менее выраженными признаками воспаления в слизистой оболочке тела желудка (χ^2=5,87; p=0,015). Ген *dapA* чаще определялся при наличии выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка у больных дуоденальной язвой (χ^2=6,44; p=0,011).

Таким образом, инфицирование человека штаммами *H. pylori,* содержащими патогенные гены, может приводить к развитию патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori, субтипы, слизистая оболочка желудка, дуоденальная язва, хронический гастрит.*

Abstract. The aim of the study was to investigate the influence of genes *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) *vacA, cagA, iceA, babA, dupA (jhp0917 - jhp0918)* on the morphological changes of gastric mucosa in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis.

192 patients with duodenal ulcers and 46 patients with chronic gastritis aged 20-60 years were investigated.

The presence of potentially more pathogenic gene *vacA* m1 in patients with duodenal ulcer was associated with gastric atrophy. In patients with *babA* gene a higher activity of the inflammation in antrum was observed.

The presence of *H. pylori* strains, containing *cagA* gene, in patients with chronic gastritis was associated with gastric atrophy of antrum and a greater degree of density of microorganism colonization in antrum. The presence of *vacA* s2 in the *H. pylori* genotype was associated with less marked atrophy of antrum and body.

The occurrence frequency of subtype *vacA* m1 gene of vacuolating cytotoxin in patients with duodenal ulcer prevailed in the group with a higher degree of chronic inflammation of the stomach body mucosa (χ2=4,56; p=0,033), and the gene *vacA* s2 was associated with a less marked degree of inflammation of the stomach body mucosa (χ2=5,87; p=0,015). The *dapA* gene was determined more frequently in case of marked atrophy of stomach body mucosa in patients with duodenal ulcer (χ2=6,44; p=0,011).

Thus, the contamination of a person by *H. pylori* strains, containing pathogenic genes, can result in the development of pathomorphological changes in gastric mucosa.

Клинические проявления, вызванные присутствием *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в желудке инфицированного человека, зависят от присутствия вирулентных генов в составе микрорганизма и генетических особенностей хозяина. Повышенную вирулентность *H. pylori* детерминируют гены *vacA, cagA, iceA, babA, dupA*. С их присутствием связывают развитие наиболее значимых заболеваний желудка: атрофического гастрита, желудочных и дуоденальных язв, рака желудка [14].

Ген *vacA* (vacuolating cytotoxin gene) присутствует во всех штаммах *H.pylori* и кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина VacA, вызывающего образование вакуолей в эпителиоцитах и их гибель. Ген *vacA* имеет 2 региона: сигнальный – s (signal) и срединный – m (middle). Установлено, что штамм *vacA*s1m1 *H. pylori* продуцирует наибольший уровень цитотоксина VacA и чаще встречается при гастродуоденальных язвах. Штамм *vacA* s2m2 *H. pylori* не обладает существенной VacA цитотоксической активностью [8].

Ген *cagA*, или цитотоксин-ассоциированный ген (cytotoxin associated gene), присутствует не во всех штаммах *H. pylori* и является маркером островка патогенности PAI (pathogenicity island) и кодирует образование протеина CagA, который ассоциирован с язвенной болезнью, раком желудка и лимфомой [4]. Колонизация желудка штаммами *H. pylori cag*+ всегда ассоциируется с увеличением пролиферации слизистой желудка, в то время как данные о ее влиянии на апоптоз противоречивы. Имеются сообщения о повышении только пролиферативной активности без стимуляции апоптоза, работы других авторов свидетельствуют об активизации процессов апоптоза в клетках желудочного эпителия, ассоциированного с присутствием *cag*+ штаммов у грызунов и человека. Таким образом, *cag*+ штаммы *H. pylori* индуцируют интенсивный клеточный ответ: воспаление слизистой, клеточную пролиферацию и клеточную смерть [11, 15].

Ген *babA* (blood group associated binding gene) кодирует образование белка BabA (the blood group antigen binding adhesin) массой 75-kDa, который является посредником сцепления между Lewis b антигенами группы крови человека на клетках желудочного эпителия и *H. pylori*. BabA индуцирует продукцию интерлейкина IL-8 и его наличие связано с плотностью колонизации. Идентифицировано три аллеля гена *bab*: *babA1, babA2* и *babB*. Функционально активным является *babA2* ген, который в ряде регионов мира ассоциирован с язвенной болезнью и раком желудка [16, 18].

Ген *iceA* (induced by contact with epithelium) имеет два аллельных варианта: *iceA1* и *iceA2*. Было установлено, что аллельный ген *iceA1* чаще встречается при язвенной болезни, в то время как ген *iceA2* ассоциирован с гастритами [2].

В проведенном в Восточной Азии и Южной Америке исследовании был выявлен патогномоничный для дуоденальной язвы ген, названный *dupA* (duodenal ulcer promoting gene), который включает два гена *H. pylori jhp0917* и *jhp0918*. Этот ген повышает выживаемость микроорганизма в условиях низких значений pH. Наличие *dupA* гена связано с высоким риском развития дуоденальной язвы: отношение шансов (OR) равнялось 3,1 с 95 % доверительным интервалом равным 1,7-5,7 [7].

Проведенные ранее исследования неоднозначно оценивают взаимосвязь клинических и морфологических признаков гастродуоденальной патологии с определенными генотипами *H. pylori*. Имеются сообщения, демонстрирующие влияние патогенных штаммов *H. pylori* на возникновение гастродуоденальных язв и гистологических признаков воспаления и атрофии желез слизистой оболочки желудка (СОЖ) [2, 8, 16]. Другие авторы не находят четкой ассоциации клинических исходов и патоморфологии с субтипами *H. pylori* [5, 12].

В Республике Беларусь не проводилось исследований, посвященных изучению взаимосвязи генетических характеристик *H. pylori* и морфологических характеристик СОЖ у больных гастродуоденальной патологией.

Адрес для корреспонденции: *г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии № 2, р.тел. 221997, 212292, e-mail: makarenkoe@tut.by. – Макаренко Е.В.*

Целью нашего исследования явилось изучение влияния генотипов *H. pylori vacA, cagA, iceA, babA, dupA (jhp0917 - jhp0918)* на морфологические изменения СОЖ у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом.

Методы

Нами обследовано 192 больных дуоденальными язвами (ДЯ) в фазе обострения и ремиссии и 46 больных хроническим гастритом (ХГ) в возрасте от 20 до 60 лет.

Условия отбора пациентов были следующими: наличие хеликобактерной инфекции, отсутствие предварительной эрадикационной терапии, а также приема антибиотиков и/или висмутсодержащих препаратов в течение последнего месяца и антисекреторных препаратов в течение двух недель до исследования. Всем обследованным проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия с прицельной гастробиопсией. Для постановки полимеразной цепной реакции брались биопсийные образцы из антрального отдела желудка. Определялись *vacA* m1, *vacA* m1a, *vacA* m1b, *vacA* m2, *vacA* s1, *vacA* s1a, *vacA* s1b, *vacA* s1c, *vacA* s2, *cagA, iceA1, iceA2, babA* и *dupA (jhp0917 - jhp0918)* гены *H. pylori* с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия), «Амплисенс» (Россия), а также праймеров, синтезированных в институте физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси и фирмой «Termo Hybaid» (Германия).

Биопсийные образцы до проведения исследования хранились при температуре – 20°С. Затем их помещали в лизирующий буфер при температуре 56°С на два часа в твёрдофазном термостате ТЕРМО-48, фирмы БИОКОМ (Россия). Концентрация биоматериала составляла 100-200 mg/ml. Далее проводили выделение ДНК по стандартной методике [17].

Для морфологического исследования во время ФЭГДС получали 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилин-эозином, по Гимзе, ШИК-реакцией и альциановым синим. Описание гистологических препаратов проводилось в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы [3] с использованием визуально-аналоговой шкалы. Градации оценок включали: 0, 1, 2 и 3 балла. Проведен анализ влияния генотипов *H. pylori* на следущие морфологические показатели СОЖ: атрофию желез, активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация), хроническое воспаление (мононуклеарная инфильтрация), наличие лимфодных фолликулов и плотность колонизации *H. pylori* в слизистой оболочке (СО) антрального отдела и тела желудка.

Все обследованные нами пациенты с ДЯ и ХГ распределялись на две группы в зависимости от степени выраженности изучаемого гистологического признака. К первой группе относили пациентов с минимальной выраженностью гистологического показателя или его отсутствием (0-1 балл), ко второй группе относили пациентов с умеренной или выраженной степенью признака (2-3 балла). В каждой группе проанализирована частота встречаемости всех исследованных генов *H. pylori: vacA* m1, *vacA* m1a, *vacA* m1b, *vacA* m2, *vacA* s1, *vacA* s1a, *vacA* s1b, *vacA* s1c, *vacA* s2, *cagA, iceA1, iceA2, babA* и *dupA (jhp0917 - jhp0918).*

Статистическая обработка производилась методом непараметрической статистики с использованием U-теста Mann-Whitney для анализа морфологических показателей слизистой оболочки желудка и по критерию χ^2 Пирсона для определения частоты генов *H. pylori* с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., Okla., USA). Отличия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для оценки факторов риска вычислялось отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) [1].

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии статистически значимых взаимосвязей большинства морфологических характеристик СОЖ с генным составом *H. pylori* (табл. 1-4). В то же время у больных ДЯ присутствие потенциально более патогенного гена *vacA* m1 ассоциировано с атрофией желез СО тела желудка, в то время как наличие менее патогенного гена *vacA* m2, по-ви-

Таблица 1

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка (в баллах), связанные с генотипами *Helicobacter pylori vacA*s1, и *vacA*s2, и *vacA*m1, и *vacA*m2 у больных дуоденальной язвой

Показатели			*vacA*s1+ n=148	*vacA*s1– n=44	*vacA*s2+ n=77	*vacA*s2– n=115	*vacA*m1 + n=138	*vacA*m1- n=54	*vacA*m2+ n=109	*vacA*m2– n=83
Атрофия	Антрум	M±σ	1,08±0,65	1,05±0,75	1,04±0,66	1,09±0,68	1,08±0,67	1,04±0,68	1,03±0,67	1,13±0,67
		p	0,948		0,621		0,773		0,303	
	Тело	M±σ	0,43±0,62	0,57±0,70	0,50±0,67	0,44±0,62	0,55±0,68	0,24±0,45	0,39±0,63	0,56±0,65
		p	0,273		0,607		0,004		0,033	
Воспаление	Антрум	M±σ	1,78±0,51	1,94±0,56	1,81±0,51	1,83±0,53	1,81±0,53	1,85±0,50	1,83±0,52	1,81±0,52
		p	0,129		0,781		0,683		0,997	
	Тело	M±σ	1,39±0,57	1,57±0,61	1,39±0,60	1,46±0,58	1,98±0,59	1,13±0,55	1,37±0,58	1,51±0,59
		p	0,101		0,304		0,088		0,075	
Активность	Антрум	M±σ	1,52±0,66	1,55±0,70	1,46±0,62	1,58±0,70	1,52±0,70	1,55±0,59	1,61±0,69	1,43±0,63
		p	0,692		0,268		0,482		0,117	
	Тело	M±σ	0,99±0,62	1,20±0,74	1,01±0,60	1,06±0,69	1,08±0,70	0,95±0,54	1,01±0,66	1,08±0,64
		p	0,160		0,735		0,307		0,340	
Лимфоидные фолликулы	Антрум	M±σ	0,70±1,06	0,80±1,14	0,64±1,05	0,77±1,10	0,75±1,13	0,64±0,96	0,60±1,00	0,89±1,17
		p	0,727		0,480		0,308		0,145	
	Тело	M±σ	0,35±0,78	0,51±0,91	0,40±0,86	0,38±0,78	0,42±0,84	0,30±0,73	0,34±0,79	0,44±0,84
		p	0,412		0,938		0,469		0,520	
Метаплазия	Антрум	M±σ	0,11±0,36	0,29±0,53	0,19±0,42	0,13±0,40	0,14±0,38	0,19±0,46	0,15±0,37	0,15±0,45
		p	0,069		0,313		0,499		0,665	
	Тело	M±σ	0,03±0,20	0,17±0,56	0,12±0,47	0,02±0,15	0,08±0,38	0,01±0,07	0,10±0,42	0,01±0,08
		p	0,274		0,443		0,606		0,552	
Helicobacter pylori	Антрум	M±σ	2,06±0,95	2,13±0,82	2,07±0,93	2,08±0,93	2,12±0,93	1,98±0,92	2,17±0,86	1,95±0,99
		p	0,801		0,999		0,234		0,151	
	Тело	M±σ	1,33±1,80	1,45±0,91	1,50±1,04	1,27±0,93	1,44±1,01	1,48±0,85	1,46±1,00	1,23±0,93
		p	0,387		0,144		0,074		0,125	

димому, уменьшает вероятность ее развития (табл. 1). У пациентов с ДЯ, имеющих ген *babA,* выявлялась более выраженная активность воспаления в антральном отделе желудка (табл. 2).

Наличие штаммов *H. pylori*, содержащих ген *cagA,* у больных ХГ ассоциировано с атрофией желез СО антрального отдела желудка и большей степенью плотности колонизации микроорганизма в антруме (табл. 4). Отсутствие гена *cagA* при ХГ связано с меньшей плотностью колонизации *H. pylori* в теле желудка, но отличия статистически незначимы. Штаммы *H. pylori,* имеющие в генотипе субтип *vacA* s2 вакуолизирующего цитотоксина, у пациентов с ХГ вызывают менее выраженную атрофию СО антрума и тела желудка (табл. 3).

Частота встречаемости субтипа *vacA* m1 гена вакуолизирующего цитотоксина (рис. 1.) у больных ДЯ превалировала в группе пациентов с более высокой степенью хронического воспаления в СО тела желудка (χ^2=4,56; p=0,033). В то же время у пациентов с ДЯ, имеющих менее выраженные признаки воспаления в СО тела желудка, достоверно чаще определялся ген *vacA* s2 (χ^2=5,87; p=0,015). Ген *dapA* (рис. 2.) ассоциирован с выраженной атрофией СО тела желудка (χ^2=6,44; p=0,011). Присутствие этого гена существенно повышает риск развития атрофии желез СО: отношение шансов (OR) равнялось 7,0, а 95%

Таблица 2

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка (в баллах), связанные с генотипами *Helicobacter pylori cag, bab, iceA*1 и *iceA*2 у больных дуоденальной язвой

Показатели			*cagA*+ n=164	*cagA*– n=39	*babA*+ n=89	*babA*– n=105	*iceA*1+ n=92	*iceA*1– n=53	*iceA*2+ n=49	*iceA*m2– n=96
Атрофия	Антрум	M±σ	1,08±0,68	1,06±0,69	1,11±0,65	1,06±0,69	1,14±0,72	0,97±0,65	0,93±0,66	1,16±0,70
		p	0,963		0,713		0,173		0,102	
	Тело	M±σ	0,47±0,67	0,45±0,60	0,49±0,69	0,46±0,64	0,54±0,72	0,44±0,57	0,46±0,55	0,52±0,73
		p	0,931		0,962		0,720		0,995	
Воспаление	Антрум	M±σ	1,86±0,52	1,73±0,51	1,88±0,54	1,79±0,49	1,79±0,54	1,85±0,55	1,87±0,60	1,78±0,51
		p	0,321		0,244		0,586		0,427	
	Тело	M±σ	1,46±0,59	1,40±0,58	1,45±0,59	1,43±0,58	1,39±0,58	1,41±0,52	1,40±0,53	1,39±0,57
		p	0,656		0,910		0,796		0,913	
Активность	Антрум	M±σ	1,55±0,70	1,46±0,60	1,66±0,71	1,45±0,62	1,57±0,69	1,53±0,68	1,46±0,65	1,60±0,70
		p	0,903		0,049		0,689		0,253	
	Тело	M±σ	1,05±0,67	1,05±0,64	1,08±0,75	1,03±0,59	1,09±0,69	0,95±0,49	1,00±0,44	1,05±0,71
			0,313		0,992		0,423		0,861	
Лимфоидные фолликулы	Антрум	M±σ	0,74±1,13	0,76±0,95	0,78±1,13	0,70±1,06	0,69±1,08	0,58±0,96	0,66±1,03	0,64±1,04
		p	0,621		0,786		0,677		0,895	
	Тело	M±σ	0,33±0,77	0,54±0,88	0,34±0,78	0,44±0,86	0,34±0,74	0,43±0,87	0,46±0,88	0,33±0,74
		p	0,062		0,432		0,754		0,584	
Метаплазия	Антрум	M±σ	0,13±0,39	0,21±0,42	0,15±0,44	0,15±0,38	0,17±0,43	0,09±0,33	0,10±0,34	0,16±0,42
		p	0,318		0,857		0,570		0,687	
	Тело	M±σ	0,07±0,03	0,03±0,11	0,10±0,41	0,03±0,21	0,08±0,38	0,05±0,22	0,04±0,22	0,08±0,38
		p	0,998		0,718		0,918		0,747	
Helicobacter pylori	Антрум	M±σ	2,08±0,92	2,02±0,87	2,05±0,93	2,10±0,93	2,08±0,93	2,13±0,90	2,12±0,90	2,09±0,93
		p	0,739		0,713		0,669		0,928	
	Тело	M±σ	1,38±0,96	1,29±1,03	1,35±1,00	1,38±0,96	1,48±1,00	1,30±0,97	1,21±0,93	1,52±1,01
		p	0,552		0,743		0,321		0,090	

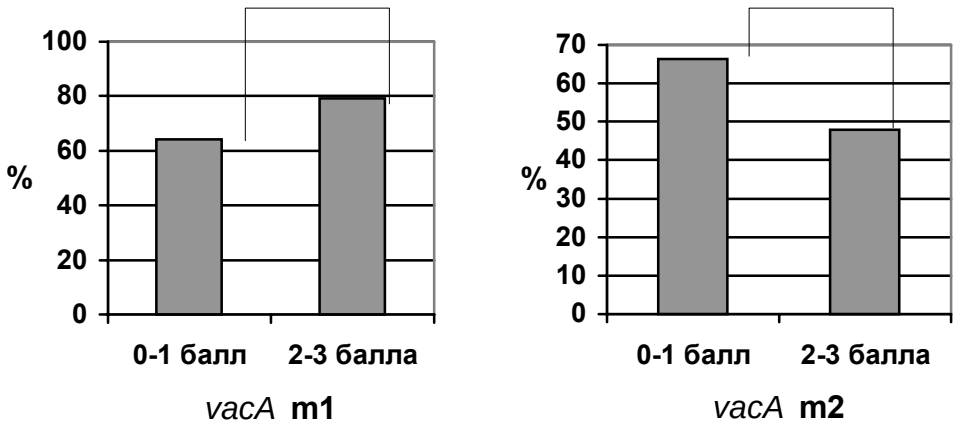


Рис. 1. Частота субтипов гена вакуолизирующего цитотоксина *vacA* m1 и *vacA* m2 *H.pylori* при различной степени выраженности хронического воспаления (мононуклеарной инфильтрации) в слизистой оболочке тела желудка у больных дуоденальной язвой.

Таблица 3

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка (в баллах), связанные с генотипами *Helicobacter pylori vacA*s1, и *vacA*s2, и *vacA*m1, и *vacA*m2 у больных хроническим гастритом

Показатели			*vacA*s1+ n=26	*vacA*s1– n=17	*vacA*s2+ n=22	*vacA*s2– n=21	*vacA*m1 + n=26	*vacA*m1- n=29	*vacA*m2+ n=28	*vacA*m2– n=16
Атрофия	Антрум	M±σ	1,15±0,63	0,81±0,63	0,76±0,59	1,29±0,60	1,08±0,57	0,98±0,70	0,95±0,71	1,17±0,49
		p	0,133		0,013		0,723		0,341	
	Тело	M±σ	0,66±0,77	0,65±1,04	0,41±0,78	0,92±0,91	0,69±0,92	0,70±0,90	0,72±0,91	0,63±0,89
		p	0,576		0,038		0,919		0,733	
Воспаление	Антрум	M±σ	1,73±0,43	1,74±0,44	1,66±0,47	1,81±0,37	1,69±0,45	1,71±0,43	1,66±0,45	1,84±0,35
		p	0,960		0,402		0,946		0,252	
	Тело	M±σ	1,41±0,64	1,40±0,82	1,31±0,68	1,51±0,73	1,41±0,67	1,36±0,68	1,36±0,71	1,53±0,69
		p	0,980		0,319		0,807		0,472	
Активность	Антрум	M±σ	1,45±0,54	1,21±0,64	1,43±0,58	1,27±0,59	1,52±0,59	1,25±0,53	1,28±0,52	1,50±0,66
		p	0,210		0,451		0,127		0,367	
	Тело	M±σ	1,04±0,58	1,06±0,73	1,01±0,73	1,08±0,52	1,01±0,61	1,09±0,59	1,05±0,64	1,09±0,66
		p	0,960		0,489		0,768		0,669	
Лимфоидные фолликулы	Антрум	M±σ	0,87±1,18	0,85±1,25	0,95±1,28	0,76±1,11	0,54±1,00	1,05±1,29	1,02±1,29	0,53±0,94
		p	0,862		0,689		0,189		0,341	
	Тело	M±σ	0,67±1,06	0,47±0,93	0,61±1,06	0,57±0,97	0,69±0,99	0,50±0,97	0,55±1,02	0,63±0,97
		p	0,646		0,990		0,390		0,714	
Метаплазия	Антрум	M±σ	0,15±0,60	0,15±0,49	0	0,31±0,77	0,15±0,60	0,10±0,39	0,04±0,13	0,34±0,87
		p	0,990		0,181		0,933		0,495	
	Тело	M±σ	0,15±0,37	0,21±0,73	0,09±0,25	0,26±0,72	0,15±0,37	0,22±0,64	0,23±0,65	0,06±0,17
		p	0,709		0,725		0,946		0,714	
Helicobacter pylori	Антрум	M±σ	2,08±0,76	1,71±1,03	1,95±0,94	1,90±0,85	2,02±0,82	1,71±0,92	1,80±0,97	2,03±0,85
		p	0,243		0,680		0,203		0,479	
	Тело	M±σ	0,92±0,88	1,01±0,78	1,05±0,74	0,87±0,93	1,10±0,87	0,77±0,78	0,79±0,78	1,19±0,89
		p	0,551		0,265		0,167		0,161	

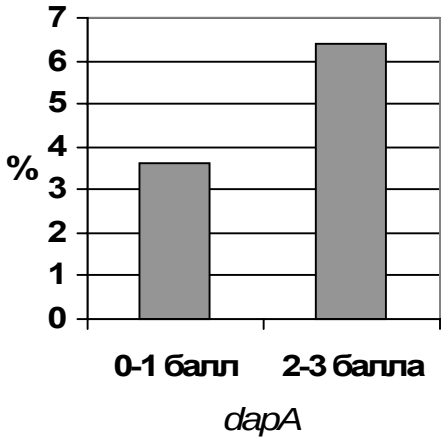


Рис. 2. Частота гена *dapA H.pylori* при различной степени выраженности атрофии желез в слизистой оболочке тела желудка у больных дуоденальной язвой.

Таблица 4

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка (в баллах), связанные с генотипами *Helicobacter pylori cag, bab, iceA*1 и *iceA*2 у больных хроническим гастритом

Показатели			*cagA*+ n=33	*cagA*– n=13	*babA*+ n=14	*babA*– n=28	*iceA*1+ n=22	*iceA*1– n=20	*iceA*2+ n=16	*iceA*m2– n=26
Атрофия	Антрум	M±σ	1,16±0,58	0,65±0,63	1,18±0,45	1,01±0,70	1,06±0,66	1,10±0,58	1,00±0,66	1,13±0,59
		p	0,030		0,548		0,743		0,660	
	Тело	M±σ	0,55±0,73	0,92±1,17	0,73±0,89	0,61±0,81	0,70±0,87	0,49±0,74	0,39±0,60	0,73±0,90
		p	0,472		0,750		0,358		0,265	
Воспаление	Антрум	M±σ	1,73±0,43	1,77±0,39	1,75±0,43	1,73±0,42	1,61±0,46	1,83±0,37	1,91±0,27	1,67±0,45
		p	0,903		0,883		0,166		0,147	
	Тело	M±σ	1,47±0,69	1,46±0,85	1,57±0,71	1,39±0,75	1,28±0,72	1,64±0,72	1,64±0,72	1,34±0,73
		p	1,000		0,439		0,158		0,260	
Активность	Антрум	M±σ	1,37±0,51	1,34±0,75	1,41±0,50	1,36±0,64	1,23±0,51	1,49±0,64	1,30±0,53	1,38±0,62
		p	0,884		0,759		0,338		0,551	
	Тело	M±σ	1,06±0,64	1,23±0,81	1,23±0,65	1,03±0,75	0,94±0,58	1,26±0,81	1,20±0,70	1,03±0,72
			0,575		0,337		0,314		0,543	
Лимфоидные фолликулы	Антрум	M±σ	0,89±1,18	0,96±1,33	0,75±1,28	0,95±1,17	0,61±0,99	1,28±1,34	1,25±1,38	0,73±1,06
		p	0,981		0,513		0,110		0,294	
	Тело	M±σ	0,45±0,83	0,81±1,28	0,64±0,74	0,50±1,07	0,57±0,84	0,38±0,96	0,47±1,06	0,48±0,79
		p	0,714		0,230		0,232		0,543	
Метаплазия	Антрум	M±σ	0,20±0,62	0	0,21±0,54	0,13±0,57	0,18±0,65	0,13±0,46	0,19±0,75	0,13±0,41
		p	0,428		0,471		0,840		0,660	
	Тело	M±σ	0,09±0,29	0,35±0,85	0,11±0,40	0,20±0,60	0,25±0,71	0,03±0,11	0,03±0,13	0,21±0,65
		p	0,526		0,603		0,450		0,604	
Helicobacter pylori	Антрум	M±σ	2,14±0,80	1,42±1,06	2,11±0,92	1,77±0,95	1,89±1,00	1,93±0,94	1,69±1,00	2,04±0,93
		p	0,034		0,251		0,990		0,254	
	Тело	M±σ	1,08±0,80	0,60±0,79	1,25±0,98	0,83±0,72	0,91±0,83	0,99±0,81	0,80±0,75	1,04±0,85
		p	0,055		0,210		0,743		0,379	

ДИ составлял 1,72-29,32. Статистически значимых взаимосвязей между другими морфологическими показателями у больных ДЯ и изученными генами не было получено (p>0,1).

В группе больных ХГ отсутствовали достоверные отличия по частоте встречаемости генов *H. pylori* при различной степени выраженности гистологических показателей.

Штаммы *H. pylori,* содержащие в своем составе патогенные гены, могут оказывать влияние на риск развития патологических изменений в СОЖ больных ДЯ. Ген *iceA2* может определять развитие атрофии СО антрального отдела (OR=2,14; 95% ДИ – 0,97-4,70), ген *vacA* m1 связан с риском атрофии (OR=2,74; 95% ДИ – 0,78-9,66), активностью воспаления (OR=2,44; 95% ДИ – 0,96-6,22) и хроническим воспалением (OR=2,12; 95% ДИ – 1,11-4,04) в СО тела желудка. Его субтип *vacA*m1a может увеличивать вероятность появления лимфоидных фолликулов в СО тела желудка (OR=2,01; 95% ДИ – 0,82-4,97), так же как и ген *iceA2* (OR=2,00; 95% ДИ – 0,81-4,94).

Важная роль патогенных субтипов *H. pylori* в развитии гастродуоденальной патологии патоморфологических изменений СОЖ отмечена рядом исследователей.

Во многих странах мира *vacA*s1/*cagA*+ генотип достоверно чаще определялся у больных гастродуоденальной язвой, чем у пациентов с другой патологией [9]. Имеются данные о том, что генотипы *vacA*s1m1, *cagA*+ *H. pylori* в значительной степени связаны с

большей плотностью заселения желудка *H. pylori*, высокими степенями лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, атрофией, интестинальной метаплазией и наличием повреждения эпителия [13]. Ген *babA2* в ряде стран чаще выявлялся при язвенной болезни и раке желудка [16]. Штаммы *H. pylori,* содержащие *babA2* или тройной набор патогенных генов – *babA2/cagA*+/*vacA*s1m1, ассоциировались с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией, усилением пролиферации желудочного эпителия в антральной части желудка и предрасположенностью к развитию рака желудка [10, 18].

У пациентов, колонизированных cagA-штаммом, в 12 раз увеличивается риск развития кишечной метаплазии. В то же время эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению кишечной метаплазии и атрофии. Следовательно, уменьшается риск развития рака желудка [6]. Нейтрофильная инфильтрация в теле и антральной части желудка меньше у пациентов, инфицированных штаммами с частично или полностью утраченными PAI-типами в сравнении с интактными PAI-типами. Таким образом, штаммы с частично или полностью утраченными PAI обладают меньшей способностью вызывать прогрессию болезни, чем микроорганизмы с интактными PAI. [4]. Штаммы *H. pylori,* содержащие гены *vacA* s1, *vacA* m1, *cagA*1, у португальских пациентов были существенно ассоциированы с высокой плотностью заселения микроорганизма, высокой степенью лимфоцитарной, нейтрофильной инфильтрации, атрофией, интестинальной метаплазией и наличием повреждения эпителия [13].

Гены *jhp0917* и *jhp0918*, особенно их сочетание, ген *dupA* в значительной степени ассоциированы с высоким риском возникновения ДЯ и низким риском атрофии СОЖ и рака желудка. Ген *dupA* определялся у 42% больных ДЯ и у 21% больных гастритом. Его присутствие было связано с более значительной нейтрофильной инфильтрацией в слизистой оболочке антрального отдела желудка и повышенным уровнем интерлейкина IL-8 [7].

Таким образом, проведенные нами исследования и имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что инфицирование человека штаммами *H. pylori,* содержащими патогенные гены, может приводить к развитию патоморфологических изменений СОЖ.

Заключение

1. Ген *vacA* m1 у больных дуоденальной язвой ассоциирован с атрофией желез слизистой оболочки тела желудка.

2. У пациентов с дуоденальной язвой, имеющих ген *babA,* выявлялась более выраженная активность воспаления в антральном отделе желудка.

3. Наличие штаммов *H. pylori*, содержащих ген *cagA,* у больных хроническим гастритом ассоциировано с атрофией желез слизистой оболочки антрального отдела желудка и большей степенью плотности колонизации микроорганизма в антруме.

4. Штаммы *H. pylori,* имеющие в генотипе субтип *vacA* s2 вакуолизирующего цитотоксина, у пациентов с дуоденальной язвой вызывают менее выраженную атрофию слизистой оболочки антрума и тела желудка.

5. Частота встречаемости субтипа *vacA* m1 гена вакуолизирующего цитотоксина у больных дуоденальной язвой превалировала в группе пациентов с более высокой степенью хронического воспаления в слизистой оболочке тела желудка, а у пациентов, имеющих менее выраженные признаки воспаления в слизистой оболочке тела желудка, достоверно чаще определялся ген *vacA* s2.

6. Ген *dapA* у больных дуоденальной язвой ассоциирован с выраженной атрофией слизистой оболочки тела желудка.

Литература

1. Власов, В.В. Эффективность диагностических исследований / В. В. Власов. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
2. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a Helicobacter pylori gene, iceA, that is associated with clinical outcome / R. M. Peek [et al.] // Proc. Assoc. Am. Physicians. – 1998. – Vol. 110, N 6. – P. 531-544.
3. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System / M. F. Dixon [et al.] // Amer. J. Surg. Pathol. – 1996. – Vol. 20, N 10 – P. 1161-1181.
4. Determination of *Helicobacter pylori* Virulence by Simple Gene Analysis of the *cag* Pathogenicity Island /

T. Ikenoue [et al.] // Clin. Diag. Lab. immunol. – 2001. – Vol. 8, N 1. – P. 181-186.
5. Discrimination between Cases of Duodenal Ulcer and Gastritis on the Basis of Putative Virulence Factor of *Helicobacter pylori* / Y. Yamaoka [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40, N 6. – P. 2244-2246.
6. Do we need to treat asymptomatic H. pylori positive blood donors? / D. Vaira [et al.] // Gut. – 2001. – Vol. 40. – Suppl. 11. – Abstr.A39.
7. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori* / H. Lu [et al.] // Gastroenterology. – 2005 – Vol. 128. – P. 833-848.
8. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA* / L. J. van Doorn [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36. – P. 2597-2603.
9. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori* / L.J van Doorn. [et al.] // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116, N 4. – P. 823-830.
10. Helicobacter pylori babA2, cagA, and s1 vacA genes work synergistically in causing intestinal metaplasia / C.-F. Zambon [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56. – P. 287-291.
11. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cells proliferation from apoptosis / R. M. J. Peek [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89. – P. 863-868.
12. *Helicobacter pylori* Genotypes in Children from a Population at High Gastric Cancer Risk: No Association with Gastroduodenal Histopathology / A. I. Costa Lopes [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 2113-2122.
13. Helicobacter pylori Genotypes May Determine Gastric Histopathology / C. Nogueira [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158, N 2. – P. 647-654.
14. Lu, H. Helicobacter pylori virulence factors: facts and fantasies / H. Lu, Y. Yamaoka, D. Y. Graham// Curr. Opin. Gastroenterol. – 2005 – Vol. 21. – P. 653-659.
15. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with cagA Helicobacter pylori strains / S. F. Moss [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P.1406-1411.
16. Key importance of the Helicobacter pylori adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation / C. Prinz [et al.] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 1903-1909.
17. Rapic and Simple method for purification of nucleic acids / R. Boom [et al.] // J. Clinical Microb. – 1990. – Vol. 28, N 3. – P. 495-503.
18. Relationship between Helicobacter pylori babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions / J. Yu [et al.] // Gut. – 2002 – Vol. 51. – P. 480–484.

Поступила 05.03.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ОБРАЗОВАНИЯ

МИКЛИС Н.И., БУРАК И.И., ЧАРНОВСКА И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра общей гигиены и экологии

Резюме. Целью работы было изучение возможности и эффективности применения электрохимически активированных (ЭХА) растворов в учреждении образования «Витебский государственный медицинский университет».

Установлено, что обработка поверхностей в помещениях научной лаборатории кафедры общей гигиены и экологии анолитом нейтральным приводит к качественной дезинфекции, о чем свидетельствует положительная йодкрахмальная проба и отсутствие роста музейных штаммов микроорганизмов E.coli, S.aureus, P.aeruginosa, при экспозиции 30 мин.

Санитарная обработка поверхностей католитом приводит к удалению белковых, углеводных, жировых и бактериальных загрязнений.

Экономия при использовании ЭХА растворов анолита и католита вместо 1% раствора хлорной извести и жидкого мыла на кафедре общей гигиены и экологии в месяц составила 11629,5 руб., в год – 139555 руб.

Результаты исследования позволяют заключить, что применение в учреждениях образования системы здравоохранения гигиенически безопасных, экологически чистых, экономически выгодных, обладающих высокой антимикробной и моющей эффективностью ЭХА дезинфицирующих и моющих растворов для проведения санитарно-гигиенических мероприятий будет способствовать оптимизации санитарно-гигиенического режима, улучшению условий обучения студентов, рационализации труда и снижению материальных затрат на приобретение традиционных средств для санитарной обработки.

Ключевые слова: *электрохимически активированные растворы, анолит, католит, эффективность.*

Abstract. The purpose of this work was to study the possibility and efficiency of application of electrochemically activated (ECA) solutions in the educational establishment «Vitebsk State Medical University».

Cleansing of surfaces in the premises of scientific laboratory at the chair of the general hygiene and ecology with neutral anolite proved to lead to qualitative disinfection, testified by positive potassium iodide test and absence of E.coli, S.aureus, P.aeruginosa microorganisms growth on 30 minutes long exposure.

Cleansing of surfaces with katolite leads to removal of protein, carbohydrate, fatty and bacterial pollution.

The economy on ECA solutions usage instead of 1% solution of lime chloride and liquid soap at the chair of general hygiene and ecology made up 11629,5 rbl. per month, 139555 rbl. per year.

The results of the research allow to conclude that application of hygienically safe, ecologically pure, economically sound, possessing high antimicrobial and detergent efficiency ECA disinfectant and detergent solutions in educational establishments of public health service system for carrying out sanitary-hygienic actions will promote optimization of sanitary-hygienic regimen, improvement of the facilities for students' training, rationalization of work and decrease of material expenses for purchasing traditional agents for cleansing.

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии, р.тел. 370-828. – Миклис Н.И.*

В высших учебных заведениях при подготовке специалистов с медицинским образованием важная роль, так же, как и в больничных организациях, уделяется санитарно-гигиеническому режиму. Законодательной базой для организации и проведения санитарно-гигиенических мероприятий в высших учебных заведениях являются Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-13-2006 «Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию высших учебных заведений», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь 21.08.2006, № 101. В данном СанПиН указываются требования к участку, территории, набору основных помещений, санитарно-техническому благоустройству, оборудованию, содержанию помещений, организации питания, учебному процессу и гигиеническому воспитанию студентов [1].

Все помещения высших учебных заведений подвергаются ежедневной влажной уборке с применением разрешенных Министерством здравоохранения Республики Беларусь моющих средств. В помещениях моются полы и протираются подоконники, шкафы, столы, дверные ручки, доски и другие поверхности. Ежемесячно и по эпидемическим показаниям проводится генеральная уборка всех помещений с мытьем полов, осветительной арматуры, дверей, стен с использованием моющих и дезинфицирующих средств. Уборка умывальных и туалетов проводится после каждой перемены с использованием моющих, а в конце дня – дезинфицирующих средств. Уборочный инвентарь применяют в соответствии с маркировкой и хранят в чистом виде в специальных шкафах или помещениях [1].

Для санитарной обработки в высших учреждениях образования используются различные химические моющие и дезинфицирующие средства. Традиционно препаратами выбора являются хлоактивные дезинфектанты органической и неорганической природы, которые обладают резким запахом хлора, раздражающим действием на слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, токсичностью для ряда органов, высокой агрессивностью в отношении металлов и обесцвечивающим действием на ткани [2, 3, 4, 5].

При выборе химических дезинфицирующих средств предпочтение отдается средствам, обладающим широким спектром антимикробного действия, малой токсичностью, длительными сроками использования, медленным формированием резистентных вариантов микроорганизмов, низкой агрессивностью по отношению к материалам, экологической безопасностью, стабильностью при хранении и транспортировке, низкой стоимостью.

Перспективными для дезинфекции в учреждениях образования являются экологически чистые гигиенически безопасные электрохимически активированные (ЭХА) водно-солевые растворы. Полученный на установках в процессе электрохимической активации дезинфицирующий раствор анолита как вещества широкого спектра действия значительно превосходит по своим свойствам традиционно используемые дезинфектанты [6]. Анолит нейтральный имеет низкую токсичность, малую коррозионную способность и высокую биоцидную активность [7, 8, 9]. Он зарегистрирован Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и согласована инструкция по его применению [10]. Параллельно с анолитом на установках можно получать моющий раствор католита, который в отличие от поверхностно-активных соединений является экологически чистым и нетоксичным по отношению к человеку и животным [11].

Полезные свойства анолита, эффективность, технологичность и безопасность его применения в полной мере подтверждены во многих организациях здравоохранения Российской Федерации. Так, в России ЭХА растворы широко используют для лечения инфицированных, гнойных и огнестрельных ран [12], промывания гнойных ран челюстно-лицевой области, орошения полости рта [13, 14], в многопрофильных и специализированных стационарах для текущих и генеральных уборок помещений, обеззараживания инструментария и медицинских отходов после хирургических операций и перевязок [15, 16, 17].

Однако эффективность применения ЭХА растворов анолита и католита в учреждениях образования окончательно не изучена.

Цель данной работы – изучение возможности и эффективности применения электрохимически активированных растворов в учреждении образования «Витебский государственный медицинский университет».

Методы

Исследования проводили на кафедре общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный медицинский университет». На установке «Аквамед» получали электрохимически активированные растворы анолита нейтрального и католита щелочного. Анолит использовали в качестве дезинфицирующего раствора, католит – в качестве моющего раствора. Анолит нейтральный был с pH 6,8±0,37 ед., окислительно-восстановительным потенциалом +910±32,4, поверхностным натяжением 74,1±0,56x10^{-3} Дж/м^2, содержанием активного хлора 0,21±0,08 г/дм^3, католит щелочной – с pH 12,07±0,06 ед., окислительно-восстановительным потенциалом +400 ± 2,4 мВ, поверхностным натяжением 61,65 ± 1,08x10^{-3} Дж/м^2, общей щелочностью 35,25±0,09 мг-экв/дм^3.

Выполнено 4 серии опытов.

В 1-й серии опытов о качестве дезинфекции анолитом нейтральным судили по результатам йодкрахмальной пробы. Наличие синего окрашивания свидетельствовало о качественной дезинфекции. Контроль качества отмывания поверхностей от анолита проводили с помощью йодкрахмальной пробы [18].

Во 2-й серии определяли антимикробную эффективность анолита при обработке стен методом протирания дважды с интервалом 15 мин из расчета 100 см^3/м^2 при экспозиции 30 мин в научной лаборатории кафедры общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный медицинский университет», загрязненных тест-культурами E.coli ATCC 11229, S.aureus ATCC 6538, P.aeruginosa ATCC 15412, стандартизированными до 10^9 КОЕ/см^3. После обработки поверхности промывали водой очищенной и брали смывы, результаты учитывали через 24-48 ч [19, 20, 21]. Контролем служила вода очищенная.

В 3-й серии опытов исследовали моющую активность католита щелочного в отношении белковых, углеводных, жировых и бактериальных загрязнителей. Для этого поверхности стола, стен и пола, загрязненные белком, крахмалом, вазелином и E.coli ATCC 11229, обрабатывали полученным раствором методом протирания в течение 30 мин, а затем промывали водой очищенной. Об отмывании поверхностей от крахмала судили по пробе с йодом, от белка – с биуретовым реактивом, вазелина – с красящим раствором [22, 23, 24]. Полноту смываемости моющих растворов определяли с помощью фенолфталеиновой пробы [24]. О подавлении роста E.coli судили по результатам смывов [21]. Контролем служил 0,6% раствор СМС «Лотос» на воде очищенной.

В 4-й серии опытов изучали экономическую эффективность применения анолита и католита для проведения санитарно-гигиенических мероприятий на кафедре общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный медицинский университет». Контролем служили традиционные дезинфицирующие и моющие средства – 1% раствор хлорной извести и 0,2% раствор жидкого мыла.

При санитарно-гигиеническом обследовании выясняли конкретные поверхности и оборудование, подлежащие санитарной обработке, площади помещений и оборудования, а также необходимый расход дезинфицирующих и моющих средств. При расчете нужного количества рабочего раствора дезинфектанта и моюще-дезинфицирующего средства исходили из нормы расхода 100 см^3/м^2, рабочего раствора моющего средства – 500 см^3/м^2 поверхности [23].

Рассчитывали стоимость 1 дм^3 рабочего раствора 1% хлорной извести, 0,2% жидкого мыла, анолита и католита, а также экономию денежных средств от использования ЭХА растворов вместо традиционных средств.

Расход рабочего раствора дезинфектанта для санитарной обработки полов, стен, потолков, оборудования во время текущей уборки в месяц определяли по формуле:

$X_1 = N x S_1 x Q x K$ (1),

где X_1 – месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для полов, стен, потолков, оборудования;

Q – количество текущих обработок в месяц;

К – кратность проведения обработок в день;

N – норма расхода рабочего дезраствора на 1 м^2 (дм^3);

S_1 – площадь полов, стен, потолков, оборудования, подлежащая дезинфекции (м^2).

Расчет потребности в дезинфицирующих средствах в месяц для проведения генеральных уборок определяли по формуле:

$X_2 = N x S_2 x Q_1$ (2),

где X_2 – месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для генеральной уборки;

Q_1 – количество генеральных уборок в месяц;

N – норма расхода рабочего дезраствора на 1 м^2 (дм^3);

S_2 – площадь стен, полов, потолков, оборудования, подлежащая дезинфекции во время генеральных уборок (м^2).

Общая потребность в средствах дезинфекции на месяц определялась как сумма месячных потребностей для текущей и генеральной уборок. Для определения общей годовой потребности общая потребность в средствах дезинфекции в месяц умножалась на 12.

Потребность в моющих средствах для санитарной обработки помещений и оборудования также рассчитывали по вышеуказанным формулам. Кратность обработки поверхностей и оборудования устанавливали с учетом рекомендуемой периодичности уборок [1].

Стоимость 1 дм^3 рабочих растворов традиционных дезинфицирующих и моющих средств рассчитывали с учетом стоимости 1 дм^3 или 1 кг концентрированного раствора и необходимой концентрации рабочего раствора (таблица 1).

При расчете стоимости ЭХА растворов исходили из следующих условий: потребляемая мощность установки – 200 Вт/ч, стоимость 1кВт/ч электроэнергии – 112 руб., продолжительность работы в смену – 7 ч, расход поваренной соли в смену – 2 кг, стоимость 1 кг соли – 180 руб., стоимость 1 дм^3 воды – 0,3 руб., количество производимого за 7 ч дезинфицирующего раствора – 360 дм^3, моющего раствора – 60 дм^3. С учетом указанного производственные расходы на изготовление 1 дм^3 ЭХА раствора при производительности установки 60 дм^3/ч и 420 дм^3 в смену равнялись 1,4 руб.

Величину амортизационных расходов на производство 1 дм^3 ЭХА раствора с учетом стоимости установки (1205000 руб.), годовой нормы амортизационных расходов к стоимости (20%), годового фонда работы оборудования (264 дня) и количества раствора, получаемого в смену (420 дм^3), принимали за 2,2 руб. Таким образом, стоимость 1 дм^3 ЭХА дезинфицирующих и моющего растворов с учетом производственных и амортизационных расходов составляла 3,6 руб.

Экономическую эффективность применения ЭХА растворов вместо традиционных химических и моющих средств рассчитывали как месячную и годовую экономию материальных затрат в виде разницы между стоимостью использованных средств за месяц и год соответственно.

Результаты

Результатами 1-й серии опытов установлено, что обработка поверхностей в помеще-

Таблица 1

Расчет стоимости 1 дм^3 рабочих растворов традиционных дезинфицирующих и моющих средств

Средство	Стоимость 1 дм^3 (кг) концентрата, руб.	Стоимость 1 дм^3 рабочего раствора, руб.
1 % раствор хлорной извести	1180	1180×10/1000=11,8
0,2 % раствор жидкого мыла	2300	2300×2/1000=4,6

ниях кафедры общей гигиены и экологии анолитом нейтральным приводила к качественной дезинфекции, о чем свидетельствовала положительная йодкрахмальная проба. Анолит после экспозиции легко смывался водой с обработанных поверхностей: йодкрахмальная проба была отрицательной.

Во 2-й серии обработка анолитом стен, загрязненных музейными штаммами микроорганизмов E.coli, S.aureus, P.aeruginosa, при экспозиции 30 мин в научной лаборатории кафедры общей гигиены и экологии приводила к полной гибели тест-культур. В контроле при обработке поверхностей водой очищенной во всех случаях наблюдался рост E.coli (60 - 10^4 КОЕ/см^3), S.aureus (10^3 - 10^5 КОЕ/см^3), P.aeruginosa (10^3 - 3x10^3 КОЕ/см^3).

Результаты 3-й серии опытов показали, что при санитарной обработке поверхностей католитом с белковыми и углеводными загрязнениями сине-фиолетового и синего окрашивания не выявлено, с жировыми – желтых пятен и подтеков красящего раствора не обнаружено. На поверхностях, обработанных католитом, после нанесения спиртового раствора фенолфталеина окрашивания не выявлено.

Обработка поверхности стен католитом щелочным через 30 мин привела к полному подавлению роста E.coli по сравнению с необработанными поверхностями, где отмечен сплошной рост тест-культуры. Следует подчеркнуть, что в контроле санитарная обработка раствором 0,6% СМС «Лотос» поверхности стен, загрязненных вазелином, не оставляла жёлтых пятен и подтёков красящего раствора, однако на обработанных поверхностях стен через 30 мин отмечалось только снижение роста E.coli до единичных колоний.

Таблица 2

Расчет потребности в рабочем дезинфицирующем растворе для санитарной уборки кафедры общей гигиены и экологии

Объект обработки	Потребность, дм^3
Текущая уборка	
Санитарный узел, в месяц	0,1×(33+1,2)×23×3=236
Санитарный узел, в год	236×12=2832
Генеральная уборка	
Все помещения, в месяц	0,1×(287,14+342,04+146,8+53,74+49,3+6,44+33+1,2)×1=919,6
Все помещения, в год	919,6×12=11035
Всего для санитарной уборки в месяц	919,6+236=1155,6
Всего для санитарной уборки в год	1155,6×12=13868,2

Таблица 3

Расчет потребности в рабочем моющем растворе для санитарной уборки кафедры общей гигиены и экологии ВГМУ

Объект обработки	Потребность, дм^3
Текущая уборка	
Санитарный узел, в месяц	0,1×(33+1,2)×23×3=236
Санитарный узел, в год	236×12=2832
Помещения, в месяц	0,1×(287,14+146,8)×23×1=998,1
Помещения, в год	998,1×12=11976,7
Генеральная уборка	
Все помещения, в месяц	0,1×(287,14+342,04+146,8+53,74+49,3+6,44+33+1,2)×1=919,6
Все помещения, в год	919,6×12=11035
Всего для санитарной уборки в месяц	236+998,1+919,6=2153,7
Всего для санитарной уборки в год	2153,7×12=25844,4

В помещениях кафедры общей гигиены и экологии обрабатывались тумбы, столы, стулья, светильники, шкафы, раковины, холодильное оборудование, классные доски. В санитарных узлах обработке подвергались унитаз, раковина. Кроме того, во всех помещениях обрабатывались подоконники, двери, стены, полы. Текущую уборку санитарных узлов проводили 3 раза в день анолитом нейтральным и католитом щелочным, остальных помещений – 1 раз в день католитом щелочным. Генеральную уборку осуществляли с использованием анолита нейтрального и католита щелочного 1 раз в месяц.

Площадь полов в санузле была 33 м^2, в остальных помещениях – 287,14 м^2, стен – 49,3 м^2 и 342,04 м^2, оборудования – 1,2 м^2 и 146,8 м^2, дверей – 6,44 м^2 и 53,74 м^2 соответственно.

Потребность кафедры в дезинфицирующих средствах составила 1155,6 дм^3 в месяц и 13868,2 дм^3 в год, в моющих средствах – 2153,7 дм^3 и 25844,4 дм^3 соответственно (таблицы 2, 3).

С учетом стоимости 1% раствора хлорной извести 11,8 руб. за 1 дм^3 и рабочего раствора жидкого мыла 4,6 руб. за 1 дм^3 на санитарную обработку помещений и оборудования кафедры общей гигиены и экологии было затрачено в месяц 23543 руб., в год – 282517,2 руб. Для санитарной обработки анолитом и католитом потребовалось затратить в месяц 11913,5 руб., в год – 142962 руб. (таблица 4).

Экономия при использовании ЭХА растворов анолита и католита вместо 1% раствора хлорной извести и жидкого мыла на кафедре общей гигиены и экологии в месяц составила 11629,5 руб., в год – 139555 руб. (таблица 5).

Обсуждение

Полученные результаты позволяют заключить, что дезинфицирующий раствор анолита, полученный на электрохимической установке «Аквамед», при санитарной обработке поверхностей, оборудования вызывал полную гибель E.coli ATCC 11229, S.aureus ATCC 6538, P.aeruginosa ATCC 15412. Указанное свидетельствует о высокой антимикробной актив-

Таблица 4

Расчет денежных средств на санитарную обработку помещений кафедры общей гигиены и экологии 1% раствором хлорной извести, 0,2 % раствором жидкого мыла, анолитом и католитом

Средство	Затраты в месяц, руб.	Затраты в год, руб.
1% раствор хлорной извести	11,8×1155,6=13636	13636,1×12=163632,9
0,2 % раствор жидкого мыла	4,6×2153,7=9907	9907×12=118884
1% раствор хлорной извести+ +0,2 % раствор жидкого мыла	13636,1+9907=23543	23543×12=282517,2
Анолит	3,6×1155,6=4160,2	4160,2×12=49921,9
Католит	3,6×2153,7=7753,3	7753,3×12=93039,8
Анолит+католит	4160,2+7753,3=11913,5	11913,5×12=142962

Таблица 5

Затраты и экономия денежных средств на санитарную обработку помещений кафедры общей гигиены и экологии (ОГЭ) при использовании анолита и католита вместо 1% раствора хлорной извести и 0,2% раствора жидкого мыла

Объект обработки	Затраты денежных средств, руб.				Экономия денежных средств, руб.	
	В месяц		В год			
	Х+М	А+К	Х+М	А+К	В месяц	В год
Кафедра ОГЭ	23543	11913,5	282517,2	142962	11629,5	139555

Примечание: А+К – анолит и католит, Х+М – 1% раствор хлорной извести и 0,2% раствор жидкого мыла.

ности анолита и эффективности его использования при проведении санитарно-гигиенических мероприятий в помещениях учреждений образования системы здравоохранения. Высокая антимикробная активность анолита установлена ранее в качественном и количественном суспензионных тестах и подтверждается другими авторами [6, 24, 25].

Моющий раствор католита при санитарной обработке обладает высокой моющей активностью, обусловливая полное отмывание углеводных, белковых, бактериальных и жировых загрязнителей с поверхностей и оборудования, и легко смывается водой после применения, что указывает на эффективность использования католита для санитарной обработки в помещениях учреждений образования. Высокая моющая активность католита с добавлением СМС отмечена при санитарной обработке поверхностей в аптеках [26].

Разработанные ЭХА растворы эффективны с экономической точки зрения. Так, применение анолита и католита для проведения санитарно-гигиенических мероприятий на кафедре общей гигиены и экологии УО «Витебский государственный медицинский университет» вместо 1% раствора хлорной извести и 0,2% раствора жидкого мыла для санитарной обработки поверхностей помещений и оборудования позволяет экономить в месяц 11629,5 руб., в год – 139555 руб. Полученные результаты об экономии денежных средств при использовании ЭХА растворов в организациях здравоохранения подтверждаются данными других авторов [27, 28, 29]. Высокая экономическая эффективность применения ЭХА растворов отмечена в аптеках [26].

Заключение

1. Обработка анолитом нейтральным приводит к качественной дезинфекции, о чем свидетельствует положительная йодкрахмальная проба и гибель музейных штаммов микроорганизмов E.coli, S.aureus, P.aeruginosa при экспозиции 30 мин.

2. Санитарная обработка поверхностей католитом приводит к удалению белковых, углеводных и бактериальных загрязнений.

3. Экономия при использовании ЭХА растворов анолита и католита вместо 1 % раствора хлорной извести и жидкого мыла на кафедре общей гигиены и экологии в месяц составила 11629,5 руб., в год – 139555 руб.

4. Применение в учреждениях образования системы здравоохранения гигиенически безопасных, экологически чистых, экономически выгодных, обладающих высокой антимикробной и моющей эффективностью ЭХА дезинфицирующих и моющих растворов для проведения санитарно-гигиенических мероприятий будет способствовать оптимизации санитарно-гигиенического режима, улучшению условий обучения студентов, рационализации труда и снижению материальных затрат на приобретение традиционных средств для санитарной обработки.

Литература

1. Гигиенические требования к устройству, оборудованию и содержанию высших учебных заведений: сан. правила и нормы 2.1.2.12-13-2006, утв. пост. Гл. госуд. сан. врача Респ. Беларусь 21.08.2006, № 101. – Минск: МЗ РБ, 2006. – 24 с.
2. Зуева, Г.Н. Особенности токсиколого-гигиенической регламентации дезинфицирующих средств разного назначения / Г.Н. Зуева // Современные методы и средства дезинфекции и стерилизации: сб. науч. тр. / Центр. науч.-исслед. ин-т вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; редкол.: Ю.И. Прокопенко [и др.].– М., 1989. – С. 153-156.
3. Гридина, С.Г. Сравнительная токсикологическая характеристика хлорсодержащих дезинфицирующих препаратов / С.Г. Гридина, Ю.А. Полосина // Современные методы и средства дезинфекции и стерилизации: сб. науч. тр. / Центр. науч.-исслед. ин-т вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; редкол.: Ю.И. Прокопенко [и др]. – М., 1989. – С. 62-66.
4. Анализ эффективности работ по поиску, изучению и внедрению в практику дезинфицирующих средств / Ю.И. Прокопенко [и др.] // Современные методы и средства дезинфекции и стерилизации: сб. науч. тр. / Центр. науч.-исслед. ин-т вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, редкол.: Ю.И. Прокопенко [и др.]. – М., 1989. – С. 12-17.
5. Лярский, П.П. Оценка состояния иммунной системы людей, применяющих кожные антисептики / П.П. Лярский, А.В. Мурзич // Современные методы и средства дезинфекции и стерилизации: сб. науч. тр. / Центр. науч.-исслед. ин-т вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; редкол.: Ю.И. Прокопенко [и др.]. – М., 1989. – С. 67-70.

6. Антимикробные свойства электрохимически активированных растворов анолитов / Н.И. Миклис [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред.: С.М. Соколов. – Минск, 2007. – Вып. 9. – С.461-471.
7. Миклис, Н.И. Токсикологические свойства электрохимически активированных растворов / Н.И. Миклис, Л.В. Половинкин, И.И. Бурак // Вестник ВГМУ. – 2007. – № 1. – С. 82-87.
8. Миклис, Н.И. Применение различных электрохимически активированных растворов для дезинфекции изделий медицинского назначения / Н.И. Миклис // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 59 итог. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 26-27 апр. 2007 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 380-381.
9. Миклис, Н.И. Экологическая чистота электрохимически активированных растворов / Н.И. Миклис // Студенческая медицинская наука XXI века: сб. тр. VII междунар. науч.-практ. конф. Витебск, 1-2 нояб. 2007 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.].– Витебск, 2007. – С. 543-545.
10. Инструкция по применению дезинфицирующего раствора анолита нейтрального, полученного на установках типа «Аквамед» производства УП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь), в лечебно-профилактических организациях: согл. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.05.2003, № 5215. – Минск: МЗ РБ, 2003. – 8 с.
11. Инструкция по применению моющего раствора католита, полученного на установках типа «Аквамед» производства ЧНПУП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь): согл. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.03.2006, № 6246. – Минск: МЗ РБ, 2006. – 7 с.
12. Грязнухин, Э.Г. Опыт применения электрохимически активированных растворов для лечения инфицированных и гнойных ран / Э.Г. Грязнухин, Г.Е. Афиногенов // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: тез. докл. и крат. сообщ. Второго междунар. симпоз., Москва, 28-29 окт. 1999 г.: в 2 ч. / Всерос. науч.-исслед. и испытат. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – М., 1999. – Ч. 1. – С. 156-158.
13. Опыт применения электрохимически активированных растворов в целях профилактики внутрибольничных инфекций / С.В. Тарасенко [и др.] // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: тез. докл. и крат. сообщ. Второго междунар. симпоз., Москва, 28-29 окт. 1999 г.: в 2 ч. / Всерос. науч.-исслед. и испытат. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – М., 1999. – Ч.1 – С. 176-178.
14. Solovyeva, A.M. Cleaning effectiveness of root canal irrigation with electrochemically activated anolyte and catholyte solutions: a pilot study / A.M. Solovyeva, P.M. Dummer // Int. Endod. J. – 2000. – Vol. 33б N 6. – P. 494-504.
15. Ровинская, В.Б. Опыт применения электрохимически активированных растворов в многопрофильном стационаре / В.Б. Ровинская, О.И.Сухова. // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: тез. докл. и крат. сообщ. Первого междунар. симпоз., Москва, 22-23 окт. 1997 г. / Всерос. науч.-исслед. и испытат. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – М., 1997. – С. 70-72.
16. Проблемы эффективности и безопасности применения химических средств для дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации / В. М. Бахир [и др.] // Мед. консультация. – 2003. - № 1. – С. 1-9.
17. Некоторые аспекты получения и применения электрохимически активированного анолита АНК / В.М. Бахир [и др.] // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: тез. докл. и крат. сообщ. Третьего междунар. симпоз., Москва, 19-20 дек. 2001 г. / Всерос. науч.-исслед. и испытат. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – М., 2001. – С. 23 – 25.
18. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Г.В. Годовальников [и др.]; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Мин. госуд. ПТК полиграфии, 2006. – Т. 1. – 656 с.
19. Бахир, В.М. Регулирование физико-химических свойств технологических водных растворов униполярным электрохимическим воздействием и опыт его практического применения: дис. … канд. тех. наук – Казань, 1985. – 20 с.
20. Методы испытания противомикробной активности дезинфицирующих средств: врем. метод. указ. №47/18т; утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.12.1998. – Минск, 1998. – 8 с.
21. Методы микробиологического контроля санитарно-гигиенического состояния помещений в организациях здравоохранения и стерильности изделий медицинского назначения: инструкция № 4.2.10-22-1-2006; утв. пост. Гл. госуд. сан. врача Респ. Беларусь 28.01.2006, № 7. – Минск, 2006. – 18 с.
22. Биохимия: учебное пособие / Н.Ю. Коневалова [и др.]; под ред. Н.Ю. Коневаловой. – Витебск: Вит. гос. мед. ун-т, 2003. – 492 с.
23. Практическое руководство по применению средств дезинфекции и стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях / А.В. Авчинников [и др.]; под общ. ред. А.В. Авчинникова. – 2-е изд. – Смоленск: СГМА, 2000. – 160 с.
24. Антимикробные свойства анолита нейтрального, полученного на установке «СТЭЛ» / Р.Х. Халметов [и др.] // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: тез. докл. Всерос. конф., Москва, 20-22 дек. 1994 г.: в 2 ч. / Всерос. науч.-исслед. и испытат. ин-т мед. техники; гл. ред. В.М. Бахир. – М., 1994. – Ч. 1. – С. 83-84.
25. Об антимикробной активности электрохимически активированного раствора поваренной соли, полу-

ченного на отечественной установке / А.А. Адарченко [и др.] // Материалы XXI пленума Правления общества белорусских хирургов: сб. тр., Брест, 15-16 мая 1997 г. / гл. ред. С.А. Алексеев. – Минск, 1997. – С. 200-202.
26. Юркевич, А.Б. Особенности получения и эффективность применения электрохимически активированных растворов в практике аптек: автореф. дис. … канд. фарм. наук: 15.00.01 / А.Б. Юркевич; Вит. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2004. – 24 с.
27. Исследование биоцидной активности активированного анолита и эффективность использования установки «СТЭЛ» в бактериологической лаборатории Жалбылского областного управления Госсанэпиднадзора / Г.Б. Билетков [и др.] // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, медицине, промышленности: тез. докл. Второго междунар. симпоз. Москва, 28-29 окт. 1999 г.: в 2 ч. / Всерос. науч.-исслед. и испытат. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – М., 1999. – Ч.2. – С. 394-396.
28. Экономические предпосылки применения в лечебно-профилактических учреждениях электрохимических установок «СТЭЛ» для синтеза моющих, дезинфицирующих и стерилизующих растворов / В.М. Бахир [и др.] // Медицинский алфавит. – 2003. – № 1. – 2004.– С. 25-27.
29. Экономические предпосылки применения в лечебно-профилактических учреждениях электрохимических установок «СТЭЛ» для синтеза моющих, дезинфицирующих и стерилизующих растворов / В.М. Бахир [и др.] // Медицинский алфавит. – 2003. – № 11 – С. 24-25.

Поступила 20.04.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© ЮРКЕВИЧ А.Б., 2009

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОКЛИМАТА ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ АПТЕК

ЮРКЕВИЧ А.Б.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра общей гигиены и экологии

Резюме. Соблюдение гигиенических требований, предъявляемых к микроклимату помещений аптек, является важным условием правильной организации в них технологического процесса. Проведенные исследования микроклимата в помещениях производственных аптек Витебской области показали, что отмечается нарушение микроклиматических условий. Это может привести к ухудшению условий труда персонала, а также снижению качества готовых лекарственных средств и веществ, фармацевтических субстанций. Скорость движения воздуха не соответствует нормативам. Так, в теплый (летний) период года значения данного параметра превышены, в переходные осенний и весенний, а также в холодный (отопительный) периоды года - движение воздуха практически отсутствует. В переходный период года в аптеках температура в помещениях ниже нормируемой, относительная влажность превышает нормативы, что свидетельствует о дискомфортном охлаждающем микроклимате. В теплый и холодный периоды отмечается дискомфортный нагревающий микроклимат. Для оптимизации микроклиматических условий в аптеках целесообразна установка кондиционеров, систем приточно-вытяжной вентиляции, регулируемого центрального и оборудование местного отопления. Вследствие дискомфортности микроклиматических условий в производственных аптеках и сложности их оптимизации рационально применение дифференцированного подхода к нормированию показателей микроклимата производственных помещений различного назначения в зависимости от специфики технологического процесса.

Ключевые слова: *микроклимат, температура, относительная влажность, скорость движения воздуха, охлаждающая способность воздуха, эквивалентная эффективная температура.*

Abstract. Observance of the set requirements concerning microclimate of premises at the chemist's shops is the important condition of correct organization of technological process in them. The carried out researches of microclimate in premises of industrial chemist's shops of Vitebsk region have shown, that there is a tendency to the infringement of microclimatic conditions. This can lead to deterioration of working conditions of the personnel, as well as to decrease in the quality of medicinal preparations and substances, pharmaceutical substances. Air movement speed is out of specification. During warm (summer) period of the year the value of the given parameter is increased, in transitional autumn and spring, and also in cold periods of the year air movement is practically absent. During the transitional period of the year the temperature in premises of the chemist's shops is lower than the normalized, relative humidity exceeds specifications. This testifies to discomfortable cooling microclimate. During warm and cold periods discomfortable heating microclimate is established. Installation of conditioners, systems of forced and exhaust ventilation adjustable central heating and equipping of local heating are expedient for optimization of microclimatic conditions at the chemist's shops. Due to discomfortable microclimatic conditions at the industrial chemist's shops and complexity of their optimization, application of the differentiated approach to standardization of microclimate indices at industrial premises of different function depending on specific features of technological process is rational.

Адрес для корреспонденции:*210023 г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии, р.тел. 37-08-28, моб.8-029-715-94-22. – Юркевич А.Б.*

Для качественного изготовления лекарственных средств в аптеках требуется строгое соблюдение режимов технологического процесса, выполнение правил санитарно-противоэпидемического режима и личной гигиены [1, 2]. Большое количество изготовляемых инъекционных растворов, офтальмологических средств и лекарственных средств для новорожденных требует создания асептических условий.

Для предупреждения порчи лекарственных средств в аптеках необходимо строго соблюдать условия хранения с учетом влияния различных внешних факторов. Микроклиматические условия в помещениях аптек напрямую влияют на качество лекарственных средств и фармацевтических субстанций [2, 3, 4]. Хранение лекарственных средств и изделий медицинского назначения в аптеках осуществляется с учетом физико-химических, токсикологических и фармакологических свойств, способа применения лекарственных средств (наружные и внутренние), агрегатного состояния (жидкие, сыпучие, газообразные и т.д.), срока годности, вида лекарственной формы (таблетки, лекарственные средства для инъекций, мази и другие). Кроме того, раздельно в аптеках должны храниться перевязочные средства, резиновые изделия, изделия из пластмасс, лекарственные средства, нестойкие при хранении [5].

Все лекарственные средства в зависимости от физических и физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов внешней среды делятся на требующие защиты от света, влаги, улетучивания, повышенной и пониженной температур, газов, содержащихся в окружающей среде, а также пахучие, красящие и дезинфицирующие средства [6]. Таким образом, соблюдение требований, предъявляемых к микроклимату помещений для создания оптимальных условий хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения, является важным условием правильной организации технологического процесса в аптеках.

Большое значение для сохранения здоровья персонала принадлежит условиям труда – совокупности факторов трудового процесса и производственной среды, влияющих на работников. Одним из факторов производственной среды, влияющих на здоровье персонала, является микроклимат – климат ограниченного пространства, отличающийся от окружающей среды. Его делят на комфортный, обусловливающий хорошее теплоощущение, оптимальное функциональное состояние центральной нервной системы и высокую работоспособность, и дискомфортный – нагревающий и охлаждающий [7].

Под влиянием нагревающего микроклимата у работников повышается температура кожи, нарушается водно-солевой обмен, происходит обезвоживание организма, потеря минеральных солей и водорастворимых витаминов, изменяется деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем. Длительное воздействие высокой температуры в сочетании с высокой влажностью и отсутствием движения воздуха может привести к гипертермии, которая в легкой форме сопровождается повышением температуры тела до 37°С, головными болями, рвотой, нарушением цветового восприятия. Охлаждающий микроклимат может обусловить развитие гипотермии, способствующей увеличению простудных заболеваний. Следует отметить, что на фоне перегревающего или охлаждающего микроклимата усиливается вредное действие химических, физических и биологических факторов среды [8]. Именно поэтому изучение микроклиматических условий производственных помещений играет существенную роль в снижении уровня заболеваемости персонала.

Для определения степени комфортности условий труда работников изучают температуру, относительную влажность, скорость движения и охлаждающую способность воздуха, эквивалентную эффективную температуру [7, 8].

Под эквивалентной эффективной температурой понимают условную температуру, показывающую эффект теплоощущения, зависящий от одновременного воздействия на организм температуры, влажности и движения воздуха в определенных их состояниях между собой. Различают зону комфорта – все эффективные температуры, при которых 50%

персонала чувствуют себя комфортно (17,2°С-21,7°С) и линию комфорта, при которой весь персонал чувствует себя комфортно (18,1°С – 18,9°С). Охлаждающая способность воздуха – величина потерь тепла физическим телом в зависимости от температуры и скорости движения воздуха. Влажность и скорость движения воздуха могут существенно изменить влияние влажности на тепловой баланс организма [8, 11].

Целью настоящего исследования было изучение микроклимата помещений производственных аптек Витебской области для оптимизации условий хранения лекарственных средств, а также создания комфортных условий труда персонала.

Методы

За период 2004-2008 г.г. было обследовано 15 производственных аптек Витебской области. Методом гигиенического обследования изучен микроклимат помещений аптек учреждений здравоохранения (УЗ) Витебска и Витебской области, а также производственных аптек РУП «Фармация» г.Витебска: УЗ «Витебская областная клиническая больница» (УЗ ВОКБ), УЗ «Детская областная клиническая больница» (УЗ ВОДКБ), УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер» (УЗ ВОКОД), УЗ «Витебский областной клинический противотуберкулезный диспансер» (УЗ ВОКПД), УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница» (УЗ ВОКИБ), УЗ «Витебская городская клиническая больница № 1» (УЗ ВГКБ № 1), УЗ «Витебская городская центральная клиническая больница» (УЗ ВГЦКБ), УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (УЗ ВГКБСМП), УЗ «Оршанская районная клиническая больница» (УЗ ОРКБ), УЗ «Полоцкая районная клиническая больница» (УЗ ПРКБ), УЗ «Новополоцкая городская клиническая больница» (УЗ НРКБ), а также аптеки №№ 157, 49, 79, 161. Исследования проводились в переходный, холодный и теплый периоды года, а именно: в холодный (отопительный с 15.10 по 15.04), в переходный весенний (15.04 – 31.05), в теплый (летний с 1.06 по 31.08), в переходный осенний (1.09.08 – 15.10.08) периоды года. Определялись температура (t), относительная влажность (R), скорость движения воздуха (V), охлаждающая способность воздуха (H), эквивалентная эффективная температура (ЭЭТ) [8].

Проведено 4500 замеров параметров микроклимата (по 300 измерений t, R, V, H, ЭЭТ в каждой из 15 обследуемых аптек). Статистическая обработка данных реализована на персональном компьютере IBM Intel Pentium с помощью пакета статистических и графических программ. При этом определяли средние арифметические величины M, среднее квадратичное отклонение δ, ошибку средней арифметической m, коэффициент Стьюдента t, коэффициент корреляции r по общепринятым методикам. Достоверность сдвигов учитывали при $p<0,05$ [9].

Результаты и обсуждение

Итоги изучения показателей микроклимата в помещениях обследованных аптек представлены в таблицах 1-12. Результаты исследования показали, что на рабочих местах в помещениях аптек УЗ в переходный осенний и переходный весенний периоды года средние показатели параметров микроклимата имели более выраженные отклонения от рекомендуемых (табл. 1, 2).

В холодный (отопительный) период года температура составляла 17,2-20,87°С. Относительная влажность во всех помещениях аптек УЗ была от 52,6 до 61,83%. Скорость движения воздуха в стерилизационных помещениях аптек была 0,1-0,3 м/с. Тем не менее, охлаждающая способность воздуха составляла от 4,88 до 7,42 мкал/см^{2}с, эквивалентная эффективная температура была от 15,83 до 18,65°С. Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек УЗ в отопительный период года приведены в таблице 3.

В теплый (летний) период года во всех помещениях аптек УЗ температура на рабочих местах превышала 21,8°С, в стерилизационных была до 25,1°С. Относительная влажность составляла 53,52-69,6%, скорость движения воздуха в среднем соответствовала рекомен-

Таблица 1

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек учреждений здравоохранения в переходный осенний период года

Помещения	t, °C	R, %	V, м/с	H, мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	17,4± 0,23	77,36± 2,65	0,046± 0,01	4,91± 0,10	16,7± 0,24	11
Изгот-я стерильных лек.с-в	17,4± 0,22	80,14± 1,39	0,033±0,001	4,97± 0,09	16,9± 0,24	11
Шлюз асептич. блока	17,4± 0,21	79,07± 1,91	0,038± 0	5,04± 0,22	16,9± 0,24	11
Стерилизационная	23,3± 0,68	58,27± 5,39	0,102 ± 0,02	4,27± 0,23	21,1± 0,43	6
Контроля за кач-м лек.ср-в	22,5± 2,67	60,58±10,54	0,113 ± 0,07	4,02± 0,28	20,8± 1,38	2
Обраб. аптеч.посуды и вспом.мат-в (стерильные)	22,1± 0,34	71,02± 1,11	0,153 ± 0,03	4,79± 0,24	20,8± 0,29	4
Обраб. аптеч.посуды и вспом.мат-в (нестерильные)	19,5± 1,25	71,64± 4,39	0,067± 0,04	4,39± 0,23	17,4± 0,59	11
Стерилизационная посуды	21,2± 1,21	72,87± 4,74	0,104± 0,03	4,60± 0,07	19,9± 1,04	7
Водоподготовки	16,8± 0,27	74± 2,62	0,050 ± 0,01	5,32± 0,25	16,9± 0,74	11
Хранения (ГЛС)	17,9± 0,32	80,22± 0,99	0,036±0,002	5,08± 0,21	17,7± 0,45	11
Хранения (фарм.субстанц.)	16,6± 0,09	73,99± 2,64	0,039±0,002	5,73± 0,11	15,8± 0,12	11
Рецептурная	22,7± 0,67	64,49± 3,62	0,097± 0,03	3,82± 0,26	21,0± 0,53	2
Экспедиционная	17,4± 0,29	75,47± 3,69	0,036±0,002	5,12± 0,12	16,8± 0,33	4
Приемки	18,4± 0,10	77,94± 3,06	0,038±0,003	5,12± 0,15	17,6± 0,50	9
Бухгалтерия	18,0± 0,19	70,99± 4,06	0,042±0,005	5,15± 0,18	17,2± 0,24	4
Комната персонала	18,0± 0,23	74,53± 2,07	0,044±0,005	5,10± 0,16	17,3± 0,21	11
Среднее зн-е по аптекам	19,16±0,6	72,66±1,64	0,06±0,009	4,84±0,12	18,17±0,46	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Таблица 2

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек учреждений здравоохранения в переходный весенний года

Помещения	t, °C	R, %	V, м/с	H, мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	18,8± 0,42	70,52± 3,41	0,103± 0,01	5,62± 0,19	18,6± 0,41	11
Изгот-я стерильных лек.с-в	18,7± 0,82	61,47± 4,45	0,097± 0,01	5,59± 0,36	17,9± 0,87	11
Шлюз асептич. блока	19,2± 0,76	62,54± 2,89			18,4± 0,79	11
Стерилизационная	21,6± 0,94	59,68± 5,78	0,067± 0,01	4,33± 0,42	20,2± 0,74	6
Контроля за кач-м лек.ср-в	21,3± 1,66	77,32±12,24	0,084± 0,02	4,63± 1,15	20,6± 1,98	2
Обраб. аптеч.посуды и вспом.мат-в (стерильные)	19,9± 0,86	66,02± 4,59	0,097± 0,02	5,15± 0,17	19,4± 0,78	4
Обраб. аптеч.посуды и вспом.мат-в (нестерильные)	19,7± 0,85	65,7± 5,44	0,075± 0,01	4,91± 0,36	19,0± 0,99	11
Стерилизационная посуды	21,3± 1,02	60,61± 4,18	0,08± 0,008	4,62± 0,4	20,1± 0,91	7
Водоподготовки	18,3± 0,25	64,51± 5,52	0,057± 0,02	4,81± 0,47	17,5± 0,23	11
Хранения (ГЛС)	16,8± 0,54	68,09± 5,25	0,104± 0,02	5,94± 0,51	16,5± 0,61	11
Хранения (фарм.субстанц.)	17,4± 0,65	68,41± 4,07	0,075± 0,01	5,80± 0,43	17,2± 0,63	11
Рецептурная	22,5± 2,5	60,5± 12,25	0,114± 0,04	4,36± 0,47	21,0± 1,00	2
Экспедиционная	19,0± 0,88	62,03± 4,03	0,140± 0,03	6,34± 0,45	18,3± 0,77	4
Приемки	19,3± 0,86	56,94± 7,61	0,151± 0,03	6,40± 0,29	17,9± 0,63	9
Бухгалтерия	18,5± 0,82	60,45± 8,45	0,093± 0,01	6,12± 0,18	17,7± 0,83	4
Комната персонала	18,2± 0,23	62,52± 6,73			18,0± 0,71	11
Среднее зн-е по аптекам	19,4±0,39	64,21±1,26	0,09±0,007	5,33±0,19	18,64±0,32	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Таблица 3

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек учреждений здравоохранения в отопительный период года

Помещения	t, °C	R, %	V, м/с	H, мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	21,0± 0,87	65,88 ± 5,08	0,141±0,01	4,92± 0,19	19,6 ± 0,66	11
Изгот-я стерильн. лек.с-в	21,7± 0,83	67,16 ± 4,29	0,221±0,06	5,13± 0,32	20,2 ± 0,74	11
Шлюз асептич. блока	21,4± 0,95	68,66 ± 8,36	0,233±0,06	5,23± 0,54	20,0 ± 0,62	11
Стерилизационная	22,7± 1,25	66,03 ± 8,02	0,104±0,02	3,93± 0,41	20,7 ± 0,95	6
Контроля за кач-м лек.ср-в	26,6± 2,21	46,61 ± 8,43	0,094±0,03	3,39± 0,53	22,8 ± 1,12	2
Обраб. аптеч.посуды и вспом.мат-в (стерильные)	21,1± 0,83	79,82 ± 4,94	0,140±0,06	5,04± 0,47	20,2 ± 0,72	4
Обраб.аптеч.посуды и вспом.мат-в (нестерильн)	22,8± 1,83	65,58 ± 7,40	0,126±0,03	5,40± 0,43	21,1 ± 1,46	11
Стерилизационная посуды	22,5± 0,77	66,38 ± 6,63	0,072±0,02	3,63± 0,32	20,8 ± 0,69	7
Водоподготовки	20,7± 2,08	80,07 ± 5,22	0,171±0,05	4,92± 0,32	19,9 ± 2,12	11
Хранения (ГЛС)	20,2± 0,87	59,09 ± 6,12	0,157±0,02	5,29± 0,45	18,6 ± 0,8	11
Хранения (фарм.субстанц.)	19,6± 1,6	59,63 ± 6,95	0,187±0,05	5,28± 0,59	17,9 ± 1,26	11
Рецептурная	19,2± 0	69,08 ± 0	0,138±0	5,07± 0	18,1 ± 0	2
Экспедиционная	22,2± 0,72	58,47 ± 2,58	0,095±0,03	5,02± 0,72	20,3 ± 0,61	4
Приемки	21,7± 0,59	58,77 ± 3,61	0,145±0,03	5,47± 0,61	19,5 ± 0,41	9
Бухгалтерия	23,8± 0	53,32 ± 0	0,115±0	3,62± 0	21,4 ± 0	4
Комната персонала	21,2± 0,98	56,78 ± 5,18	0,163±0,04	4,99± 0,7	19,7 ± 0,85	11
Среднее зн-е по аптекам	21,77±0,44	63,83±2,19	0,14±0,01	4,77±0,17	20,05±0,31	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Таблица 4

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек учреждений здравоохранения в летний период года

Помещения	t, °C	R, %	V, м/с	H, мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	22,6± 0,4	65,88± 2,41	0,204±0,09	4,85± 0,39	21,8± 0,5	11
Изгот-я стерильн. лек.с-в	22,4± 0,6	64,56± 3,45	0,205±0,07	4,95± 0,51	21,4± 0,5	11
Шлюз асептич. блока	22,6± 0,5	62,83± 3,78	0,098± 0,01	4,58± 0	21,7± 0,6	11
Стерилизационная	23,7± 0,7	66,43± 1,05	0,202± 0,08	4,41± 0,55	22,8± 0,7	6
Контроля за кач-м лек.ср-в	25,1± 1,2	59,52± 3,59	0,157± 0,05	4,27± 0,62	23,2± 0,7	2
Обраб. аптеч.посуды и вспом.мат-в (стерильные)	23,4± 0,7	69,74± 4,94	0,098± 0,04	3,70± 0,15	22,4± 0,6	4
Обраб. аптеч.посуды и вспом.мат-в (нестерильные)	23,8± 0,2	69,89± 4,82	0,119± 0,04	4,11± 0,31	22,9± 0,2	11
Стерилизационная посуды	22,3± 0,2	62,16± 2,85	0,049± 0,01	3,76± 0,14	22,0± 0,7	7
Водоподготовки	22,6± 0,5	62,92± 3,52	0,059± 0,03	4,60± 0,30	21,4± 0,5	11
Хранения (ГЛС)	22,2± 0,5	71,87± 3,97	0,088± 0,02	4,15± 0,20	21,4± 0,5	11
Хранения (фарм.субстанц.)	22,0± 0,8	68,91± 7,70	0,156± 0,03	4,96± 0,32	21,2± 0,5	11
Рецептурная	24,4± 0,7	63,21± 3,31	0,102± 0,04	3,60± 0,45	23,1± 0,7	2
Экспедиционная	21,9± 0,5	65,09± 1,92	0,109± 0,03	4,42± 0,17	21,1± 0,5	4
Приемки	22,1± 2,8	60,85± 2,59	0,125± 0	4,75± 0	21,7± 2,2	9
Бухгалтерия	21,8± 0,6	73,70± 2,84	0,123± 0	4,75± 0	21,1± 0,6	4
Комната персонала	22,3± 0,6	63,80± 4,99	0,096± 0,01	4,19± 0,39	21,3± 0,5	11
Среднее зн-е по аптекам	22,41±0,2	65,71±1,02	0,12±0,012	4,38±0,11	21,91±0,18	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

дуемым значениям. Охлаждающая способность воздуха была ниже рекомендуемых норм во всех помещениях (3,6-4,96 мкал/см^2). Эквивалентная эффективная температура превышала значения зоны комфорта (22,0-23,2°С). Средние показатели микроклимата в помещениях аптек учреждений здравоохранения в летний период представлены в таблице 4.

В производственных аптеках РУП «Фармация» микроклиматические условия помещений также не везде соответствовали гигиеническим требованиям. Так, в переходный осенний период года практически во всех помещениях этих аптек температура и скорость движения воздуха были ниже допустимых значений (16,6°С), относительная влажность достигала 80,24%, охлаждающая способность воздуха была низкой только в помещениях хранения готовых лекарственных средств (2,84 мкал/см^2), а в остальных помещениях – соответствовала гигиенически нормативам. Эквивалентная эффективная температура была ниже зоны комфорта (16,0°С). Средние показатели параметров микроклимата в помещениях в переходный осенний период года приведены в таблице 5.

Исследования в переходный весенний период года показали относительное соответствие всех параметров микроклимата гигиеническим нормативам. Исключение составили помещения с влажно-тепловым режимом (водоподготовки, обработки аптечной посуды, вспомогательных и укупорочных материалов, стерилизационные, в том числе посуды) эксплуатации по охлаждающей способности воздуха (2,25-3,82 мкал/см^2). Средние показатели параметров микроклимата в помещениях в переходный весенний период года приведены в таблице 6.

Таблица 5

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация» в переходный осенний период года

Помещения	t, °С	R, %	V, м/с	H, мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}С	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	16,6± 0,33	80,24± 1,71	0,060±0,01	5,62± 0,36	15,8± 0,19	4
Изгот-я стерильн. лек.с-в	16,6± 0,33	79,11± 1,08	0,061±0,02	5,50± 0,38	16,1± 0,31	4
Шлюз асептич. блока	16,7± 0,26	78,12± 1,33	0,065±0,01	5,84± 0,58	16,1± 0,23	4
Стерилизационная	22,5± 0,51	61,75± 3,22	0,112±0,04	4,42± 0,41	20,7± 0,40	3
Стерилизационная, совмещ. с п-ем водоподготовки	20,6± 1,15	66,72± 4,25	0,142±0,03	5,02± 0,54	19,1± 0,86	1
Обраб. аптеч.посуды и вспом. мат-в	21,2± 1,01	64,59± 5,68	0,154±0,07	4,61± 0,25	19,6± 0,71	2
Обраб.аптеч.посуды, совмещ. со стерилизац. посуды	20,0± 0,80	68,66± 4,78	0,103±0,03	5,09± 0,38	18,6± 0,47	1
Стерилизационная посуды	24,0± 0	64,32± 5,17	0,116±0,05	3,96± 0,37	21,8± 0,35	3
Водоподготовки	22,0± 0,55	72,77± 6,46	0,080±0,04	4,17± 041	20,6± 0,15	2
Фасовочно-заготовочная	16,9± 0,13	79,12± 1,17	0,148±0,04	6,67± 0,45	16,2± 0,16	1
Приемки	17,4± 0,42	74,35± 1,63	0,148±0,04	6,67± 0,45	16,9± 0,64	4
Хранения (ГЛС)	17,1± 0,13	77,05± 1,55	0,070±0,02	5,61± 0,29	16,3± 0,14	4
Хранения (фарм. субстанц.)	17,3± 0,28	77,94± 1,72	0,091±0,02	2,84± 0,40	16,5± 0,21	4
Коридор	16,7± 0,28	76,50± 3,03	0,073±0,03	6,15± 0,42	16,0± 0,24	4
Обслуживания населения	15,7± 0,14	77,50± 2,71	0,113±0,03	6,77± 0,36	15,2± 0,13	4
Бухгалтерия	17,4± 0,15	69,27± 3,11	0,040± 0	5,14± 0	16,6± 0,22	4
Комната персонала	17,4± 0,22	76,01± 2,07	0,040± 0	5,14± 0	16,7± 0,20	4
Каб.зав.аптекой	17,5± 0,15	72,71± 2,10	0,040± 0	5,14± 0	16,6± 0,16	4
Среднее зн-е в аптеках	18,65±0,61	72,73±1,39	0,09±0,009	5,22±0,25	17,62±0,49	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Таблица 6

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация» в переходный весенний период года

Помещения	t, °C	R, %	V, м/с	H,мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	18,9± 0,89	57,81± 4,84	0,103± 0,01	5,16± 0,62	17,2± 0,88	4
Изгот-я стерильн. лек.с-в	17,7± 1,05	59,94± 4,97	0,080±0,008	5,24± 0,65	16,7± 0,78	4
Шлюз асептич. блока	17,9± 0,93	58,59± 5,20			17,0± 0,72	4
Стерилизационная	20,7± 1,14	59,42± 3,79	0,242± 0,15	5,08± 1,59	19,1± 1,23	3
Стерилизационная, совмещ. с п-ем водоподготовки	19,8± 1,92	51,28± 4,80	0,110± 0,02	4,99± 0,87	18,3± 1,44	1
Обраб. аптеч.посуды и вспом. мат-в	21,0± 1,00	54,38± 12,0	0,116± 0,07	3,43± 1,15	19,2± 0,30	2
Обраб.аптеч.посуды, совмещ. со стерилизац. посуды	19,5± 0,94	59,16± 4,19	0,137± 0,02	5,32± 0,61	18,4± 0,71	1
Стерилизационная посуды	21,2± 0	58,78± 9,42	0,160± 0	2,25± 0	17,1± 0	3
Водоподготовки	19,5± 0,25	54,07± 0	0,098± 0	3,82± 1,57	19,0± 0	2
Фасовочно-заготовочная	19,0± 1,08	52,82± 4,37	0,104± 0,04	3,75± 1,21	17,6± 0,73	1
Приемки	21,3± 1,85	42,02± 0,79			20,4± 0	4
Хранения (ГЛС)		54,26± 4,85	0,147± 0,03	5,21± 0,63	17,54± 0,49	4
Хранения (фарм. субстанц.)	18,8± 0,87	55,69± 3,87	0,107± 0,02	5,12± 0,59	17,7± 0,65	4
Коридор	18,4± 0,97	60,36± 4,51	0,114± 0,02	5,87± 0,64	17,5± 0,72	4
Обслуживания населения	19,1± 0,92	62,12± 4,89	0,159± 0,03	5,41± 0,63	18,3± 0,65	4
Бухгалтерия	19,4± 0,29	55,91± 1,2	0,131± 0,01	4,62± 0,31	17,4± 0,69	4
Среднее зн-е в аптеках	19,4±0,29	55,91±1,2	0,131±0,01	4,62±0,31	17,42±0,69	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях в отопительный период года приведены в таблице 7.

Как видно из таблицы 7, в холодный (отопительный) период температура во всех помещениях аптек РУП «Фармация» была выше гигиенической нормы, относительная влажность и охлаждающая способность воздуха соответствовали допустимым пределам, скорость движения воздуха – занижена, а эквивалентная эффективная температура была в пределах зоны комфорта. Вместе с тем, в помещениях аптек температура достигала минимума – 15,7°С (помещения обслуживания населения), 16,6°С (помещения аптечного изготовления лекарственных средств и помещения изготовления стерильных лекарственных средств), 16,9°С (фасовочно-заготовочные), максимума – 22,0°С и 22,5°С (стерилизационные и помещения водоподготовки); относительная влажность – максимума 80,24% (помещения аптечного изготовления лекарственных средств), 79,12% (помещения аптечного изготовления стерильных лекарственных средств, фасовочно-заготовочные), 77,9% (помещение хранения субстанций и лекарственных веществ), минимума – 61,75% (стерилизационные); скорость движения воздуха максимума – 0,1542 м/с (помещения водоподготовки), минимума – 0,04 м/с (административно-бытовые помещения), 0,06 м/с (помещения аптечного изготовления лекарственных средств).

В теплый (летний) период года средние показатели температуры и относительной влажности превышали гигиеническую норму. Скорость движения воздуха не имела отклонений от гигиенических нормативов. Охлаждающая способность воздуха – ниже гигиенических нормативных показателей. Эквивалентная эффективная температура была выше значений зоны и линии комфорта. Средние по-

Таблица 7

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация» в отопительный период года

Помещения	t, °C	R, %	V, м/с	H, мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C	n
Аптеч. изгот-я лек.с-в	21,1± 1,29	50,09±4,76	0,096± 0,01	4.69±0,40	20,0± 1,09	4
Изгот-я стерильн. лек.ср-в	20,8± 1,32	45,71±2,16	0,105± 0,01	4,89± 0,55	20,1± 1,04	4
Шлюз асептич. блока	18,9± 1,92	53,56±7,79	0,112± 0,03	5,05± 0,92	19,1± 1,48	4
Стерилизационная	18,3± 1,35	50,96±4,50	0,08±0,003	5,62± 0,52	18,3± 1,35	3
Стерилизационная, совмещ. с п-ем водоподготовки	21,6± 2,24	49,00±4,39	0,097± 0,02	4,39± 0,50	20,5± 1,81	1
Ообраб.аптеч.посуды и вспом. м-лов	22,6± 2,39	49,14±10,79	0,120± 0,03	4,51± 0,89	22,6± 2,39	2
Обраб.аптеч.посуды, совмещ. со стерилизацион. посуды	20,1± 1,58	53,16±5,73	0,086± 0,02	4,71± 0,40	19,1± 1,24	1
Стерилизационная посуды	21,2± 0	53,99±4,63	0,098±0	5,24± 0	21,2± 0	3
Водоподготовки	19,8± 0	54,07±0	0,074± 0,02	4,88± 0,38	20,2± 0,40	2
Фасовочно-заготовочная	20,5± 1,35	46,17±4,79	0,124± 0,02	5,24± 0,61	19,1± 1,18	1
Хранения (ГЛС)	20,6 ± 0,79	46,76±4,11	0,102± 0,01	4,96± 0,37	20,1± 0,81	4
Хранения (фарм. субстанц.)	21,2 ± 1,13	56,86±7,01	0,088± 0,01	4,72± 0,42	20,5± 1,13	4
Коридор	21,7 ± 1,64	57,66±11,54	0,230± 0,07	7,73± 1,30	21,3± 1,69	4
Обслуживания населения	20,3 ± 1,23	53,56±4,913	0,135±0,01	5,28± 0,36	20,5± 1,16	4
Комната персонала	20,7 ± 1,22	55,33±7,56	0,107± 0,03	5,94± 0,63	19,9± 1,13	4
Каб.зав.аптекой	20,5 ± 1,35	58,14±4,77	0,056± 0,01	5,90± 1,15	20,1± 1,18	4
Среднее зн-е по аптекам	20,6±0,28	52,27±1,06	0,108±0,01	5,27±0,21	20,2±0,27	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

казатели параметров микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация» в теплый (летний) период года приведены в таблице 8.

Полученные данные о микроклиматических условиях в аптеках УЗ свидетельствуют о дискомфортном перегревающем микроклимате в переходный осенний и весенний периоды года, в холодный (отопительный) период – о микроклиматических условиях, приближенных к комфортным, а в теплый (летний) период года – о нагревающем дискомфортном микроклимате в помещениях (табл. 1-4).

Несмотря на имеющиеся отклонения параметров микроклимата в помещениях аптек УЗ в отдельные периоды года, среднегодовые показатели не дают яркого представления о дискомфортности условий изготовления, хранения и реализации лекарственных средств, а также условий труда персонала. Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек УЗ в течение года представлены в таблице 9.

Однако полученные данные все же свидетельствуют о завышенных значениях температуры и относительной влажности в помещениях аптек УЗ. Средние минимальные и максимальные значения параметров микроклимата в помещениях аптек УЗ в течение года представлены в таблице 10.

Видно, что температура в помещениях аптек УЗ была 16,77-26,05°С, относительная влажность составляла от 39,44% до 86,53%, скорость движения воздуха была 0,028-0,305 м/с, охлаждающая способность воздуха – 3,12-6,81 мкал/см^2, эквивалентная эффективная температура – 16,12-24,17°С.

Исследования микроклиматических условий в производственных аптеках РУП «Фармация» показали, что в холодный (отопительный) период года в основных производствен-

Таблица 8

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация» в летний период года

Помещения	t, °С	R, %	V, м/с	Н,мкал/см	ЭЭТ, °С	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	23,12± 1,15	69,86±3,29	0,144± 0,06	4,36± 0,86	22,6± 0,93	4
Изгот-я стерильн. лек.с-в	22,6± 1,05	70,61±3,88	0,135± 0,07	4,41± 0,93	22,3± 0,84	4
Шлюз асептич. блока	22,8± 0,95	74,98±6,38	0,135± 0,07	4,41± 0,93	22,2± 0,74	4
Стерилизационная	22,8± 0,65	94,70±3,61	0,179± 0,04	4,77± 0,58	23,5± 0,50	3
Стерилизационная, совмещ. с п-ем водоподготовки	23,65± 1,15	60,86±1,72	0,216± 0,15	4,61± 1,28	22,7± 0,75	1
Обраб. аптеч.посуды и вспом. мат-в	25,8± 0,80	79,62±7,09	0,119± 0,01	3,33± 0,14	25,2± 0,25	2
Обраб.аптеч.посуды, совмещ. со стерилизац. посуды	24,4± 1,40	63,74±3,58	0,448± 0,34	5,25± 2,04	24,3± 0	1
Стерилизационная посуды	25,0± 1,00	68,91±4,15	0,078± 0,01	3,36± 0,24	23,5± 0,57	3
Водоподготовки	24,9± 1,10	75,21±14,33	0,256± 0,04	4,41± 0,21	24,0± 0,35	2
Фасовочно-заготовочная	23,7± 1,80	65,66±2,82	0,260± 0,06	4,94± 1,05	23,2± 1,75	1
Приемки	22,1± 1,90	69,59±4,93			21,6± 1,40	4
Хранения (ГЛС)	23,4± 0,63	79,70±6,33	0,099± 0,02	3,98± 0,49	23,5± 0,58	4
Хранения (фарм. субстанц.)	23,7± 0,91	74,90±5,75	0,147± 0,04	4,28± 0,65	23,4± 0,81	4
Коридор	22,9± 0,83	79,33±7,39	0,259± 0,08	5,42± 0,81	23,1± 0,61	4
Обслуживания населения	23,5± 1,07	70,65±2,76	0,227± 0,03	4,70± 0,42	23,0± 0,78	4
Бухгалтерия	22,4± 0,52	72,27±2,11	0,174± 0,08	4,86± 0	21,4± 0,60	4
Комната персонала	23,6± 0,32	74,04±3,43	0,174± 0,08	4,86± 0	23,1± 0,45	4
Каб.зав.аптекой	21,9± 0,88	76,03±2,10	0,174± 0,08	4,86± 0	21,9± 0,78	4
Среднее зн-е в аптеках	23,5±0,26	73,58±1,86	0,192±0,02	4,53±0,14	23,05±0,24	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение

Таблица 9

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек УЗ в течение года

Помещения	t, °С	R, %	V, м/с	Н, мкал/см^2	ЭЭТ, °С	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	19,95±1,15	69,91±2,71	0,12±0,03	5,07±1,18	19,17±1,06	11
Изгот-я стерильн. лек.с-в	20,05±1,19	68,33±4,1	0,14±0,04	5,16±0,15	19,1±1,03	11
Шлюз асептич. блока	20,15±1,15	68,27±3,86	0,11±0,04	4,79±0,21	19,25±1,03	11
Стерилизационная	22,82±0,46	62,6±2,11	0,12±0,03	4,31±0,15	21,2±0,56	6
Контроля за кач-м лек.ср-в	23,87±1,21	61,01±6,3	0,11±0,01	4,21±0,36	21,85±0,67	2
Обраб. аптеч.посуды и вспом. мат-в (стерильные)	21,62±0,74	71,65±2,92	0,12±0,02	4,61±0,31	20,7±0,63	4
Обраб. аптеч.посуды и вспом. мат-в (нестерильные)	21,45±1,09	68,2±1,52	0,11±0,01	4,56±0,28	20,1±1,2	11
Стерилизационная посуды	21,82±0,33	65,5±2,74	0,07±0,01	4,2±0,39	20,7±0,47	7
Водоподготовки	19,6±1,28	70,37±4,05	0,1±0,03	5,29±0,38	18,92±1,05	11
Хранения (ГЛС)	19,27±1,2	69,82±4,38	0,09±0,02	5,08±0,34	18,55±1,04	11
Хранения (фарм.субстанц.)	18,9±1,21	67,73±2,98	0,13±0,03	5,59±0,31	18,02±1,14	11
Рецептурная	22,2±1,09	64,32±1,79	0,1±0,01	4,28±0,34	20,8±1,03	2
Экспедиционная	20,12±1,16	65,26±3,66	0,09±0,02	5,12±0,31	19,12±0,97	4
Приемки	20,37±0,9	63,62±4,84	0,1±0,02	5,36±0,29	19,17±0,94	9
Бухгалтерия	20,52±1,38	64,61±4,73	0,09±0,02	4,51±0,46	19,35±1,1	4
Комната персонала	19,92±1,08	64,41±3,7	0,1±0,03	4,76±0,29	19,07±0,9	11
Среднее зн-е в аптеках	20,84±0,36	66,38±0,79	0,1±0,004	4,81±0,11	19,69±0,26	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Таблица 10

Средние минимальные и максимальные значения параметров микроклимата в помещениях аптек УЗ в течение года

Помещения	T_{min}-T_{max},, t°C	R_{min} – R_{max}, %	V_{miv} – V_{max}, м/с	H_{min} -H_{max}, мкал/см^2	ЭЭТ$_{min}$-ЭЭТ$_{max}$, °C	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	16,5-25,1	39,92-89,60	0,019-0,917	3,43-7,83	16,0-24,0	11
Изгот-я стерильн. лек.с-в	14,9-26,0	32,61-83,69	0,029-0,737	3,15-7,83	14,0-24,8	11
Шлюз асептич. блока	16,0-25,3	40,51-98,18	0,038-0,417	3,56-6,13	15,0-25,0	11
Стерилизационная	18,2-27,3	34,74-92,09	0,013-0,206	2,43-7,13	17,1-26,0	6
Контроля за кач-м лек.ср-в	17,5-31,0	36,32-93,39	0,029-0,312	2,63-5,78	17,0-25,1	2
Обраб. аптеч. посуды и вспом. мат-в (стерильные)	18,0-25,3	48,19-93,02	0,039-0,316	3,23-6,32	18,0-24,1	4
Обраб. аптеч. посуды и вспом. мат-в (нестерильные)	16,9-29,0	47,12-90,89	0,020-0,240	3,29-5,94	16,2-25,9	11
Стерилизационная посуды	18,8-27,0	39,86-84,04	0,021-0,278	2,42-5,26	18,5-25,0	7
Водоподготовки	17,5-24,6	48,19-87,55	0,026-0,227	3,11-6,00	16,5-24,0	11
Хранения (ГЛС)	14,1-25,0	31,8-84,85	0,007-0,314	3,40-8,56	14,0-23,1	11
Хранения (фарм. субстанц.)	15,1-24,4	35,65-83,08	0,010-0,343	3,20-7,21	15,0-23,1	11
Рецептурная	19,2-25,0	48,25-73,48	0,077-0,153	3,89-5,07	18,1-22,0	2
Экспедиционная	15,9-26,4	37,36-84,49	0,014-0,256	2,84-8,86	15,0-24,1	4
Приемки	16,2-24,9	31,01-88,4	0,025-0,279	3,38-8,86	15,1-23,1	9
Бухгалтерия	16,0-25,0	39,25-81,01	0,032-0,125	3,41-6,48	16,3-24,0	4
Комната персонала	17,3-24,6	40,8-79,82	0,038-0,287	2,84-6,76	16,0-23,2	11
Среднее зн-е по аптекам	16,8-26,0	39,44-86,53	0,028-0,305	3,12-6,81	16,1-24,2	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Таблица 11

Средние показатели параметров микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация» в течение года

Помещения	t, °C	R, %	V, м/с	H, мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	19,54±1,91	69,3±6,48	0,102±0,02	5,05±0,37	18,53±2,07	4
Изго-я стерильн. лек.с-в	18,97±1,84	69,87±5,54	0,09±0,02	5,05±0,33	18,37±1,97	4
Шлюз асептич. блока	19,13±1,86	70,56±6,05	0,1±0,03	5,12±0,71	15,1±4,42	4
Стерилизационная	22±0,65	71,96±11,4	0,18±0,04	4,76±0,19	21,1±1,28	3
Стерилизационная, совмещ. с п-ем водоподготовки	21,35±1,17	59,62±4,5	0,16±0,03	4,87±0,13	20,03±1,35	1
Обраб.аптеч.посуды и вспом. мат-в	22,67±1,57	66,2±7,33	0,13±0,01	3,79±0,41	21,33±1,94	2
Обраб.аптеч.посуды, совмещ. со стерилизац. посуды	21,3±1,56	63,85±2,74	0,23±0,11	5,22±0,07	20,43±1,93	1
Стерилизационная посуды	23,4±1,14	64±2,93	0,12±0,02	3,19±0,5	20,8±1,91	3
Водоподготовки	22,13±1,56	67,36±6,68	0,14±0,05	4,13±0,17	21,2±1,47	2
Фасовочно-заготовочная	19,87±2,01	65,87±7,59	0,17±0,05	5,12±0,85	19±2,14	1
Приемки	20,27±1,45	61,99±10,1	0,15±0	6,67±0	19,63±1,41	4
Хранения (ГЛС)	20,25±3,15	70,34±8,07	0,1±0,02	4,93±0,49	19,11±2,22	4
Хранения (фарм.субстанц.)	19,93±1,93	69,51±6,96	0,11±0,03	4,08±0,66	19,2±2,13	4
Коридор	19,33±1,85	72,06±5,91	0,15±0,06	5,81±0,21	18,87±2,16	4
Обслуживания населения	19,43±2,26	70,09±4,45	0,17±0,03	5,63±0,61	18,83±2,27	4
Бухгалтерия	19,9±2,5	66,01±4,83	0,11±0,07	5±0,14	18,17±1,62	4
Комната персонала	20,07±1,84	68,41±6,64	0,11±0,07	5±0,14	19,3±1,94	4
Каб.зав.аптекой	19,47±1,29	74,37±1,66	0,11±0,07	5±0,14	18,77±1,60	4
Среднее зн-е в аптеках	20,53±1,49	67,41±5,75	0,137±0,03	4,57±0,04	19,36±1,84	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

ных помещениях обследованных аптек (помещения аптечного изготовления лекарственных средств, в том числе стерильных, фасовочно-заготовочные), а также в помещениях хранения наблюдался охлаждающий микроклимат, кроме того был отмечен нагревающий микроклимат в административно-бытовых помещениях и стерилизационных. В переходный весенний период года исследования показали относительное соответствие всех параметров микроклимата гигиеническим нормативам, а в летний период года – о нагревающем микроклимате в помещениях этих аптек (табл. 5-8).

Все сказанное выше касается средних микроклиматических показателей по сезонам года. Как и в случае аптек УЗ, средние микроклиматические показатели в течение года не говорят о выраженности дискомфортного микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация». Средние показатели параметров микроклимата в помещениях аптек РУП «Фармация» в течение года приведены в таблице 11.

Однако исследование средних минимальных и максимальных значений параметров микроклимата показало, что температура в производственных аптеках РУП «Фармация» колебалась в пределах 15,6-25,6°С, относительная влажность – 37,03-88,16%, скорость движения и охлаждающая способность воздуха – 0,033-0,345 м/с и 2,63-7,18 мкал/см^2 соответственно, эквивалентная эффективная температура – 15,03-26,58°С. Средние минимальные и максимальные значения параметров микроклимата в помещениях аптек РУП «Фармация» в течение года приведены в таблице 12.

При гигиеническом нормировании предусматриваются оптимальные и допустимые величины параметров микроклимата для рабочей зоны производственных помещений с учетом периодов года и категории тяжести работ [10, 11].

Таблица 12

Средние минимальные и максимальные значения параметров микроклимата в помещениях производственных аптек РУП «Фармация» в течение года

Помещения	T_{min}-T_{max},, °С	R_{min} – R_{max}, %	V_{miv} – V_{max}, м/с	H_{min} -H_{max}, мкал/см^2	ЭЭT_{min}-$_{max}$, °С	n
Аптеч. изгот-я лек.ср-в	14,2-27,7	27,55-87,80	0,016-0,314	1,88-7,46	11,4-27,7	4
Изгот-я стерильн. лек.с-в	12,3-27,2	34,58-84,25	0,021-0,341	2,09-8,56	13,0-24,2	4
Шлюз асептич. блока	13,8-24,2	34,58-92,62	0,050-0,341	2,72-8,56	13,9-24,0	4
Стерилизационная	17,0-23,8	46,46-98,31	0,035-0,712	2,18-9,58	17,0-24,0	3
Стерилизационная, совмещ. с п-ем водоподготовки	12,4-28,0	33,54-87,96	0,027-0,364	1,74-8,45	12,4-28,0	1
Обраб. аптеч.посуды, и вспом. мат-в	18,8-27,0	34,77-86,72	0,041-0,228	2,27-5,09	18,2-27,0	2
Обраб.аптеч.посуды, совмещ. со стерилизац. посуды	13,5-25,8	28,47-82,17	0,022-0,795	2,30-7,55	13,5-24,8	1
Стерилизационная посуды	21,2-26,0	49,36-73,07	0,067-0,165	2,25-5,24	17,1-24,6	3
Водоподготовки	19,3-26,0	54,07-89,54	0,036-0,301	2,25-5,39	19,0-24,4	2
Фасовочно-заготовочная	14,8-26,7	27,85-83,59	0,032-0,322	2,44-8,23	14,8-25,0	1
Приемки	16,5-24,0	41,23-79,03	0,039-0,322	5,18-8,23	15,8-23,0	4
Хранения (ГЛС)	16,2-24,8	21,63-98,37	0,020-0,325	1,81-8,13	15,4-25,0	4
Хранения (фарм.субстанц.)	14,8-25,1	27,67-99,20	0,022-0,234	1,83-7,93	15,0-25,1	4
Коридор	15,0-26,2	33,62-99,20	0,029-0,417	2,21-10,8	14,2-26,2	4
Обслуживания населения	14,4-25,9	33,23-92,60	0,027-0,347	1,79-8,92	14,4-26,7	4
Бухгалтерия	17,3-23,0	56,50-76,49	0,040-0,255	4,86-5,14	16,1-22,8	4
Комната персонала	15,0-24,1	39,54-95,04	0,040-0,255	4,86-7,13	15,0-24,0	4
Каб.зав.аптекой	14,4-24,9	41,89-80,97	0,040-0,255	4,75-7,05	14,4-24,9	4
Среднее зн-е в аптеках	15,6-25,6	37,03-82,65	0,034-0,35	2,75-7,63	15,0-25,1	

Примечание: n – количество аптек из числа обследованных, имеющих данное помещение.

Оптимальной относительной влажностью в помещениях считается 40-60%. Большой диапазон колебаний нормальной относительной влажности объясняется тем, что ее влияние на организм зависит от ряда причин. При температуре выше 25-30°С главным источником теплопотерь является потоотделение и испарение. Интенсивность и скорость испарения в значительной мере зависят от влажности окружающей среды. Чем выше относительная влажность, тем больше затрудняется испарение с поверхности кожи. Большая влажность при высоких температурах воздуха способствует перегреванию организма. В этих условиях ухудшается общее самочувствие (ощущение тяжести, духоты), понижается работоспособность.

Влияние повышенной влажности на тепловой баланс человека при низкой температуре воздуха противоположно. При высокой влажности и пониженной температуре воздуха резко увеличивается отдача тепла посредством конвекции, что может привести к чрезмерному переохлаждению организма. Кроме того, продолжительное и частое пребывание людей в помещениях с подобными условиями оказывает хроническое вредное влияние на организм: понижается сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям, заболеваниям верхних дыхательных путей, суставов, мышц, периферических нервов.

Неблагоприятное влияние сухого воздуха выражается в пересыхании слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Это может снизить защитные силы организма вследствие различных патологических изменений в слизистых оболочках.

Скорость движения воздуха оказывает большое влияние на тепловой обмен организма, на процесс дыхания, энергетические траты и состояние нервно-психической сферы. Движение воздуха может существенно изменить влияние температуры и влажности на тепловой баланс организма.

Влияние движения воздуха на тепловой обмен выражается в увеличении теплопотерь, прежде всего за счет конвекции, движение воздуха усиливает также отдачу тепла путем испарения. В жилых помещениях принято считать нормальной скорость движения воздуха 0,1-0,2 м/с; большие скорости вызывают неприятное ощущение сквозняка, а меньшие указывают на недостаточный воздухообмен [7, 12].

Заключение

Производственные аптеки имеют помещения, выполняющие различные функции – административно-бытовые, изготовления лекарственных средств, в том числе в асептических условиях, водоподготовки, обработки аптечной посуды, вспомогательных и укупорочных материалов, приемки, хранения лекарственных средств и фармацевтических субстанций, обслуживания населения. Эти помещения, кроме того, имеют различные влажно-тепловые режимы ввиду специфики выполняемых в них операций. При хранении лекарственных средств и фармацевтических субстанций должны быть учтены следующие температурные режимы: условия холодильника (от 2°С до 8°С), холодные или прохладные условия (от 8°С до 15°С), комнатная температура (от 15°С до 25°С), а также температурные режимы проведения аналитических операций при контроле за качеством лекарственных средств (от 15°С до 25°С, если нет дополнительных указаний) [13].

Подобные условия можно создать, используя специальное оборудование (кондиционеры, холодильные установки, системы приточно-вытяжной вентиляции, регуляторы температуры и давления на радиаторах центрального отопления, регулируемое местное отопление). Рекомендуемые параметры микроклимата в помещениях производственных аптек приведены в таблице 13.

Дифференцированный подход к нормированию показателей микроклимата производственных помещений различного назначения в зависимости от специфики технологического процесса широко применяется на промышленных предприятиях и в других организациях и учреждениях [10, 11, 14].

Из всего изложенного можно сделать следующие выводы:

Таблица 13

Рекомендуемые параметры микроклимата в помещениях производственных аптек

Помещения	t, ^{0}C	R, %	V, м/с	Н,мкал/см^2	ЭЭТ, ^{0}C
Административно-бытовые (каб. заведующего и его зам., комната персонала, бухгалтерия)	17-22*	40-60	0,1-0,2	5,5-7,0	Линия комфорта 18,1°C – 18,9°C Зона комфорта 17,2°C – 21,7°C
Производственные: – аптеч.изгот-я лек.ср-в, изгот-я стерильн. лек.с-в, шлюз асептического блока, фасовочно-заготовочная, контроля за кач-м;	17-22*	40-60	0,1-0,2	5,5-7,0	
– обслуж. населения и приемки;	16-21	40-80	0,1-0,2	5,5-7,0	
– водоподготовки и обработки аптечной посуды, упаковочных и вспомогательных материалов;	17-22*	60-80	0,1-0,2	5,5-7,0	
- стерилизационная и стерилизационная посуды.	17-22*	30-65	0,1-0,2	5,5-7,0	
Хранения	17-22**	30-60***	0,1-0,2	5,5-7,0	

Примечание: * – температура в помещениях не должна выходить за рамки зоны комфорта; ** – температура в помещениях хранения устанавливается с учетом рекомендаций по хранению имеющихся в аптеке лекарственных средств, в том числе с использованием специального оборудования (кондиционеров, холодильных установок для холодных и прохладных условий хранения); *** – относительная влажность в помещениях хранения устанавливается с учетом рекомендаций по хранению имеющихся в аптеке лекарственных средств, в том числе с использованием специального оборудования (кондиционеров).

1. В обследованных производственных аптеках отмечается нарушение микроклиматических условий, что может привести к ухудшению условий труда персонала, а также снижению качества лекарственных средств и фармацевтических субстанций.

2. В теплый (летний) период года в помещениях производственных аптек скорость движения воздуха выше гигиенических нормативов, в переходные осенний и весенний периоды года скорость движения воздуха практически отсутствует, температура – ниже, а относительная влажность – выше нормы, что свидетельствует о дискомфортном охлаждающем микроклимате в переходные периоды, в летний и отопительный периоды – о дискомфортном нагревающем микроклимате.

3. Для оптимизации микроклиматических условий аптек целесообразна установка кондиционеров, холодильных установок, систем приточно-вытяжной вентиляции, регулируемого центрального и оборудование местного отопления.

4. Вследствие дискомфортности микроклиматических условий в производственных аптеках и сложности их оптимизации рационально применение дифференцированного подхода к нормированию показателей микроклимата производственных помещений различного назначения в зависимости от специфики технологических процессов в них.

Литература

1. Надлежащая аптечная практика: Постановление МЗ РБ № 120 от 27.12.2006 г.; введ. 03.02.2007 г. – Минск: МЗ РБ, 2007. – 13 с.
2. Санитарные правила и нормы устройства, оборудования и эксплуатации аптек: СанПиН 2.1.3.12-1-2007; утв. Постановлением МЗ РБ № 10 от 31.01.2007 г.; введ. 02.04.2007 г. – Минск: МЗ РБ, 2007. – 12 с.
3. Об утверждении инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий ме-

дицинского назначения: Приказ МЗ РБ № 149; введ. 19.05.1998. – Минск: МЗ РБ, 1998. – 29 с.
4. Надлежащая практика оптовой реализации: Постановление МЗ РБ № 6 от 15.01.2007 г.; введ. 03.02.2007 г. – Минск: МЗ РБ, 2007. – 11 с.
5. Перечень лекарственных средств (субстанций), требующих особых условий хранения: Приказ МЗ РБ № 226; утв. 16.07.1999. - Минск: МЗ РБ, 1999.
6. Гореньков, В.Ф. Организация и экономика советской фармации: учеб. пособие / В.Ф. Гореньков. – Минск: «Вышэйшая школа», 1984. – С.23-25.
7. Бурак, И.И. Гигиена: учебное пособие / И.И. Бурак, Н.И. Миклис; под ред. И.И.Бурака. – Витебск: ВГМУ, 2008. – 500 с.
8. Бурак, И.И. Гигиена: учеб. пособие / И.И. Бурак, А.Б. Юркевич; под ред. И.И.Бурака. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 352 с.
9. Мерков, А.М. Санитарная статистика: пособие для санитарных врачей / под ред. А.М. Меркова, Л.Е. Полякова. – Л.: Медицина, 1974. – 384 с.
10. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений: СанПиН № 9-80 РБ 98; утв. 25.03.1999 г. за № 12 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Ч. 6. – С. 179-202.
11. Гигиеническая классификация условий труда: Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы 13-2-2007; утв. Постановлением МЗ РБ 20.12.2007 г. за № 176 // Сборник нормативных документов «Гигиена труда». – Вып. 3. – Минск, 2009. – С. 3-79.
12. Минх, А.А. Методы гигиенических исследований: пособие / А.А. Минх. – М.: Медицина, 1971. – 583 с.
13. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Г.В. Годовальников [и др.]; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Мин. госуд. ПТК полиграфии, 2006. – Т. 1. – 656 с.
14. Проектирование лечебно-профилактических учреждений: пособие к СНиП 2.08.02-89. – Минск, 2003.

Поступила 24.04.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ВОЗДЕЙСТВИЕ МИГРИРУЮЩИХ ЛИЧИНОК АСКАРИД НА ГЕНОМ ХОЗЯИНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

ЗОРИНА В.В., БЕКИШ О.-Я.Л., БЕКИШ В.Я.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра медицинской биологии

Резюме. Метаболиты мигрирующих личинок свиной аскариды обладают эмбриотоксическим воздействием к 14-му дню беременности, которое обусловлено ростом предимплантационной гибели зародышей в 4,27-6 раз при оплодотворении после заражения (18-ый и 28-ой дни инвазии), а также увеличением постимплантационной гибели эмбрионов в 2,66-4,16 раза при заражении после наступления беременности (4-ый и 14-ый дни инвазии). Эмбриотоксический эффект сопровождается достоверным снижением массы эмбрионов и их краниокаудального размера в 1,07-1,63 раза. При применении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток установлено, что миграция личинок аскарид при заражении на 10-й день после оплодотворения (4-ый день инвазии) сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических клетках костного мозга самок и в клетках их эмбрионов на 14-ый день беременности. Инвазия сопровождается увеличением количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга достоверно на 4,52% и в клетках эмбрионов на 3,77%, а также ростом числа апоптотических клеток в 7,2-12,3 раза. При оплодотворении на 4-ый и 10-ый дни после заражения (18-ый и 28-ой дни инвазии) метаболиты мигрирующих личинок аскарид обладают генотоксическим воздействием на клетки эмбрионов в виде роста в 1,3-2,42 раза процента поврежденной ДНК и длины «хвостов комет», а также в 3,2-5,8 раза «момента хвоста комет». В клетках костного мозга самок и их эмбрионов синхронно наблюдается рост апоптотических клеток в 2,25-15 раз.

Ключевые слова: *аскарида, беременность, генотоксическое, цитотоксическое, эмбриотоксическое воздействия.*

Abstract. The metabolites of migrating larvae of pig ascaris have embryotoxic effect by the 14-th day of pregnancy, which is conditioned by 4,27-6 times increase of preimlantation death of embryos on fertilization after invasion (the 18-th and the 28-th days of invasion) and by 2,66-4,16 times growth of postimlantation death of embryos on invasion after fertilization (the 4-th and the 14-th days of invasion). The embryotoxic effect is accompanied by 1,07-1,63 times decrease of embryos body weight and their cranyocaudal size. When using single sell alkali gel electrophoresis it was determined, that the migration of ascaris larvae during infection on the 10-th day after fertilization (the 4-th day of invasion) is accompanied by genotoxic and cytotoxic effects in somatic cells of females bone marrow and cells of their embryos on the 14-th day of pregnancy. The invasion is accompanied by an increase of single-strand breaks, alkali-labile sites of nuclear molecule DNA by 4,52% in bone marrow cells, by 3,77% in embryos cells and 7,2-12,3 times increase in the number of apoptotic cells. While fertilization on the 4-th and the 10-th days after invasion (the 18-th and the 28-th days of invasion) metabolites of migrating larvae of Ascarides have genotoxic and cytotoxic effects on embryos cells in the form of 1,3-2,42 times increase of the percentage of the present DNA breaks and the length of “comet tail”, and 3,2-5,8 times increase of “comet tail moment”. In somatic cells of females bone marrow and the cells of their embryos 2,25-15 times increase of apoptotic cells is observed.

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д.27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии. – Зорина В.В.*

Геогельминтозами каждый год болеет более 2 миллиардов людей, среди которых наиболее распространенным считается аскаридоз. Ежегодно заболеваемость им доходит до 1,2 миллиарда [10]. Наиболее частым осложнением гельминтозов является анемия, которая служит причиной возрастания перинатальной смертности и заболеваемости во всем мире [11]. Специфическое лечение гельминтозов альбендазолом, мебендазолом, ивермектином и празиквантелем может сопровождаться эмбриотоксическим, фетотоксическим, мутагенным и тератогенным воздействиями [11].

Метаболиты мигрирующих личинок аскарид обладают кластогенным воздействием на соматические клетки костного мозга белых мышей, индуцируя в них вторичные повреждения ДНК за счет увеличения уровней микроядросодержащих клеток сперматогенеза, поли-, нормохроматофильных эритроцитов и аберрантных клеток [4]. При применении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток нами было установлено, что метаболиты мигрирующих личинок аскарид обладают генотоксическим воздействием на соматические и генеративные клетки мышей-самцов линии CBA, вызывая рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК на 0,98-8,08% в костном мозге и на 5,51-14,92% – в семенниках инвазированных животных [3]. В соматических и генеративных клетках животных при миграционном аскаридозе повышается уровень апоптотических клеток, обусловленный цитотоксическим эффектом инвазии [3]. Наибольшая выраженность цитогенетических нарушений приходится на период активной миграции личинок аскарид по кровяному руслу (3-14 дни инвазии). Эффект зависит от дозы инвазионного материала, введенного в организм хозяина при заражении [2, 3]. Возможные изменения в геноме инвазированного личинками аскарид хозяина при беременности и в наследственном аппарате эмбриональных клеток, а также эмбриотоксические изменения ранее не исследовались.

Цель исследования – изучить эмбриотоксические изменения, а также возможные генотоксический и цитотоксический эффекты в клетках костного мозга беременных самок мышей и в клетках их эмбрионов при заражении инвазионными яйцами аскарид до и после наступления беременности.

Методы

Исследования проведены на 60 самках и 20 самцах белых беспородных мышей массой 16-18 г в возрасте 3-4 месяца. Животных помещали в клетки в соотношении 3 самки – 1 самец. Скрещивание проводилось в течение 24 часов. Наступление беременности у самок определяли по гиперемии наружных половых органов и наличию сперматозоидов в мазке из влагалища. Беременных самок разделяли на 6 групп по 10 животных в каждой для проведения двух серий опытов.

В первой серии были использованы 1-ая, 2-ая и 3-я группы самок. Мышам 1-ой группы (интактный контроль) вводили внутрижелудочно 0,2 мл 2% крахмального геля. Мышей 2-ой и 3-ей групп заражали внутрижелудочно в дозе 20 инвазионных яиц Ascaris suum на 1 г массы тела на 1-ый и 10-ый дни беременности соответственно [1]. На 14-ый день беременности самок всех групп умерщвляли путем декапитации, выделяли бедренные кости и матку с эмбрионами. Эмбриотоксические, генотоксические и цитотоксические изменения у инвазированных самок и эмбрионов 2-ой и 3-ей групп учитывали на 14-ый и 4-ый дни миграции личинок аскарид с момента заражения соответственно.

Для проведения второй серии были использованы мыши 4-ой, 5-ой и 6-ой групп. Мышам 4-ой группы (интактный контроль) вводили внутрижелудочно 0,2 мл 2% крахмального геля. Мышей 5-ой и 6-ой групп случали на 4-ый и 10-ый дни после заражения в дозе 20 инвазионных яиц аскарид на 1 г массы тела соответственно [1]. На 14-ый день беременности всех самок умерщвляли путем декапитации, выделяли бедренные кости и матку с эмбрионами. Цитогенетические изменения у инвазированных самок и эмбрионов 5-ой и 6-ой групп учитывали на 18-ый и 24-ый дни миграции личинок аскарид с момента заражения соответственно.

Эмбриотоксические изменения определяли с учетом рекомендаций Б.И. Любимова и соавт. (1998 г.) [5], Р.У. Хабриева и соавт. (2005 г.) [9] по экспериментальному (доклиническому) изучению репродуктивной токсичности новых фармакологических веществ. После выделения маток у беременных самок определяли количество желтых тел, мест имплантации, общее количество эмбрионов, число живых и мертвых эмбрионов, количество резорбций, среднюю массу эмбрионов в помете и краниокаудальный размер. Применяли бинокулярную лупу МБС 10 и электронные весы Adventurer Pro AV264 с погрешностью измерения в 0,0001 г. Основными показателями эмбриотоксичности считали предимплантационную смертность (разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке) и постимплантационную гибель (разность между количеством мест имплантации и количеством живых плодов).

Для изучения возможных генотоксических и цитотоксических нарушений в соматических клетках самок и их эмбрионов применяли щелочной гель-электрофорез изолированных клеток (метод “ДНК-комет”) по N.P. Singh et al., модифицированному B. Hellman et al. и нами [7, 8, 14]. Повреждения молекулы ДНК определяли при помощи автоматической программы “CASP v. 1.2.2” [15]. В микропрепаратах подсчитывалось по 50 клеток, в каждой из которых учитывались следующие показатели генотоксичности: “длина хвоста кометы” в пикселях; процент ДНК в “хвосте кометы”; “момент хвоста”, вычисленный программой из “длины хвоста”, умноженной на процент ДНК в “хвосте кометы”. Для оценки цитотоксического воздействия метаболитов личинок аскарид в 100 случайно выбранных клетках костного мозга и эмбрионов определяли процент апоптотических, имеющих минимальные размеры ядра и большой разбросанный во все стороны “хвост кометы”. Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2002. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента. Полученные данные у инвазированных самок и их эмбрионов сравнивались с показателями интактного контроля.

Таблица 1

Показатели эмбриотоксичности при миграционном аскаридозе у белых беспородных мышей-самок на 14-й день беременности при заражении после оплодотворения (M±SD)

Группа животных / Исследуемый показатель	Контрольная	14-й день инвазии A. suum (заражение на 1-й день беременности)	4-й день инвазии A. suum (заражение на 10-й день беременности)
Количество желтых тел	8,10±1,79	8,20±1,32	8,40±0,97
Количество мест имплантации	8,00±2,00	8,00±1,60	8,00±1,60
Общее количество эмбрионов	7,80±2,04	7,80±1,62	8,00±1,56
Количество живых эмбрионов	7,40±1,58	5,50±1,08*	6,50±1,84
Количество резорбций	–	0,40±0,52*	–
Количество мертвых эмбрионов	0,40±0,70	2,30±1,16*	1,50±0,85*
Средняя масса эмбрионов в помете	0,30±0,08	0,23±0,03*	0,24±0,02*
Средний краниокаудальный размер	9,98±0,64	9,05±0,75*	9,32±0,36*
Предимплантационная гибель	1,24 %	2,44 %	4,76 %
Постимплантационная гибель	7,50 %	31,25 % *	20,00 %*

Примечание: *- достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

Результаты

В группе интактного контроля первой серии опытов предимплантационная гибель составила 1,24%, а постимплантационная – 7,5% (таблица 1).

У зараженных мышей в дозе 20 яиц A. suum на 1 г массы тела с 1-го дня беременности на 14-ый день инвазии количество желтых тел, мест имплантаций, общее число эмбрионов достоверно не отличались от контрольных показателей (таблица 1). Количество живых эмбрионов достоверно снизилось в 1,34 раза по отношению к интактному контролю. У инвазированных самок наблюдался достоверный рост числа резорбций, который составил 0,40+0,52. Количество мертвых эмбрионов увеличилось в 5,75 раза в сравнении с интактным контролем. Средняя масса эмбрионов была достоверно снижена в 1,3 раза, а средний краниокаудальный размер уменьшился в 1,1 раза по сравнению с контролем. У зараженных самок предимплантационная гибель эмбрионов не изменилась, а постимплантационная гибель в 4,16 раза превышала контрольный показатель.

При заражении на 10-ый день беременности к 4-му дню миграции личинок аскарид количество желтых тел, мест имплантации, общее число эмбрионов, количества живых эмбрионов и резорбций у мышей не отличались от контрольных показателей (таблица 1). Число мертвых эмбрионов достоверно увеличилось по сравнению с контролем в 3,75 раза. Средняя масса эмбрионов и краниокаудальный размер в 1,25 и 1,07 раза соответственно были меньше, чем в группе интактного контроля. У инвазированных животных предимплантационная гибель достоверно не изменилась по отношению к контролю. Постимплантационная гибель достоверно увеличилась в 2,66 раза по сравнению с контрольным показателем.

При оценке результатов применения метода “ДНК-комет” установлено, что при заражении на 1-й день беременности культурой инвазионных яиц A. suum в дозе 20 на 1 г массы тела животного в костном мозге самок на 14-ый день беременности все исследуемые показатели генотоксичности, кроме процента ДНК в “хвостах комет”, не отличались от уровня контроля (таблица 2). Последний в 1,7 раза был выше контрольного уровня. Показатель

Таблица 2

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток при миграционном аскаридозе в костном мозге белых беспородных мышей-самок и их эмбрионов на 14-й день беременности при заражении после оплодотворения

Группа исследований \ Исследуемый показатель		Длина “хвостов комет” (в пикселях)	% ДНК в “хвостах комет”	“Момент хвоста комет”	% апоптотических клеток
Контрольная	Костный мозг самок	3,71±0,39	0,71±0,27	0,05±0,03	0,30±0,48
	Клетки эмбрионов	4,71±0,60	1,43±0,40	0,10±0,06	0,90±0,99
14-й день инвазии A. suum (заражение на 1-й день беременности)	Костный мозг самок	4,25±1,04	1,24±0,36*	0,06±0,03	0,70±0,82
	Клетки эмбрионов	5,01±1,68	1,72±0,40	0,09±0,03	0,40±0,70
4-й день инвазии A. suum (заражение на 10-й день беременности)	Костный мозг самок	10,02±2,81*	5,23±2,01*	0,69±0,30*	3,70±0,95*
	Клетки эмбрионов	11,06±1,70*	5,20±1,45*	0,82±0,28*	6,50±1,27*

Примечание: *- достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

цитотоксичности достоверно не отличался от уровня контроля. В клетках эмбрионов все исследуемые показатели генотоксичности и цитотоксичности не отличались от контроля.

При заражении на 10-ый день беременности все исследуемые показатели генотоксичности в клетках костного мозга самок достоверно превышали контрольные величины (таблица 2). Так, длина "хвостов комет" составила 10,02+2,81 пикселей и была в 2,7 раза выше контроля. Процент ДНК в "хвостах комет" был выше контрольного показателя в 7,3 раза. "Момент хвоста" в 13,8 раза превышал контрольный уровень. Число апоптотических клеток оказалось выше в 12,3 раза по отношению к данным интактного контроля. В клетках эмбрионов длина "хвостов комет" и процент ДНК в "хвостах комет" в 2,3 и 3,6 раза соответственно превышали контрольные показатели. "Момент хвоста" также превышал контрольный уровень в 8,2 раза. Число апоптотических эмбриональных клеток было достоверно выше в 7,2 раза контрольного уровня.

В группе контрольных животных второй серии опытов предимплантационная гибель составила 5,40%, а постимплантационная – 4,28% (таблица 3).

При случке мышей на 4-ый день инвазии к 18-му дню после заражения количество желтых тел, общее количество эмбрионов, количество живых и мертвых эмбрионов, их резорбций достоверно не отличались от контрольных показателей (таблица 3). Число мест имплантации в 1,2 раза было достоверно ниже по сравнению с контролем. Средняя масса эмбрионов и краниокаудальный размер достоверно были меньше в 1,55 и 1,17 раза соответственно по отношению к контролю. Предимплантационная гибель (23,08 %) была больше в 4,27 раза по сравнению с интактным контролем, а постимплантационная гибель достоверно не изменялась.

При скрещивании на 10-ый день инвазии к 28-му дню после заражения количества желтых тел, живых и мертвых эмбрионов, резорбций достоверно не отличались от контрольных показателей (таблица 3). Число мест имплантаций и общее количество эмбрионов достоверно снизилось в 1,4 и 1,44 раза соответственно по отношению к интактному контролю. Средняя масса эмбрионов снизилась в 1,63 раза, а краниокаудальный размер уменьшился в 1,26 раза по сравнению с контролем. У зараженных самок предимплантационная

Таблица 3

Показатели эмбриотоксичности при миграционном аскаридозе у белых беспородных мышей-самок на 14-й день беременности при скрещивании после заражения (M±SD)

Группа исследований / Исследуемый показатель	Контрольная	18-й день инвазии A. suum (скрещивание на 4-й день инвазии)	28-й день инвазии A. suum (скрещивание на 10-й день инвазии)
Количество желтых тел	7,40±2,07	7,80±0,92	7,40±2,12
Количество мест имплантации	7,00±2,07	6,00±0,85*	5,00±0,67*
Общее количество эмбрионов	6,90±1,97	5,50±0,85	4,80±1,81*
Количество живых эмбрионов	6,70±2,26	5,30±0,67	4,80±1,81
Количество резорбций	0,20±0,63	–	0,50±1,58
Количество мертвых эмбрионов	–	0,20±0,42	–
Средняя масса эмбрионов в помете	0,31±0,13	0,20±0,06*	0,19±0,09*
Средний краниокаудальный размер	10,90±0,57	9,31±1,89*	8,61±3,13*
Предимплантационная гибель	5,40 %	23,08 %*	32,43 %*
Постимплантационная гибель	4,28 %	11,60 %	4,00 %

Примечание: *- достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

Таблица 4

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток при миграционном аскаридозе в костном мозге белых беспородных мышей-самок и их эмбрионов на 14-й деньберемeнности при заражении до оплодотворения

Группа исследований	Исследуемый показатель	Длина "хвостов комет" (в пикселях)	% ДНК в "хвостах комет"	"Момент хвоста комет"	% апоптотических клеток
Контрольная	Костный мозг самок	3,74±0,41	0,82±0,43	0,05±0,03	0,60±0,70
	Клетки эмбрионов	4,01± 0,29	0,88± 0,19	0,05 ±0,01	0,40± 0,70
18-й день инвазии A. suum (скрещивание на 4-й день инвазии)	Костный мозг самок	3,42±0,23	0,47±0,20	0,03±0,02	1,70±0,67*
	Клетки эмбрионов	4,40± 0,93	1,14 ±0,64*	0,16±0,16*	6,00± 3,92*
28-й день инвазии A. suum (скрещивание на 10-й день инвазии)	Костный мозг самок	4,05±1,25	1,02±0,68	0,11±0,15	0,30±0,48
	Клетки эмбрионов	5,47± 0,98*	2,13± 0,91*	0,29 ±0,19*	0,90 ±0,88

Примечание: *- достоверное отличие от данных контрольной группы при P<0,01-0,05.

гибель эмбрионов возросла в 6 раз по сравнению с контролем, а постимплантационная гибель не изменялась.

При оценке результатов, полученных методом "ДНК-комет", установлено, что при скрещивании на 4-ый день инвазии в костном мозге самок к 18-му дню после заражения все исследуемые показатели генотоксичности не отличались от уровня контроля (таблица 4). Процент апоптотических клеток возрос в 2,83 раза по отношению к контрольному уровню. В клетках эмбрионов процент ДНК в "хвостах комет" и "момент хвоста комет" достоверно увеличились в 1,3 и 3,2 раза соответственно по сравнению с контролем. Процент апоптотических клеток в 15 раз был выше, чем в эмбрионах интактных животных.

При скрещивании на 10-ый день инвазии к 28-му дню после заражения все показатели генотоксичности и цитотоксичности в костном мозге самок не отличались от контрольных (таблица 4). В клетках эмбрионов длина "хвостов комет" возросла в 1,36 раза по отношению к контрольному уровню. Процент ДНК в "хвостах комет" и "момент хвоста комет" в 2,42 и 5,8 раза были выше по отношению к данным контроля. Процент апоптотических клеток увеличился в 2,25 раза по сравнению с данными эмбрионов интактных животных.

Обсуждение

Оценивая результаты проведенных исследований, можно констатировать, что миграция личинок аскарид сопровождается эмбриотоксическим эффектом, который характеризуется ростом предимплантационной гибели в 4,27 и 6 раз при скрещивании на 4-ый и 10-ый дни после заражения соответственно (18-ый и 28-ой дни инвазии), а также увеличением постимплантационной гибели в 2,66 и 4,16 раза при заражении на 1-ый и 10-ый дни беременности соответственно (14-ый и 4-ый дни инвазии). Предимлантационная гибель увеличивалась за счет уменьшения количества мест имплантаций и общего числа эмбрионов в 1,2–1,44 раза. Возрастание постимплантационной гибели происходило за счет увеличения числа мертвых эмбрионов в 3,75-5,75 раза. Эмбриотоксический эффект миграции личинок аскарид также характеризовался уменьшением средней массы эмбрионов и краниокаудального размера в 1,07-1,63 раза по отношению к контрольным показателям.

Полученные нами результаты согласуются с данными J. Blaszkowska [12], которая установила, что ингибиторы из тканей Ascaris lumbricoides и A. suum обладают эмбритоксическим и тератогенным действиями, достоверно повышая число погибших эмбрионов и увеличивая у них аномалии развития. Автором было показано, что внутрибрюшинное введение пепсинового ингибитора из тканей свиной аскариды самкам мышей линии BALB/c с 6-го по 15-ый дни беременности сопровождается увеличением постимплантационной гибели за счет роста внутриматочных резорбций, гибели эмбрионов, а также характеризуется снижением массы эмбрионов и оссификации их скелетов [13].

При моделировании миграционного аскаридоза с 1-го дня беременности не наблюдается генотоксических и цитотоксических изменений как в клетках костного мозга хозяина, так и в клетках эмбрионов на 14-ый день инвазии. Однако отмечается повышение процента ДНК в "хвостах комет" в клетках костного мозга беременных самок в 1,75 раза по сравнению с показателем контроля. Эти результаты не согласуются с полученными нами ранее данными у мышей-самцов при миграционном аскаридозе с применением микроядерного теста [2, 4]. При дозе заражения 20 яиц/г было установлено, что метаболиты мигрирующих личинок аскарид вызывают рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК и числа апоптотических клеток в костном мозге и семенниках инвазированных животных [3]. Это несоответствие можно объяснить увеличением защиты генома самок мышей и их эмбрионов от мутагенных факторов на 14-ый день беременности.

При заражении на 10-й день беременности к 4-му дню инвазии миграция личинок аскарид сопровождалась синхронным повреждением наследственного аппарата соматических клеток костного мозга самок и эмбриональных клеток зародышей. Эти изменения характеризовались повышением "момента хвоста" за счет увеличения процента ДНК в "хвостах комет" и "длины хвостов комет", а также увеличением процента апоптотических клеток.

При скрещивании на 4-ый и 10-й дни после заражения (18-ый и 28-ой дни инвазии) в наследственном аппарате костного мозга самок не было установлено генотоксических изменений. В клетках эмбрионов наблюдалось повреждение наследственного аппарата за счет роста в 1,3-2,42 раза процента ДНК в "хвостах комет" и длины "хвостов комет", а также в 3,2-5,8 раза "момента хвоста комет". В клетках костного мозга самок и их эмбрионов синхронно возрастал показатель цитотоксичности за счет роста апоптотических клеток в 2,25-15 раз. Отсутствие генотоксического эффекта в клетках костного мозга самок на 28-ой день инвазии согласуется с проведенными нами ранее исследованиями при миграционном аскаридозе у мышей-самцов с применением метода "ДНК-комет" [3].

Полученные нами результаты подтверждаются исследованиями М.В. Куропатенко и Т.И. Шпилевой [6], которые установили, что у серопозитивных по токсокарозу женщин чаще наблюдаются осложнения во время беременности в виде раннего токсикоза, тошноты, рвоты, отеков, дерматозов, угроз прерывания беременности, многоводия. У новорожденных детей от этих матерей чаще встречаются низкие показатели по шкале Апгар, осложнения в виде интранатальной гипоксии, аллергодерматитов. По мнению авторов, наличие серопозитивности по токсокарозу у женщин репродуктивного возраста следует расценивать как фактор риска акушерской и перинатальной патологии [6].

Заключение

1. Метаболиты мигрирующих личинок свиных аскарид к 14-му дню беременности обладают эмбриотоксическим воздействием, обусловленным ростом предимплантационной гибели в 4,27-6 раз при оплодотворении после заражения (18-ый и 28-ой дни инвазии), а также увеличением постимплантационной гибели в 2,66-4,16 раза при заражении после наступления беременности (4-ый и 14-ый дни инвазии). Эмбриотоксический эффект сопровождается уменьшением средней массы

эмбрионов и их краниокаудальных размеров в 1,07-1,63 раза.

2. Миграция личинок аскарид при заражении на 10-й день после оплодотворения (4-ый день инвазии) сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических клетках костного мозга самок и клеток их эмбрионов на 14-ый день беременности. Инвазия сопровождается достоверным увеличением количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга на 4,52% и в клетках эмбрионов на 3,77%, а также ростом числа апоптотических клеток в 7,2-12,3 раза.

3. При оплодотворении на 4-ый и 10-ый дни после заражения (18-ый и 28-ой дни инвазии) метаболиты мигрирующих личинок свиной аскариды обладают генотоксическим воздействием на клетки эмбрионов в виде роста в 1,3-2,42 раза процента ДНК в "хвостах комет" и длины "хвостов комет", а также в 3,2-5,8 раза "момента хвоста комет". В клетках костного мозга самок и их эмбрионов синхронно наблюдается рост апоптотических клеток в 2,25-15 раз.

4. Аскаридоз у беременных женщин может сопровождаться эмбриотоксическими, генотоксическими и цитотоксическими эффектами в соматических и эмбриональных клетках.

Литература

1. Бекиш, В.Я. Методика получения культуры инвазионных яиц аскарид / В.Я. Бекиш // Пятый Республиканский съезд специалистов клинической лабораторной диагностики Беларуси: материалы съезда. – Мн., 1997. – С. 140-141.
2. Бекиш, В.Я. Микроядерный тест в клетках костного мозга и семенников мышей линии СВА при гельминтозах / В.Я. Бекиш, В.И. Колмогоров, В.В. Побяржин // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 67-72.
3. Бекиш, В.Я. Генотоксическое и цитотоксическое воздействие миграции личинок свиной аскариды на клетки хозяина / В.Я. Бекиш, В.В. Зорина, О.-Я.Л. Бекиш // Рос. паразитол. журн. – 2008. – № 2 – С. 20 - 28
4. Бекиш, О.-Я.Л. Мутагенный эффект метаболитов мигрирующих личинок аскарид (Ascaris suum) / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. біялагічных навук. – 2000. – № 2. – С. 109-113.
5. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств / Б.И. Любимов [и др.] // Ведомости Фармакологического Комитета. – М., 1998. – № 1. – 20 с.
6. Куропатенко, М.В. Токсокароз у беременных женщин / М.В. Куропатенко, Т.И. Шпилевая // Актуальные вопросы мед. биологии и паразитологии: мат. юбилейной науч.-практич. конф., посвящ. 200-летию кафедры биологии им. академика Е.Н. Павловского. – СПб., 2009. – С. 61.
7. Применение щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в эмбриональных тканях мышей / Е.С. Пашинская [и др.] // Достижения фундаментальной, клин. медицины и фармации: матер. 62 науч. сессии УО "ВГМУ". – Витебск, 2007. – С. 163-165.
8. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: методические рекомендации / А.Д. Дурнев [и др.]; РАМН и РАСН. – М., 2006. – 27 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
10. Soil-transmitted helminthes infections: ascariasis, trichuriasis, and hook-worm / J. Bethony [et al] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1521-1532.
11. 12. Bialek, R. Parasitic infections in preganancy and congenital parasiroses. II. Helminth infections / R. Bialek, J. Knobloch // Z Geburtshilfe Neonatol. – 1999. ? Vol. 203, N 3. – P. 128-133.
12. Blaszkowska, J. Embryotoxic and teratogenic action of trypsin inhibitor of Ascaris lumbricoides in mice / J. Blaszkowska // Acta Parasitologica. – 1998. – Vol. 43, N 2. – P. 103–108.
13. Blaszkowska, J. Prenatal toxicity of Ascaris pepsin inhibitor in mice / J. Blaszkowska // Reprod. Toxicol. – 2008. – Vol. 25, N 2.– P. 263-270.
14. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers / B. Hellman [et al] // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1997. – Vol. 69. – P. 185-192.
15. A cross-platform public domain PC image-analysis program for the comet assay / K. Kocca [et al.] // Mutat. Res. (Gen. Toxicol. and Environ. Mutagenesis). – 2003. – Vol. 534. – P. 15-20.

Поступила 13.04.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© МАЧКАЛЯН Э. Л., 2009

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА ТКАНЕВОГО ЗАПАСА РЕСТАВРИРУЕМЫХ КОРОНОК ЗУБОВ В ПРОЦЕССЕ УСТРАНЕНИЯ ИХ ОБШИРНЫХ ДЕФЕКТОВ

МАЧКАЛЯН Э. Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра общей и ортопедической стоматологии

Резюме. В данной работе описывается более упрощенная методика определения размеров дефектов коронок зубов, отличающаяся тем, что не требует специальных материалов и дорогостоящего оборудования, а также исключает проведение непосредственных измерений параметров коронки и последующих вычислений их результатов. Она содержит сравнительный анализ известных методов определения индексов разрушения оклюзионных поверхностей зубов (ИРОПЗ), отражающий некоторые их недостатки. Автором предложен новый принцип рассмотрения локализации кариозных поражений на поверхности коронок зубов с точки зрения сложности доступа для их препарирования и последующей реставрации, на основании которого выдвинута концепция прогнозирования результатов этих реставраций. Кроме того, по вычисленным пограничным процентным показателям индексов тканевого запаса реставрируемых коронок (ТЗРК) зубов составлена табличная шкала максимальных, средних и минимальных пределов показателей индексов ТЗРК и соответствующих им возможных способов реставрации. Изученный спектр вопросов представляет актуальность в комплексном подходе к реставрации утраченных тканей коронок зубов и может иметь определённый практический интерес в стоматологии.

Ключевые слова: *структурные компоненты, деструктивный процесс, локализация дефекта, индекс определения, тканевой запас, реставрация тканей, препарирование поверхностей, сегментная «картограмма», коэффициент протяжённости, экватор коронки, категория сложности, шкала показателей, уровни расположения, прогнозы результатов.*

Abstract. In this article more simplified procedure of determining the dimensions of teeth crowns defects is described. It does not require any special materials and expensive equipment, and also excludes taking the direct measurements of the crown parameters and subsequent calculation of their results. It contains the comparative analysis of the known methods of determing the indices of the destruction of occlusal surfaces of the teeth (IDOST), which reflects some of their drawbacks. The author proposed the new principle of the examination of carious lesions localization on the surface of the teeth crowns from the stand point of the complicacy of access for their preparation and subsequent restoration, on the basis which the concept of the prediction of these restorations results was put forward. Furthermore , according to the calculated borderline percent age of the indices of the tissue reserve of the restored crowns (TRRC) of the teeth, the tabular scale of the maximum, mean and minimum limits of TRRC indices and possible methods of restoration corresponding to them was avorked out. The studied spectrum of questions is urgent in the integrated approach to the restoration of the lost teeth crowns tissues and may be of certain practical interest for stomatology.

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и ортопедической стоматологии. – Мачкалян Э. Л.*

Инфекционно-деструктивный процесс твёрдых тканей зубов, как правило, сопровождается их разрыхлением, за счёт формирующихся множественных микроскопически полостных элементов, и последующей убылью структурных компонентов этих тканей с образованием дефекта, объёмные параметры которого имеют большое значение при планировании лечения и реставрации.

Большинство известных в настоящее время индексов, по которым можно оценить величину дефектов тканей коронок зубов, например ИРОПЗ (индекс разрушения окклюзионной поверхности зубов), ориентированы только на жевательную поверхность коронки премоляров и моляров, что исключает определение дефектов резцов и клыков и, в некоторой степени, сужает область его применения. Кроме того, большинство из них имеют достаточно сложные способы прямого и непрямого количественного исчисления либо нуждаются в специальных материалах и дорогостоящем оборудовании, что ограничивает широту их применения в клинике [1]. Вместе с тем, существующие индексы в процессе их определения предусматривают в основном оценку кариозного дефекта, тогда как его величина, после тотальной некрэктомии и формирования, как правило, приобретает по сравнению с первоначальным объёмом большую размерность.

Клинический опыт показывает, что не единичны случаи, когда кариозный процесс, локализации первого класса по Блэку [2], тотально распространяясь по всему объёму дентина коронки, не вовлекая при этом структуры остальной части эмали, достигает пульпы и развивает в ней воспаление. Препарирование такого зуба непременно приводит к образованию обширного дефекта коронки, так как успешное восстановление его функциональных способностей путём реставрации требует, прежде всего, наличия жизнеспособных (неинфицированных) тканей [3]. Сюда же, при непрерывности зубного ряда, можно отнести полости второго класса по Блэку, когда, на первый взгляд, целостность зуба не нарушена, но подлежащий дентин уже выделяется на поверхности коронки изменённым цветом, препарирование тканей которого также приведёт к образованию дефекта.

«Мнимо благополучное» состояние коронок зубов в том или ином случае может осложняться двумя последствиями:

1. Конфликтом с пациентами по причине внезапной убыли большого количества тканей коронки в процессе его препарирования.

2. Неблагоприятными результатами отдалённых наблюдений в связи с недостаточной некрэктомией тканей или сохранения «непригодных» для сочетания с реставрацией твёрдых частей коронки.

В связи с этим, основной целью нашего исследования стала разработка нового, более упрощенного способа определения масштабов разрушения коронок зубов, обозначенного как «тканевой запас реставрируемой коронки» (ТЗРК), который может быть полезным не только для планирования качественной реставрации, но и актуальным при составлении добровольного соглашения по характеру и объёмам соответствующего медицинского вмешательства.

В практической стоматологии, как и в других отраслях медицинской деятельности, бывает необходимо обосновать методы лечения, выбор материала, объёмы медицинского вмешательства и установить по ним конечные прогнозы.

Некоторые литературные источники содержат описание различных способов определения индекса разрушения окклюзионной поверхности зубов (ИРОПЗ) [1, 4], для вычисления одного из которых необходимо:

1. Снятие слепка с зубного ряда и изготовление по нему модели.

2. Определение по специальному, с миллиметровой разметкой поверхности, прозрачному стеклу площади жевательной поверхности разрушенной коронки зуба.

3. Выведение индекса по соотношению площади поверхности дефекта к площади всей жевательной поверхности зуба [1].

Недостатком этого способа является то, что он довольно трудоёмок, требует много времени, материалов для получения слепка с зубного ряда и отливания по ней модели, что затрудняет его широкое применение в стома-

тологической практике, особенно терапевтического профиля [1].

В числе известных методов определения относительных объёмов утраченных тканей коронок зубов известно также применение компьютерной технологии, суть которой заключается в получении «оптического оттиска» с помощью сканирующей видеокамеры, передачи информации в программное обеспечение компьютера, где происходит обработка данных, по которым выбирается метод конструктивной реставрации [1, 5]. Недостатком данного способа является необходимость использования высокотехнологичного и дорогостоящего оборудования, требующего специальных знаний и умений в его применении, что не всегда бывает доступно для большинства стоматологических клиник как городского, так и районного, и поселкового масштабов.

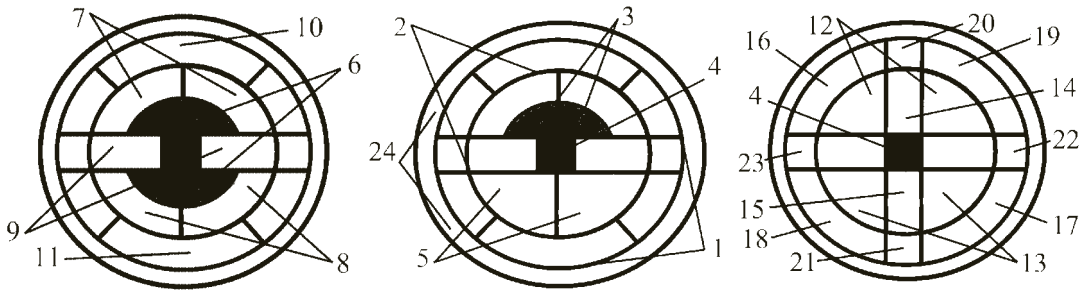
Способ определения тканевого запаса реставрируемой коронки обеспечивает клиническое обоснование выбора метода реставрации и прогнозирование его конечного результата, а также упрощает вычисления и снижет себестоимость его применения.

Он не требует специальных материалов и дорогостоящего оборудования, а также исключает проведение непосредственных измерений параметров коронки и последующих вычислений их результатов.

Показание и методика определения тканевого запаса реставрируемой коронки

Для достижения качественных результатов реставрации утраченных тканей коронок зубов важны не столько фактические объёмы кариозного поражения, сколько объёмы оставшихся после препарирования «пригодных» структур, с которыми непосредственно должны быть связаны процессы искусственного восстановления коронки, что допускается только после тотальной некрэктомии и формирования полости [2].

Отправным элементом метода определения тканевого запаса реставрируемых коронок послужило то, что поверхности коронок зубов, с учётом их принадлежности к переднему или боковому отделов, а также количества



Премоляры Резцы и клыки Моляры

1 – линия основания коронки; 2 – линия экватора коронки; 3 – резцовые сегменты; 4 – фиссурные сегменты; 6 – вестибулярные и оральные бугорковые сегменты; 5, 13 – орально-медиальные (-дистальные) экваториально-бугорковые сегменты; 12 – вестибулярно-медиальные (- дистальные) экваториально-бугорковые сегменты; 7 – вестибулярно-медиальные (-дистальные) экваториальные сегменты; 8 – орально-медиальные (-дистальные) экваториальные сегменты; 9 – медиальные и дистальные экваториальные сегменты; 14, 15 – вестибулярные и оральные экваториальные сегменты; 10, 20 – вестибулярные субэкваториальные сегменты; 11, 21 – оральные субэкваториальные сегмент; 16, 19 – вестибулярно-медиальные (-дистальные) экваториально-пограничные сегменты; 17,18 – орально-медиальные (-дистальные) экваториально-пограничные сегменты; 22, 23 – медиальные (-дистальные) субэкваториальные сегменты; 24 – шеечная часть корня.

Рис. 1. Поверхностные сегменты тканей коронок зубов, обозначенные на «контурной карте» с учётом их групповой принадлежности в окклюзионной проекции.

корней, нами были поделены на 17 равных сегментов и обозначены известными для стоматологов терминами [6, 7, 8] (рис. 1).

Сегментация поверхностей зубов связана с вероятной локализацией на них кариозных процессов, глубиной поражения, с распространением и доступами для их препарирования, которые стали главными критериями в вычислении индекса тканевого запаса реставрируемых коронок.

Сущность данного способа определения индекса тканевого запаса реставрируемой коронки заключается в следующем:

1. Вычислить процентное количество сохранившихся тканей по формуле определения тканевого запаса реставрируемой коронки:

$$\text{ТЗРК} = \frac{17 + \Sigma\ \text{к/з} - f\,(\Sigma\ \text{п/п} + \Sigma\ \text{р/п})}{17 + \Sigma\ \text{к/з}} \times 100\%$$

где 17 – количество поверхностных сегментов коронки зуба;

к/з – количество корней зуба;

f – коэффициент протяжённости деструкции (препарирования) по глубине (0,1 – для начального и среднего кариеса; 0,5 – для среднего и глубокого кариеса; 1 – для кариеса, пенетрирующего (прободающего) в полость зуба);

п/п – количество поражённых или препарированных поверхностей (сегментов);

р/п – количество реставрированных (пломбированных) поверхностей (сегментов).

2. Обозначить на «контурной карте» поверхностных сегментов тканей коронок зубов области препарированных поверхностей, а также пломбированных поверхностей при их наличии (рис. 2).

3. Установить категорию деструктивного процесса и прогноза конечных результатов

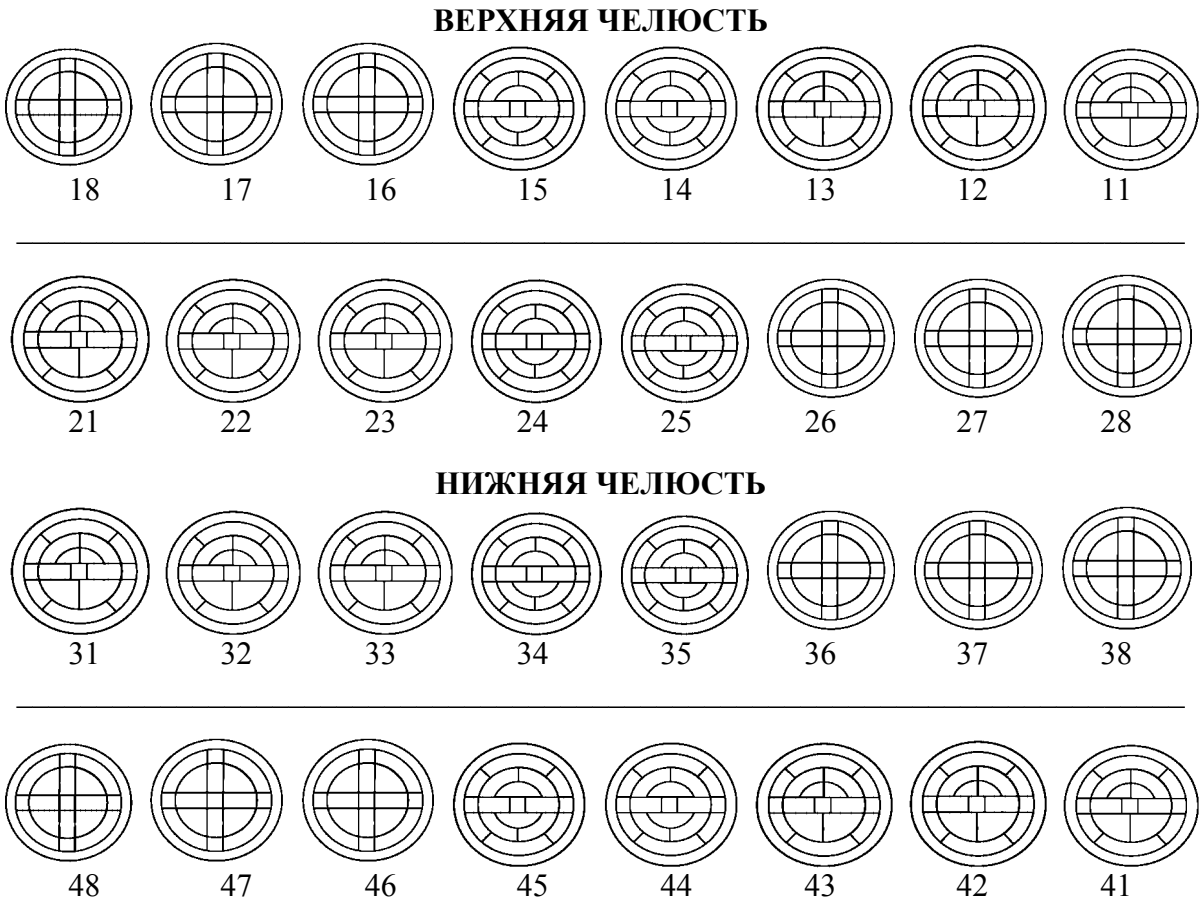
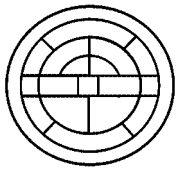
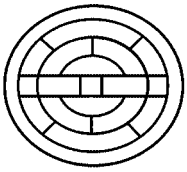
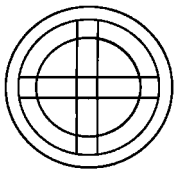
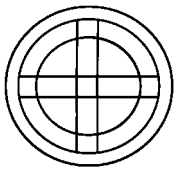


Рис. 2. «Контурная карта» поверхностных сегментов тканей коронок зубов в окклюзионной проекции, согласно их Международным цифровым обозначениям.

Таблица 1

Категории сложности реставрации кариозных поражений зубов по уровню их расположения на сегментах поверхности коронки и прогнозы конечных результатов

Картограмма уровней расположения деструктивного процесса (кариеса)				
Расположение деструктивного процесса (кариеса) на поверхности коронки зуба	в пределах фиссурных сегментов коронки зуба	в пределах экваториальных сегментов коронки зуба	в пределах субэкваториальных сегментов коронки зуба	за пределами поверхности коронки зуба
Категория сложности реставрации (пломбирования)	IБ лёгкая	IIБ средней сложности	IIIС сложная	IVН тяжёлая
Прогнозы результатов реставрации	Б – благоприятный	Б – благоприятный	С – сомнительный	Н – неблагоприятный

Примечание: I, II, III, IV – обозначения уровня сложности; Б, С, Н – обозначения прогнозов конечных результатов реставрации. При общем сочетании поражений различных сегментов и их категорий по уровню расположения на коронке, за основу берётся категория более высокая по сложности.

реставрации по уровню его расположения на поверхностных сегментах коронки (табл.1).

4. Обосновать выбор метода реставрации по шкале предельных (минимальных, средних и максимальных) показателей ТЗРК в процентах с учётом категории сложности реставрации по локализации реставрируемой поверхности (табл.2).

Числовое значение максимальных, средних и минимальных пределов показателей индексов ТЗРК и установление соответствующих им возможных способов реставрации были получены вычислением из пределов пограничных показателей индексов ТЗРК среднего арифметического числа, с учётом максимального количества корней, и вычитанием этого числа от максимального пограничного показателя процентного индекса ТЗРК в пределах, соответствующих количеству корней.

Например: согласно табличным данным (табл. 3), пограничный показатель ТЗРК, при минимальном количестве поверхностных сегментов равном 1, максимальном количестве корней равном 3 и минимальном коэффициенте протяжённости деструкции равном 0,1, составляет 99,50%.

От этого числа вычитается 90,55%, что соответствует максимальному количеству поверхностных сегментов равному 17, минимальному количеству корней равному 1 и минимальному коэффициенту протяжённости деструкции равному 0,1. Разность показателей 99,50% и 90,55% (99,50 – 90,55 = 8,95) составляет 8,95%, которая отражает предельный процентный объём деструкции тканей коронки при минимальном коэффициенте его протяжённости по глубине равном 0,1. Далее, для получения среднего арифметического значения этого числа с учётом количественной разновидности корней, 8,95% делится на 3 (максимальное число корней) и получается 2,98%, что соответствует пределу «прироста» деструкции с учётом «прироста» корней.

Затем, вычитая от максимального пограничного значения ТЗРК (99,50%) среднеарифметическое значение прироста деструкции (2,98%), получаем 96,50%, что соответствует минимальному «приросту» деструкции

Таблица 2

Шкала максимальных, средних и минимальных пределов показателей индексов ТЗРК и соответствующих им возможных способов реставрации

Протяжённость деструкции (препарирования) по глубине	Шкала пределов показателей индексов ТЗРК в %	Варианты возможных способов реставрации с учётом категории сложности их расположения
для начального и поверхностного кариеса (f = 0,1)	99,50 – 96,50 максим.	IБ; IIБ; IIIС; IVH – пломба
	96,40 – 93,50 средн.	IБ – пломба, IIБ; IIIС – пломба, винир, IVH – пломба
	93,40 – 90,55 миним.	IБ – пломба, IIБ; IIIС – пломба, винир, покрывная коронка, IVH – пломба.
для среднего и глубокого кариеса (f = 0,5)	97,50 – 82,50 максим.	IБ; IIБ; IIIС; IVH – пломба
	82,40 – 67,50 средн.	IБ – пломба, IIБ; IIIС – пломба, винир, вкладка, IVH – пломба
	67,40 – 52,77 миним.	IБ – пломба, IIБ; IIIС – пломба, винир, вкладка, покрывная коронка, IVH – пломба.
для кариеса пенетрирующего (прободающего) в полость зуба (f = 1,0)	95,00 – 65,20 максим.	IБ; IIБ – пломба, винир, вкладка, армирующая реставрация, покрывная коронка, IIIС; IVH – армирующая реставрация и покрывная коронка
	65,10 – 35,40 средн.	IБ; IIБ – армирующая реставрация, покрывная коронка, IIIС; IVH – армирующая реставрация и покрывная коронка
	35,30 – 05,55 миним.	IБ; IIБ – штифтовая реставрация, покрывная коронка, IIIС; IVH – штифтовая реставрация и покрывная коронка

Таблица 3

Пограничные показатели процентного значения индексов тканевого запаса реставрируемых коронок

Количество корней зуба	Процентные показатели индексов ТЗРК					
	для начального и поверхностного кариеса		для среднего и глубокого кариеса		для кариеса пенетрирующего (прободающего) в полость зуба	
	Коэффициент – f = 0,1		Коэффициент – f = 0,5		Коэффициент – f = 1,0	
1	99,44%	90,55%	97,22%	52,77%	94,44%	05,55%
2	99,47%	91,05%	97,36%	55,26%	94,73%	10,52%
3	99,50%	91,50%	97,50%	57,50%	95,00%	15,00%
Показатели для одного зуба при Σ р/п = 0	Минимум сегментов 1	Максимум сегментов 17	Минимум сегментов 1	Максимум сегментов 17	Минимум сегментов 1	Максимум сегментов 17
	f – коэффициент протяжённости деструкции (препарирования) по глубине					

и максимальному значению тканевого запаса реставрируемой коронки при минимальном коэффициенте его протяжённости по глубине равном 0,1 (табл.2).

Для определения «верхней границы» средних пределов значений ТЗРК, при коэффициенте 0,1, от «нижней границы» предела его максимального значения (96,50%) вычи-

тается среднеарифметическое значение прироста деструкции (2,98%). А «верхняя граница» пределов средних значений ТЗРК, для удобства их применения, начинается на 0,1% меньше от «нижней границы» предыдущих пределов максимальных значений ТЗРК (96,50% - 0,1% = 96, 40%).

По данной принципиальной схеме вычислений составлена вся табличная шкала максимальных, средних и минимальных пределов показателей индексов ТЗРК и соответствующих им возможных способов реставрации (табл.2).

Что же касается установления прогнозов на медицинское вмешательство, то в стоматологии принято обозначать их как благоприятные, сомнительные и неблагоприятные [9]. По нашему мнению, здесь уместно выделить определённые критерии, отображающие данные понятия, которые могли бы прояснить их основную суть. Например: благоприятный прогноз – это длительная (семь – десять лет) функциональная активность, при умеренно действующих нагрузках и адекватной реакции организма (компенсированное состояние); сомнительный прогноз – это возможно непродолжительная (до одного-двух лет) функциональная активность, при условиях пониженной выносливости к умеренно действующим нагрузкам и слабой реакции организма (субкомпенсированное состояние); неблагоприятный прогноз – это кратковременная (до нескольких месяцев) функциональная активность, при условии отсутствия выносливости к умеренно действующим нагрузкам и неадекватной реакции организма (декомпенсированное состояние).

Пример способа определения тканевого запаса реставрируемой коронки и принципы его использования

Пример. Из объективных данных: Зуб №21 имеет средней глубины дистальное кариозное поражение IV класса по Блэку, которое локализуется на контактной поверхности с нарушением угла и режущего края коронки. Особенностями препарирования поражений данного класса является широкое иссечение тканей вестибулярной поверхности и возможной дополнительной площадки на оральной поверхности [2]. На сегментной картограмме зуба №21 деструктивный процесс до препарирования выглядит условно закрашенными сегментами (рис.4).

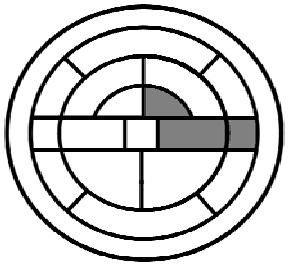


Рис. 4. Сегментная картограмма зуба №21 (закрашено 3 поражённых сегмента: дистальный резцовый, дистальный экваториальный и дистальный субэкваториальный).

Следовательно, в данном случае полость после препарирования для реставрации станет более широких размеров и займет на картограмме дополнительные сегменты, общее число которых составит 5 (рис.5).

Теперь по наглядной схематической картограмме, где отображены локализация и примерные масштабы препарированных поверхностей, можно более точно оценить клиническое состояние коронки зуба №21. Для это-

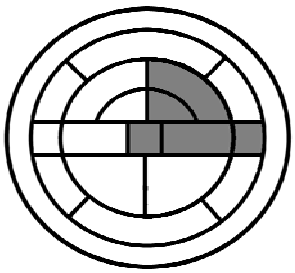


Рис. 5. Сегментная картограмма зуба №21 после препарирования (закрашено 5 поражённых сегментов: дистальный резцовый, дистальный экваториальный, дистальный субэкваториальный, вестибулярно-дистальный и фиссурный).

го нужно в общую формулу ТЗРК подставить известные значения: 17 – стандартное количество установленных поверхностных сегментов коронки зуба (рис.1); Σк/з – количество корней зуба №21 равное 1, т. к. морфологическая норма передней группы зубов (резцов и клыков), к которым относится данный зуб, предусматривает наличие одного корня [6, 7, 8]; f – коэффициент протяжённости кариеса (или препарирования) по глубине, он поделен на три части, что вытекает из существующей классификации кариеса, в которой данный параметр по своей величине условно выделяется как поверхностный, средний и глубокий [3]. Но, учитывая, что процесс препарирования поражённых тканей всегда предусматривает сравнительно большее их иссечение, коэффициент f определён в числовом значении как 0,1 – для начального и среднего поражения, 0,5 – для среднего и глубокого поражения и 1 – для пенетрирующего (прободающего) поражения, когда реставрационный процесс через всю толщину тканей коронки проникает в полость зуба. Далее следует сложение количества Σп/п – поражённых или препарированных поверхностей, в данном случае их 5 (рис.5), с количеством Σр/п – реставрированных или пломбированных поверхностей равным 0, т. к. оно отсутствует в исходных объективных данных рассматриваемого примера. Проведением простого арифметического вычисления мы получаем информацию о процентном содержании тканевых запасов реставрируемого зуба №21, которое составляет 86,11%.

$$\text{ТЗРК} = \frac{17 + \Sigma\ \text{к/з} - f\,(\Sigma\ \text{п/п} + \Sigma\ \text{р/п})}{17 + \Sigma\ \text{к/з}} \times 100\% = \frac{17 + 1 - 0{,}5\ (5 + 0)}{17 + 1} \times 100\% = 86{,}11\%$$

17 – количество поверхностных сегментов коронки зуба;
к/з – количество корней зуба №21=1;
f – коэффициент протяжённости кариеса (препарирования) зуба №21 по глубине = 0,5;
п/п – количество поражённых или препарированных поверхностей (сегментов) = 5;
р/п – количество реставрированных (пломбированных) поверхностей (сегментов) = 0;
ТЗРК зуба №21=86,11%.

Исходя из выдвинутой схемы определения категории сложности реставрации по локализации кариозного процесса (табл.1), видно, что субэкваториальное расположение препарированной полости зуба №21 относится к IIIС – категории сложности, так как близкое расположение здесь слизистой десны и необходимость создания идеального контактного пункта в целом усложняют процесс реставрации, прогноз которой становится сомнительным.

Учитывая сложную для реставрации локализацию препарированной полости, но большой процент тканевого запаса реставрируемой коронки зуба №21 – (86, 11%), оптимальным методом реставрации может служить пломба в сочетании с виниром (табл.2).

Заключение

1. Описанный способ определения тканевого запаса реставрируемой коронки зуба является простым и не требующим дорогостоящих материалов и оборудования для его применения.

2. Предложенная формула для определения индексов тканевого запаса реставрируемой коронки (ТЗРК) с минимальной погрешностью может отражать относительные масштабы сохранившихся тканей или их отсутствие, что имеет большое значение в выборе метода лечения и планировании реставрации.

3. Выделение деструктивных процессов твёрдых тканей зубов по категориям уровня

их расположения на поверхности коронки позволяет оценить степень сложности стоматологической реставрации и установить прогнозы на их результаты, что имеет также большое значение при определении по ним материальных затрат и условных единиц труда (УЕТ).

4. Составленная «контурная карта» обозначенных сегментов поверхностей коронок зубов обеспечивает наглядность топографии деструктивного процесса, его масштабов и распространённости, способствует обоснованию целесообразного доступа для препарирования и последующей реставрации. По данным картографического описания деструктивных процессов коронок зубов можно в совокупности проводить различные статистические исследования, так как подобные изображения, введённые в программное обеспечение компьютера, с лёгкостью поддаются цифровой обработке и вычислению.

5. Предлагаемый способ определения индекса тканевого запаса реставрируемой коронки может быть полезным не только при планировании реставрации, но и актуальным при составлении добровольного соглашения по характеру и объёмам соответствующего медицинского вмешательства.

Литература

1. Клёмин, В. А. Мофофункциональная и клиническая оценка зубов с дефектами твёрдых тканей / В.А. Клёмин, А.В. Борисенко, П.В. Ищенко. – Москва: Медпресс-информ, 2004. – 112 с.
2. Терапевтическая стоматология: учебник для мед. вузов / Е.В. Боровский [и др.]; под ред. Е.В. Боровского. – Москва: «Медицинское информационное агенство», 2003. – 798 с.
3. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний / В.И. Яковлева [и др.]. – Минск: «Вышейшая школа», 1994. – 493 с.
4. Ортопедическая стоматология / Н. Г. Аболмасов [и др.]. – Москва: Медпресс-информ, 2002. – 496 с.
5. Чиканов С. В. Использование современных технологий и материалов в стоматологической практике / С.В.Чиканов. – СПб.: «Крисмас+», 1997. – 55 с.
6. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека: учебное пособие для студентов мед. инс-тов в 3 т. / Р. Д. Синельников. – Москва: «Медицина», 1979. – Т. 2: Учение о внутренностях и сосудах. – 472 с.
7. Кудрин И. С. Анатомия органов полости рта: учебное пособие для стоматолог. инс-тов / И. С. Кудрин. – Москва: «Медицина». 1968. – 211 с.
8. Основы клинической морфологии зубов: учебное пособие для студентов мед. учебных заведений / Р.П. Самусев [и др.]; под ред. М.Р. Сапина. – Москва: «ОНИКС 21 век – Мир и образование», 2002. – 367 с.
9. Диагностика в амбулаторной стоматологии: учебное пособие для мед. вузов / В.Н. Трезубов [и др.]; под ред. проф. В.Н.Трезубова. – СПб.: «СпецЛит», 2000. – 75 с.

Поступила 30.03.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

© БАШИЛОВ А.В., 2009

POTENTILLA ALBA L. – ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ

БАШИЛОВ А.В.

ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси»

Резюме. В Центральном ботаническом саду НАН Беларуси создана коллекция из 8 видов и внутривидовых таксонов рода Potentilla L.: P. alba L., P. atrosanguinea Lodd. ex D. Don cv. Gibson Scarlett, P. erecta (L.) Raeusch., P. fragiformis Willd. ex Schlecht., P. nepalensis Hook. cv. Miss Willmott, P. recta L., P. rupestris L., P. x hybrida hort, среди которых наиболее перспективной в фармакологическом плане является P. alba L. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что экстрактивные вещества из P. alba L. являются эффективным средством лечения больных тиреотоксикозом. Лечение хорошо переносится при длительном применении (два-три месяца) и не вызывает побочных явлений. Под влиянием растительного экстракта исчезают даже такие стойкие симптомы тиреотоксикоза, как экзофтальм, резкое увеличение размеров щитовидной железы, тремор пальцев рук.

Ключевые слова: *Potentilla alba L., тиреотоксикоз, фармакогнозия.*

Abstract. In Central Botanical Garden of the NAS of Belarus the collection from 8 species and intraspecific taxons of genus *Potentilla* L. is made: *P. alba* L., *P. atrosanguinea* Lodd. ex D. Don cv. Gibson Scarlett, *P. erecta* (L.) Raeusch., *P. fragiformis* Willd. ex Schlecht., *P. nepalensis* Hook. cv. Miss Willmott, *P. recta* L., *P. rupestris* L., *P. x hybrida* hort among which *P. alba* L. is the most promising for pharmacological purposes. The results of clinical researches testify, that extractive substances from P. alba L. are an effective means for treatment of patients with thyrotoxicosis. The treatment is well-tolerated on long-term application (two-three months) and does not cause any side effects. Under the influence of a vegetative extract even such persistent symptoms of thyrotoxicosis, as exophthalmus, sharp increase in the size of the thyroid gland and tremor of fingers disappear.

В настоящее время в связи с углублением поиска новых источников лекарственного растительного сырья все большее внимание биохимиков растений и фармакологов привлекают представители рода Лапчаток (*Potentilla* L.) семейства *Rosaceae* как носители широкого спектра биологически активных соединений. Они находят существенное применение преимущественно в народной медицине ряда европейских стран и в гомеопатии для лечения заболеваний щитовидной железы, печени, желудочно-кишечного тракта и др [1].

Адрес для корреспонденции: *220012, г. Минск, ул. Сурганова, 2в, Центральный ботанический сад НАН Беларуси. - Башилов А.В.*

В Центральном ботаническом саду НАН Беларуси создана коллекция из 8 видов и внутривидовых таксонов лапчаток: *P. alba* L., *P. atrosanguinea* Lodd. ex D. Don cv. Gibson Scarlett, *P. erecta* (L.) Raeusch., *P. fragiformis* Willd. ex Schlecht., *P. nepalensis* Hook. cv. Miss Willmott, *P. recta* L., *P. rupestris* L., *P. x hybrida* hort, среди которых наиболее перспективной в фармакологическом плане является *P. alba* L.

Цель работы – оценить биологические, фармакологические и ресурсные возможности 8 видов лапчаток из колекции ЦБС НАН Беларуси.

Морфология и биология

Potentilla alba L. (лапчатка белая, межиперщица, пятилистник, пятиперстник, пяти-

пал, пятипальник, перстач білий, дуброўка белая, п'ятиперстень, п'ятиперсник и др.) – многолетнее травянистое растение, 8-25 см высоты, с толстым маловетвистым, длинным (до 50 см и более) черно-бурым корневищем, светлым на срезе, укороченными многолетними вегетативными и однолетними генеративными побегами, образующими прикорневую розетку. Вегетативный побег с чешуевидными листьями развивается ежегодно из верхушечной почки главной оси растения, а пазушные почки образуют боковые побеги, развитие которых постепенно приводит к прекращению деятельности верхушечной почки. Генеративные побеги развиваются из пазух низовых листьев. Прикорневые листья на длинных черешках, пальчато-сложные, состоят из 5 обратно-ланцетных листочков, сверху темно-зеленые, снизу шелковистые, с темно-бурыми прилистниками. Стеблевые листья небольшие, чешуевидные, в числе 1-2, с маленькими яйцевидно-ланцетными прилистниками. Все растение покрыто прижатыми шелковистыми серебристыми волосками.

Цветет в апреле – июне. Преимущественно энтомофил. Цветки белые, до 3 см в диаметре, на длинных цветоносах, собраны по 2-5 в верхушечные полузонтики. Венчик из 5 свободных лепестков, чашечка с подчашием, опушены, пятинадрезанные. Тычинок и пестиков много. Завязь верхняя. Плоды – орешки, морщинистые, при основании волосистые. Созревают в июне – августе. Размножается преимущественно семенами, вегетативное размножение встречается редко. Включена в Красную книгу Республики Беларусь [2].

Химический состав

Подземная часть *P. alba* L. (корневища с корнями) содержит углеводы (крахмал), иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (кверцетин), дубильные вещества (галлотанин) до 17% (максимум в фазу цветения).

Надземная часть содержит иридоиды, сапонины, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды (рутин), дубильные вещества до 6%. В листьях обнаружены фенолкарбоновые кислоты и их производные (n-кумаровая, эллаговая кислоты), флавоноиды (кверцетин, кемпферол, цианидин) [3-11].

В результате проведенных в НИИ неорганической химии СО РАН (г. Новосибирск) исследований с надземной частью растений лапчатки белой показано, что микроэлементы Ad, As, Au, Be, Ca, Co, Cr, Cu, Ce, Hf, Hd, Zn, Zr, La, Mo, Nb, Ni, Pd, Pb, Pt, Sb, Sc, Sn, Ta, Te, Tl, W содержатся в минорных концентрациях, менее 0.0005 вес %, а макро- и микроэлементы Ca, Md, Ba, Si, Al, B, Fe, Mn, Ti, Ni, V, Zn в мажорных или в близких к мажорным значениям концентраций. В подземной части обнаружено больше Co, Ni, Li, K и P по сравнению с надземной. Многоэлементный атомно-эмиссионный спектральный анализ свидетельствует, что растение является концентратором таких микроэлементов, как Si, Al, Zn, Mn, содержание которых превышает критерий степени концентрирования минеральных элементов для нетрадиционных растений в 1.7, 2.5, 3.0 и 4.0 раза, соответственно. Также показано, что селен к моменту цветения лапчатки белой накапливается в больших количествах на серой лесной песчаной почве (0,20 мг/кг) по сравнению с черноземом (0,08 мг/кг). При повторном цветении в течение одного вегетационного периода уровень накопления селена в листьях несколько ниже. К концу вегетации концентрация селена существенно снижается (в 1,5 – 2,0 раза). Следует отметить, что *P. alba* L. содержит элементарный йод и анион йодистой кислоты [12].

Фармакология

Изучение фармакологической активности показало, что экстрактивные вещества *P. alba* L. являются практически нетоксичными [13]. При оральном введении извлечения из надземной части растения происходит стимулирование центральной нервной системы, а извлечения из подземной – усиливают диурез (на 28%). Известно также, что лапчатка белая проявляет антибактериальную активность, способствует рассасыванию мягких опухолей, узловых образований, улучшает структуру волос и ногтей. Подземная часть растения применяется при

цинготных состояниях. Отвар из *P. alba* L. используют при диарее, желудочно-кишечных коликах, как вяжущее и гемостатическое средство. Кроме того, фитотерапевты рекомендуют применение лапчатки для профилактики и терапии заболеваний печени, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, в частности язвы, а также как антисептическое и ранозаживляющее средство. Отвар корней с корневищами применяют при подагре, ревматизме, желтухе, дизентерии. В народной медицине Беларуси рекомендуется пить отвар травы *P. alba* L. при опущении матки. Препараты травы обладают меньшей фармакологической активностью по сравнению с извлечениями из корней и корневищ.

Иридоиды, флавоноиды, содержащиеся в лапчатке, благотворно влияют на стенки кровеносных сосудов, повышая их эластичность и проницаемость. Препараты растения усиливают гемопоэз, благотворно влияют на работу миокарда, снижают тахикардию, нормализуют артериальное давление, понижают уровень холестерина. Препараты из *P. alba* L. помогают восстановлению организма после перенесённого инсульта и инфаркта [12].

Особое значение приобретает использование лапчатки белой в зонах с особым социально-экономическим статусом («чернобыльская» и т.п.) с целью выведения из организма радионуклидов, а также в регионах с йодной недостаточностью [14].

Официальная медицина для лечения заболеваний щитовидной железы применяет главным образом препараты тиреоидных гормонов (левотироксин, тиреоидин, трийодтиронин и их аналоги), антитиреоидные средства (мерказолил), а также йодсодержащие препараты. Однако все они обладают рядом побочных действий. Тиреоидин и трийодтиронин противопоказаны при тиреотоксикозе, сахарном диабете, ишемической болезни сердца; мерказолил может вызывать развитие лейкопении и гранулоцитопении, противопоказан при беременности и наличии узлов в щитовидной железе; препараты йода противопоказаны при беременности, заболеваниях почек, аллергических заболеваниях, новообразованиях щитовидной железы.

Наиболее распространенным остается оперативный метод лечения, который часто сопровождается осложнениями, дающими около 10% инвалидности, пожизненную заместительную гормонотерапию, развитие состояния гипотиреоза, а также высокий риск повреждения паращитовидной железы при проведении операции. Всё это вынуждает искать сегодня альтернативные способы лечения больных.

На Полесье еще с XVIII столетия заболевания щитовидной железы успешно лечили с помощью *P. alba* L., листья и корни которой полещуки употребляли в виде отвара вместо чая. Благодаря этому в Беларуском Полесье практически не было очагов эндемического зоба, в то время как в районе Припяти и Чернобыля они были весьма значительными.

Клинически установлено, что флавоноидные компоненты полученные из *P. alba* L., дают хорошие результаты при коррекции гиперфункции щитовидной железы, часто сопровождаемой нарушениями работы вегетативной нервной системы. Наилучший результат можно получить при совместном использовании подземных органов лапчатки белой, - копеечника европейского и родиолы холодной. Оба этих растения также обладают способностью воздействовать на эндокринные железы, усиливая, таким образом, воздействие растения на организм. Помогают нормализовать гормональные и обменные процессы в организме, оказать тем самым более эффективное воздействие и на щитовидную железу.

В результате клинических испытаний, помимо установления высокого лечебного эффекта, исследователи выявили, что при проведении лечения необходимо следить за состоянием сердца: при резко выраженной тахикардии, которая наблюдается иногда в начале лечения у больных с сопутствующими зобу заболеваниями печени или в климактерический период, дозы препарата лапчатки белой следует снизить до минимума. Терапевтический эффект при этом не снижается или проявляется позже, нежели при приеме больших доз. Происходит снижение раздражительности и тахикардии, улучшается сон, исчезает тремор. Щитовидная железа уменьшается в размерах, сни-

жается экзофтальм, нормализуется вес и артериальное давление. Цифры поглощения радиоактивных изотопов йода щитовидной железой приближаются к показателям при эутиреоидном состоянии. По данным электрокардиографии, отмечается снижение тахикардии, улучшение обменных процессов в миокарде, нормализация атриовентрикулярной проводимости, снижение гипоксии миокарда [14-17].

Заключение

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют, что экстрактивные вещества из *P. alba* L. являются эффективным средством лечения больных тиреотоксикозом. Лечение хорошо переносится при длительном применении (два-три месяца) и не вызывает побочных явлений. Под влиянием этого лекарственного средства исчезают даже такие стойкие симптомы тиреотоксикоза, как экзофтальм, резкое увеличение размеров щитовидной железы, тремор пальцев рук.

Проводимое дальнейшее изучение минерального состава, биологически активных и сопутствующих веществ, фитотерапевтической эффективности позволит оценить перспективы использования культуры *P. alba* L. в качестве нового вида лекарственного растительного сырья Республики Беларусь как одного из нетрадиционных источников получения лечебных и профилактических средств современной медицины.

Литература

1. Смык, Г. К. Новые культуры в народном хозяйстве и медицине / Г. К. Смык. – 1976. – Ч. 1. – С. 41-142.
2. Красная книга Республики Беларусь: Редкие и находящиеся под угрозой исчезновения виды дикорастущих растений / Л. И. Хоружик [и др.] – Мн.: БелЭн, 2005. – С. 111.
3. Гриценко, О. М. Фітохімічне дослідження перстачу білого / О. М. Гриценко, Г. К. Смик // Фармацевтичний журнал. – 1977. – № 1. – С. 88.
4. Лоос, С. М. Біохімічні особливості перстача білого / С. М. Лоос // Інтродукція та акліматизація рослин на Україні. – 1979. – Вып. 14. – С. 101-104.
5. Слука, Е. Т. Сравнительное фитохимическое изучение некоторых видов лапчатки, произрастающих во Львовской области / Е. Т. Слука, М. А. Дачишин // Тезисы докладов 3 съезда фармацевтов УССР. – Харьков, 1979 – С. 253-254.
6. Антиоксидантный эффект семян *Salsola collina* / Ж. А. Рупасова [и др.] // Бюллетень Главного ботанического сада. – 2002. – Вып. 183. – С. 539-543.
7. Сравнительная оценка видов рода Potentilla L. в качестве сырьевых источников пигментов хлоропластов, органических кислот и терпеноидов в условиях Беларуси. / Ж. А. Рупасова [и др.] // Природные ресурсы. – 2001. – №. 4 – С. 26-31.
8. Сравнительная оценка видов рода Potentilla L. по минеральному составу надземных органов в условиях Беларуси. / Ж. А. Рупасова [и др.] // Известия НАН Б. Сер. биол. наук. – 2002. – №. 3 – С. 5-9.
9. Сравнительная оценка накопления фенольных соединений в надземных органах лапчатки в условиях Беларуси. / Ж. А. Рупасова [и др.] // Бюлл. ГБС РАН. – 2002. – Вып. 183 – С. 356-360.
10. Сравнительная оценка видов рода Potentilla L. по углеводному составу надземных органов в условиях Беларуси. / Ж. А. Рупасова [и др.] // Медицинская консультация. – 2003. – №.2 – С. 24-26.
11. Free radical scavenging activity of extracts obtained from cultivated plants of *Potentilla alba* L. and *Waldsteinia geoides* L. / A. Matkowski, [et al.] // Herba polonica. – 2006. – Vol. 52, N 4. – P. 44-46.
12. Семенова, Е. Ф. Химический состав лапчатки белой и применение ее с лечебной целью / Е.Ф. Семенова, Е.В. Преснякова // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания фунуциональных продуктов: материалы 1 науч.-практич. конф., 18-19 июня 2001 г. / Российская академия естественных наук; редкол.: В.Н. Зеленков [и др.]. – М., 2001. – С. 95-97.
13. Каюкова, В. А. Эксперимент с лапчаткой оправдал надежды / В. А. Каюкова // Народный доктор. – 2004. – № 16. – С. 21-28.
14. Zakharia, A. V. New radioprotective drug from plant sources / A. V. Zakharia // 6-th Congress SFULT, Odessa, 1996. – P. 166-167.
15. Kovalenko, P. G. Secondary metabolites production from transformed cells of Glycyrrhiza glabra and Potentilla alba as producers of radio-protective compounds / P. G. Kovalenko, V. P. Antonjuk, S. S. Maliuta // Ukr Bioorg Acta. – 2004. – P. 13-22.
16. Smyk, G.K. Secondary metabolites production from transformed cells of Glycyrrhiza glabra and Potentilla alba as producers of radio-protective compounds / G. K. Smyk, V. V. Krivenko // Farm Zh. – 1975. – N 2. – P. 58-62.
17. Antioxidant tannins from Rosaceae plant roots / J. Oszmianski [et al.] // Food Chem. – 2007. – N 100. – C. 579-583.

Поступила 25.03.2009 г.
Принята в печать 05.06.2009 г.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Журнал печатает:

• ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

• ОБЗОРЫ. Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

• КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

• ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

• НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

• ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ. Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

аннотацию;

фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

введение;

основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;

список использованой литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 05.06.09 Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 16,62
Тираж 100 экз. Заказ № 242.
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».
Лицензия ЛИ № 02330/0133209 от 30.04.04

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.
210023, г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.