

выживании лимфоцитов позволяет клеткам накапливать мутации, приводящие к злокачественности. Гены апоптоза и их рецепторы выполняют функции супрессоров опухолевого роста. У больных, страдающих аутоиммунными заболеваниями, выявлен дефект в гене Fas. Активированный Fas участвует в развитии патологии доминантно-негативным образом и Т-клетки не погибают после активации. У пациентов проявляется аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Могут наблюдаться аутоиммунные расстройства – гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, характеризующиеся продукцией антител против эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов. Кроме мутаций в генах Fas и FasL, приводящих к неэффективной работе Fas-системы, причиной устойчивости различных типов клеток к апоптозу может быть повышенная продукция sFas этими клетками. Растворимые формы рецепторов обычно образуются в результате протеолитического расщепления мембраносвязанных рецепторов либо альтернативного сплайсинга их мРНК. Три функционально активные формы sFas способны ингибировать апоптоз, индуцированный моноклональными антителами против Fas. У больных, страдающих системной и дискоидной красной волчанкой, болезнью Грейвса обнаружен повышенный уровень sFas, нарушения элиминации активированных лимфоцитов обусловлены ингибированием апоптоза. Изменениями в продукции sFas, по-видимому, обусловлена и массовая гибель клеток миокарда при миокардите.

Показано, что при излишне активной работе Fas-системы возникает деструкция тканей и гибель организма. Острый вирусный гепатит сопровождается выраженной активацией Т-клеток и в результате инфицирования гепатоцитов вирусом гепатита В или С повышается экспрессия рецептора в этих клетках Fas. Цитотоксические лимфоциты активируются при распознавании вирусных антигенов на поверхности инфицированных гепатоцитов, и их элиминация осуществляется с помощью Fas/FasL взаимодействия. Клетки некоторых опухолей резистентны к Fas-зависимому апоптозу. В отличие от нормальных лимфоидных клеток, гомеостаз которых регулируется с помощью коэкспрессии Fas и FasL, в злокачественно трансформированных лимфоидных клетках наблюдается экспрессия FasL, но отсутствует рецептор Fas. Выяснено, что наличие FasL характерно для многих солидных опухолей, включая астроцитому, базалиому, карциному молочной и поджелудочной желез, меланому, нейробластому и др. FasL, локализованный на поверхности опухолевых клеток, взаимодействует с Fas-положительными цитотоксическими лимфоцитами и ЕК-клетками, индуцируя апоптоз последних. Этот механизм может лежать в основе подавления противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, Fas-система играет центральную роль в регуляции гомеостаза и функ-

ционировании клеток ИС. Нарушения клеточного гомеостаза в ИС приводят к развитию различных патологических состояний, поэтому факторы, модулирующие функциональную активность Fas-системы, могут найти клиническое применение в качестве лекарственных препаратов.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ ТРАНСФОРМАЦИИ БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ В ВОДНЫХ ОБЪЕКТАХ

Поддубная И.В., Луцевич И.Н.*, Тихомирова
Е.И.**, Чикарев В.Н.**

*Саратовский аграрный университет им. Н.И.
Вавилова*

**Саратовский государственный медицинский
университет*

***Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского
Саратов, Россия*

Поверхностно-активные вещества (ПАВ), согласно оценке ВОЗ, относятся к наиболее опасным ксенобиотиками окружающей среды, наряду с тяжелыми металлами, фосфор- и хлорорганическими соединениями. Современное производство и применение ПАВ обусловило их интенсивное поступление в источники хозяйственно-питьевого водоснабжения. Среди катионных ПАВ следует отметить группу соединений – бисчетвертичных аммониевых солей (БАС), широко используемых для профилактической и вынужденной дезинфекции в медицине и ветеринарии, а также их лекарственные формы. Попадая в водоемы со сточными водами, БАС могут оказывать неблагоприятное действие на их экологию, санитарный режим, качество воды.

Известно, что реагентная обработка воды (хлорирование, озонирование и т.д.) является основным трансформирующим фактором содержащихся в ней веществ, вызывающим образование продуктов с неблагоприятными органолептическими и токсическими свойствами, представляющих реальную угрозу для здоровья населения. В отношении БАС такие исследования были проведены на примере этония и этония-79 д.м.н. И.Н. Луцевичем с соавторами (2000-2004) и показана возможность образования продуктов трансформации, опасных для здоровья человека и животных.

Целью данной работы явилась оценка токсичности производных бисчетвертичных аммониевых солей и продуктов их трансформации, образующихся в процессе реагентной обработки воды. Изучались катионные ПАВ производные бисчетвертичных аммониевых солей – хлорид дидецилдиметиламмония (ХДДА в составе препарата «глутекс») и препарат АТМ, представляющий собой смесь солей четырехзамещенного аммония в ацетатной и галогенной формах в рав-

ных соотношениях. Данные соединения широко используются в виде растворов для чистки и дезинфекции помещений, транспортных средств, оборудования, инструментов и т.д.; для обмыва, обрызгивания и опрыскивания; для обеззараживания инкубационных яиц.

Токсичность изучаемых БАС и продуктов их трансформации исследовалась в сравнительном плане путем учета степени и характера действия на организм экспериментальных животных (белые мыши, крысы и кролики) в острых и подострых экспериментах. Моделирование продуктов трансформации осуществлялось с учетом пропорций соотношения исходных продуктов и трансформирующих агентов, которые реально встречаются на водоочистных сооружениях. Исследуемые вещества вводились перорально с помощью металлического зонда в 1% растворе крахмала. Наблюдение за животными велось в течение 2 недель. Оценка состояния здоровья животных производилась с использованием комплекса тестов, интегрально отражающих функциональное состояние организма: поведение, общее состояние животных, динамика массы тела, количество эритроцитов, содержание гемоглобина, активность ферментов холинэстеразы и каталазы, белково-образующая функция печени, состояние сердечно-сосудистой системы, содержание хлоридов в моче. Полученные результаты обработаны статистически по общепринятым методикам.

На первом этапе исследований была проведена оценка исследуемых катионных ПАВ и продуктов их трансформации в остром эксперименте. В клинике острого отравления на уровне смертельных доз отмечено резкое возбуждение животных, потирание лапками носа, реакция слизистой в виде чихания (I стадия). Развитие II стадии характеризовалось угнетением, животные сбивались в кучу, слабо реагировали на внешние раздражители. При введении смертельных доз эта стадия была довольно кратковременна (10-15 минут). Стадия разрешения характеризовалась появлением бокового положения, судорожным подергиванием задних конечностей, и гибель наступала в позе «лягушки» в течение первых суток; отдельные животные погибали на 2-е сутки.

Установлено, что в процессе озонирования воды с примесью БАС образуются продукты, не отличающиеся токсичностью от исходных. Для ХДДА токсичность в остром опыте на белых крысах составила $458 \pm 34,6$ мг/кг, а для АТМ – $840 \pm 65,6$ мг/кг, что позволило их отнести по этому показателю ко второму классу токсичности. Влияние химической структуры гомологов БАС проявилось в их неравнозначной токсичности и изменении уровня токсичности продуктов, образовавшихся в процессе хлорирования (гипохлорит натрия) воды. Продукты трансформации БАС были более токсичны по сравнению с первичны-

ми веществами: $714 \pm 47,2$ мг/кг – для ХДДА и $1421 \pm 49,3$ мг/кг – для АТМ.

О характере токсического действия БАС и продуктов их трансформации на физиологическое состояние животных судили по следующим показателям: количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, протромбиновому времени и времени свертывания крови, активности ферментов холинэстеразы и каталазы, белково-образующей функции печени, состояния сердечно-сосудистой системы, содержания хлоридов в моче.

Отмечено, что количество эритроцитов в крови животных на протяжении опыта изменялось незначительно, содержание гемоглобина достоверно не отличалось от контроля. В тоже время установлено, что БАС и продукты их трансформации способны угнетать активность ферментных систем. Так, статистически значимое снижение активности холинэстеразы наблюдалось у всех животных в течение всего эксперимента. Изменение активности каталазы свидетельствовало об угнетении окислительных процессов в организме подопытных животных.

Установлено влияние продуктов трансформации изучаемых БАС на белковообразующую функцию печени. Отмечено существенное изменение соотношения белковых фракций сыворотки крови животных: уменьшался процентный состав альбуминов и увеличивался α - и γ -глобулинов.

Изучение кардиотоксического действия БАС и продуктов трансформации проводилось методом кардиографии (анализ ЭКГ, полученных на аппарате "Элкар" с помощью игольчатых электродов во втором стандартном отведении) на белых крысах через 14 дней эксперимента. Показаны изменения на ЭКГ довольно однотипного характера: удлинение интервалов RQ и QT, уменьшение высоты зубца R, что свидетельствовало о нарушении проводящей системы сердца, обменных процессов, а также наличии дистрофических изменений в миокарде. Существенной разницы влияния исходных веществ и продуктов трансформации на функцию сердечно-сосудистой системы не отмечалось.

По окончании эксперимента животных умерщвляли методом транслокации шейных позвонков и определяли содержание витамина С во внутренних органах и коэффициенты массы внутренних органов. Отмечено значительное уменьшение уровня витамина С под влиянием изучаемых веществ, особенно выраженное в надпочечниках. У животных, получавших воду с БАС после обработки хлорной известью, наблюдались изменения относительной массы внутренних органов: увеличивался коэффициент массы печени животных, сердечной мышцы, почек и надпочечников. У животных, получавших воду с БАС после обработки газообразным хлором или гипохлоритом натрия, увеличивался также коэффициент массы мозга.

Результаты проведенных экспериментов позволили доказать, что общепринятое обеззараживание воды с примесью БАС окислителями приводит к образованию токсичных продуктов трансформации, ухудшающих качество воды и представляющих потенциальную опасность для здоровья населения. Продукты трансформации, образующиеся в процессе хлорирования воды, загрязненной БАС, оказывают влияние на динамику массы тела, активность ферментных систем, белковый обмен, содержание витамина С в организме экспериментальных животных.

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ,
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ИХ
КОРРЕКЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОСТИНФАРКТНОМ
КАРДИОСКЛЕРОЗЕ**

Прибылова Н.Н., Прибылов С.А., Бойкова О.И.,
Гайсинская М.В., Курбаков Н.Н., Швец Е.В.
*Курский государственный медицинский
университет
Курск, Россия*

Целью нашего исследования явилась оценка функции эндотелия и концентрации эндотелина-1 в плазме у 45 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ишемической этиологии при артериальной гипертонии и постинфарктном кардиосклерозе.

Выявлены различия в уровне эндотелина-1 ($0,55 \pm 0,12$ и $1,34 \pm 0,32$ фмоль/мл; $p < 0,001$) плазмы и выраженность дисфункции эндотелия в зависимости от тяжести ХСН III и IV ФК. Концентрация эндотелина при артериальной гипертонии в 2,2 раза превышала его уровень в группе больных без АГ ($2,38 \pm 0,24$ и $1,0 \pm 0,32$ ммоль/л, $p < 0,001$).

У пациентов с терминальной ХСН и гепатомегалией преобладала вазоконстрикторная реакция плечевой артерии при манжеточной пробе с низким процентом реактивной гиперемии, процент дилатации ПА ($15,47 \pm 2,43$) определялся у 16% больных, у 24% зарегистрирована неполная вазодилатационная реакция ПА (% вазодилатации $4,61 \pm 1,15$; $p < 0,005$) и 60% больных имели постокклюзионную вазоконстрикцию плечевой артерии ($8,57 \pm 1,69\%$; $p < 0,05$).

После устранения компрессии артерии нами получены следующие данные: диаметр ПА ($4,54 \pm 0,14$ мм, $p < 0,05$), низкие систолическая ($34,65 \pm 3,11$ см/сек) и диастолическая ($10,8 \pm 1,42$ см/сек, $p < 0,05$) и объемная ($8,32 \pm 0,92$ см/мин) скорости кровотока, высокие значения резистивного ($0,76 \pm 0,02$) и пульсационного индексов ($1,24 \pm 0,05$).

При ХСН ишемического генеза с дисфункцией миокарда, лёгочной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией патогенетическим обоснованным является лечение ингибиторами АПФ (лизиноприл, периндоприл) на фоне базисной

терапии заболевания, что способствует коррекции дисфункции миокарда, увеличению ФВЛЖ, регрессии ЛГ и улучшению функционального состояния эндотелия с уменьшением степени вазоконстрикторных реакций. При ХСН ишемического генеза с появлением гепатопатии нарастает концентрация альдостерона в крови, что диктует необходимость длительного применения антагонистов альдостерона (спиронолактон в дозах 25-100 мг/сутки), что улучшает показатели гемодинамики и функции эндотелия.

**МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ
ПЕПТИД И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Прибылова Н.Н., Прибылов С.А.,
Гайсинская М.В., Алиуллин Р.А., Бойкова И.А.
*Курский государственный медицинский
институт
Курск, Россия*

Цель исследования: у 45 больных ХСН ишемического генеза проследить связь между уровнем мозгового натрийуретического пептида и степенью эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы: у 45 больных с ХСН ишемического генеза в возрасте от 46 до 78 лет: 1 группа (22 больных) с III-IV ФК ХСН и гепатомегалией в сравнении с 2 группой (23 больных) с ХСН III ФК без патологии печени. Преобладающим типом (75%) нарушения гемодинамики у пациентов 1 группы с тяжелой ХСН и застойной гепатопатией являлась систолическая дисфункция ЛЖ с ФВ $< 35\%$. Среди пациентов 2 группы без гепатопатии ФВЛЖ $> 35\%$ с нормальными размерами печени и отсутствием асцита.

Медиана уровня NT-про BNP составила 516,1 фмоль/мл, интерквартильный размах: 394,0-1443,9 фмоль/мл; во 2 группе без гепатопатии - в среднем $354,4 \pm 109,0$ фмоль/мл.

Установлено наличие обратной корреляционной взаимосвязи между уровнем NT-про BNP и ФВ ЛЖ ($r = -0,51$, $p < 0,01$) и скоростью раннего диастолического наполнения ($r = -0,72$, $p < 0,01$). Рост давления в легочной артерии, дилатация правых отделов сердца, застой в системе нижней полой и печеночных венах усугубляет дисфункцию миокарда и приводит к росту плазменного уровня альдостерона до $577,0 \pm 96,4$ нмоль/л на фоне высоких плазменных концентраций NT-про BNP и дисфункцией эндотелия III ст. с преобладанием вазоконстрикции и увеличением концентрации эндотелия-1.

Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью имеют 30% сокращения летальности при назначении спиронолактона в дополнение к базисной терапии ИАПФ, дигоксином и фуросе-