

4. Крылов В. П., Кроличенко Т. П. Новый вариант рабочей классификации дисбактериоза микрофлоры в просвете толстого кишечника // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1997. № 3. С. 103–104.

5. Литяева Л. А., Подтихова Е. А. Определение тканевого белка в фекалиях при экспресс-оценке состояния микробной экологии кишечника беременных // Клиническая лабораторная диагностика. 1992. № 7–8. С. 62–63. Маянский А. Н. Дисбактериоз: иллюзия и реальность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. № 2. С. 61–64.

6. Орел Н. Ф. Особенности лечения рака желудочно-кишечного тракта у пожилых больных // Особенности лечения рака у пожилых людей. Материалы VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 19–23 апреля 1999. С. 17–25.

7. Пророков В. В., Малихов А. Г., Кныш В. И. Современные принципы диагностики и скрининга рака прямой кишки // Практическая онкология: избранные лекции. СПб, 2004. С. 162.

8. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 1. С. 61–65.

9. Lemaire L. C. et al. Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven // Br J Surg. 1997. Vol. 84. № 10. P. 1340–1350.

10. Redmond K., Aapro M. S. Treatment of cancer in the elderly // In ESMO Scientific Updates, v. 2, cancer in the elderly. 1997. Ed. Redmond, Aapro. P. 43–61.

11. Silverberg E., Boring C. C., Squires T. S. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 1990. Vol. 40, № 9. P. 9–26.

**T. U. PRIVALOVA, V. P. KRILOV,
S. G. PAVLENKO, S. V. EGOROVA**

MICROECOLOGICAL DYSBALANS OF THICK INTESTINES AT PATIENTS OF ELDERLY SENILE AGE WITH COLORECTAL CANCER

Our study includes 180 patients of elderly and senile age with colorectal cancer before surgery. Men – 129, female – 51, middle age – 72 years. All patients are divided on two groups on presence or absence of conditional pathogenic microorganisms. The analysis of its initial condition of microflora in a thick intestine has shown serious microecological infringements. At 75% patients it is revealed intensive proliferation of CPM. Leaders of detectability: Enterobacter (59,26%), Candida sp. (31,11%), Bacillus cereus (29,63%), group of Proteus-Morganella-Proteoidencia (27,41%), Pseudomonas sp. (25,19%). In a group of CPM – deficiency of lactobacillus, KOFb, proliferation E. coli hemolitica, streptococci. In group without CPM – deficiency of anaerobes, alkaline pH excrements. In this connection necessity of correction of microflora in a thick intestine in this patients is actual in perioperative period.

**М. Г. ПУСТОВЕТОВА*, А. М. ЧЕРНЯВСКИЙ,
Е. А. ВАСЬКИНА, М. В. ВИКТОРОВА,
Н. Н. АВЕРКО, А. Г. САМОХИН*, А. А. МОРОЗОВА***

СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДА АЗОТА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

***Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии
Новосибирского государственного медицинского университета,
ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина Росздрава»**

Введение

Женские половые гормоны играют важную роль в защитной функции эндотелия. Особый интерес связан с тем, что эстрогены являются физиологическими антиоксидантами. В период менопаузы их количество заметно снижается, вследствие чего возрастает коронарный риск, и сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности у женщин во второй половине жизни [2, 3].

В последние годы особое внимание обращено на значимость роли окислительного стресса в патогенезе многих заболеваний. Накопилось достаточное количество научных данных, свидетельствующих о том, что одним из важнейших звеньев патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца является воспалительная реакция [5]. При ишемичес-

кой болезни сердца (ИБС) значительно возрастает образование активных метаболитов кислорода (АМК) полиморфно-ядерными лейкоцитами – эффекторами воспаления. Увеличение образования супероксидного аниона ведет к уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации [8]. Это становится возможным за счет снижения вазодилатирующего эффекта оксида азота (NO) [6]. В условиях окислительного стресса может образовываться большое количество АМК, которые увеличивают проницаемость эндотелия для жидкости, макромолекул и воспалительных клеток [7]. Через усиление продукции АМК нейтрофилами периферической крови их взаимодействие с NO приводит к образованию более мощного окислителя – пероксинитрита, который напрямую повреждает эндотелиальные структуры и таким образом нарушает функцию эндотелия

**Показатели концентрации оксида азота (NO) в сыворотке крови
больных артериальной гипертензией различной степени тяжести
на разных этапах исследования**

Группа	NO	
	До операции АКШ	21-е сутки после операции АКШ
I группа	10,68±0,37	9,01±0,60 **
II группа	7,90±0,20	6,41±0,22 */**
III группа	7,01±0,23	5,94±0,21 */**
Контроль	12,67±0,33	

Примечание: * – $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой,

** – отличие от результатов, полученных через 7 дней.

сосудов. Следовательно, участие оксидативного стресса в механизмах развития ИБС и артериальной гипертензии (АГ) очевидно [9, 6].

Операция АКШ является своего рода провоцирующим фактором и усиливает окислительно-восстановительные реакции в организме, запуская пусковые механизмы для усиленной выработки активных метаболитов кислорода. Ухудшение сосудистого тонуса у данной группы пациентов после перенесенной операции АКШ связано с развитием оксидативного стресса и тем самым замыкает порочный круг в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Целью исследования явилось изучение особенностей антиоксидантной защиты у женщин с артериальной гипертензией различной степени тяжести и страдающих ишемической болезнью сердца в период менопаузы при проведении операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и оценка способности эндотелиоцитов к синтезу эндотелиального вазодилататора – оксида азота в ближайшем послеоперационном периоде.

Методика исследования

Объектом исследования являлись 52 женщины в менопаузе с давностью последней менструации около одного года. Средний возраст больных $50 \pm 1,7$ года. Они были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии и уровня фолликулостимулирующего гормона. Первую группу составили 20 женщин (36%) с ИБС и АГ I степени тяжести. Вторая группа – 16 (32%) женщин с АГ II степени тяжести и ИБС. В третью группу вошли 16 (32%) женщин с проявлениями АГ III степени тяжести и ИБС. Контрольную группу составили 10 женщин в периоде менопаузы, но без клинических проявлений ИБС и АГ.

Диагностика артериальной гипертензии проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ МОАГ от 1999 г., а наличие менопаузы устанавливалось по уровню фолликулостимулирующего гормона, который должен превышать 31,0 мМЕ/мл, что является достоверным критерием наступления менопаузы.

Оценка уровня содержания NO в сыворотке крови проводилась при заборе венозной крови с последующим определением нитритов в крови с помощью реакции Грисса. Содержание нитритов/нитратов в сыворотке крови определялось согласно методу, описанному L. G. Ignarro et. al. Антиоксидантную активность сыворотки крови определяли биохемилюминесцентным методом с перекисью водорода по А. И. Журавлеву с соавт. (1975). Интенсивность хемилюминесценции измерялась с двухминутными интервалами в течение одного часа, фоновое свечение снималось с пустой пробиркой до и после эксперимента. Все из-

мерения проводились на биохемилюминометре «Скиф-0306» (СКТБ «Наука», г. Красноярск) с термостатированными при 37°С пробирками, адаптированными с реагентами к темноте. Все измерения интенсивности биохемилюминесценции выполнены в триплетах с числом образцов сыворотки крови не менее 7.

Результаты исследования

Содержание оксида азота в сыворотке крови практически здоровых доноров, входящих в контрольную группу, в среднем составило $11,87 \pm 0,33$ мМ/мл. При этом индивидуальные значения этого показателя варьировали от 8,9 до 15,1 мМ/мл.

У больных первой группы содержание оксида азота в сыворотке крови практически не отличалось от контрольных значений. Анализ индивидуальных значений у больных второй группы показал, что в 76,9% случаев содержание оксида азота в сыворотке крови было ниже минимального значения у практически здоровых лиц. В третьей группе содержание оксида азота в сыворотке крови варьировало от 5,6 до 9,1 мМ/мл. Такое низкое среднее значение у данной группы больных связано с тем, что в 90,4% случаев наблюдалось понижение содержания оксида азота в сыворотке крови ниже минимального значения у практически здоровых лиц.

Таким образом, у больных АГ на фоне менопаузы наблюдается снижение содержания оксида азота в сыворотке крови. Так, в отличие от контрольных значений у больных первой группы выявлено незначительное снижение оксида азота, тогда как у больных второй группы этот показатель был меньше контроля в 1,5 раза ($P < 0,01$). Еще большее снижение содержания оксида азота в сыворотке крови – в 1,8 раза ($P < 0,01$) – было отмечено у больных третьей группы.

Анализ результатов исследования через 7 дней (2-й этап) показал, что после выполнения операции АКШ уменьшалось содержание оксида азота в сыворотке крови больных во всех исследуемых группах. Так, в первой группе больных после операции АКШ уровень NO в сыворотке крови достоверно отличался от значений, полученных в данной группе до лечения, – на 18,5%, а от результатов контрольной группы – на 29%. Во второй группе больных было отмечено еще большее снижение оксида азота: при сравнении с результатом, полученным до операции АКШ, снижение оксида азота после проведения АКШ составило 18,8%, а от контрольных значений достоверно меньше на 50,5%. Достоверно изменилось содержание оксида азота по сравнению с результатами до выполнения операции АКШ у женщин, составивших 3-ю группу. Их результат был на 23% ниже значений, полученных в данной группе после

**Показатели антиоксидантной активности сыворотки крови
больных АГ и ИБС до и после выполнения операции АКШ**

Степень тяжести АГ	Показатели АОА (у. е.)	
	ААОА	ВАОА
Контроль	2,31±0,40	0,14±0,04
I группа	2,11±1,38 1,99±0,63 (7)	0,41±0,13 0,49±0,15 (7)
II группа	1,87±1,98 1,34±2,55 (7)	0,27±0,07 0,11±0,06* (7)
III группа	1,32±7,10 0,91±0,10* (7)	0,47±0,09 0,19±0,08 (7)

Примечание: * – $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;
в знаменателе – 7-е сутки после выполнения операции АКШ.

выполнения операции АКШ, а от контрольных значений меньше на 53%.

При первичном обследовании пациентов с АГ и ИБС было выявлено, что параметры, характеризующие антиоксидантный потенциал (в нашем исследовании это общая антиокислительная активность), были у них достоверно ниже, чем у относительно здоровых лиц контрольной группы.

Исходя из этого видно, что сыворотка контрольной группы в 2,3 раза активнее расщепляла перекись водорода. Это отражает совокупное действие антиоксидантных факторов в сыворотке крови, т. е. ее антиоксидантную активность (аАОА).

После выполнения операции АКШ на 7-е сутки во всех группах больных произошло снижение показателей АОА, у больных первой группы эти показатели снизились в 1,06 раза. У больных второй группы показатели АОА снизились по сравнению с показателями до лечения в 1,4 раза. В третьей группе эти показатели уменьшились в 1,2 раза. При сравнении с АОА контрольной группы показатели АОА сыворотки крови женщин после выполнения операции АКШ так и остались повышенными. У больных первой группы показатели АОА оставались в 1,3 раза выше контрольных значений. Во второй группе больных показатели АОА ниже контрольных показателей в 1,9 раза, а у больных третьей группы эти показатели ниже контрольных значений в 2,5 раза.

Обсуждение

Одним из основных моментов в патогенезе АГ и ИБС является дисфункция эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими поддержание нормального сосудистого тонуса [10]. Существуют достаточно много подходов оценки функционального состояния эндотелия сосудов, включая инструментальные методы (измерение тонуса сосудов, общей сопротивляемости сосудов и др.) и определение продуцируемых медиаторов эндотелиоцитов, таких как простациклин, фактор Виллебранда, оксид азота (англ. endothelium-derived relaxing factor, EDRF – эндотелиальный фактор релаксации) и т. д. [11].

У пациентов концентрация NO уменьшается за счет уменьшения его синтеза в целом, а также из-за того, что ПМЛ, находящиеся в условиях «метаболического взрыва», усиленно синтезируют АМК, которые вступают в реакцию с NO, что приводит к образованию пероксинитрита – очень мощного окислителя. Это уменьшает содержание свободного NO [12]. Не следует забывать о морфологических из-

менениях сосудистой стенки, которые наблюдаются у больных с АГ при тяжелом течении. Морфологически измененный эндотелиоцит не в состоянии нормально синтезировать вазодилататоры [1].

Известно, что оксид азота обладает широким спектром биологического действия, активно воздействуя на сосудистую стенку. Поэтому вероятно, что при повреждении эндотелия сосудов в крови будет уменьшаться концентрация NO, что дает возможность по его уровню судить о состоянии эндотелия сосудов у больных АГ различной степени тяжести и ИБС. Результаты данных исследований и их анализ показали, что у больных АГ и ИБС наблюдается снижение содержания оксида азота и антиоксидантной активности сыворотки крови.

Таким образом, на уровне патофизиологических изменений операция АКШ является своего рода провоцирующим фактором и усиливает окислительно-восстановительные реакции в организме, запуская пусковые механизмы для усиленной выработки активных метаболитов кислорода. Ухудшение сосудистого тонуса у данной группы пациентов после перенесенной операции АКШ связано с развитием оксидативного стресса и тем самым замыкает порочный круг в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

С клинической точки зрения операция АКШ является эффективным методом лечения ИБС. В связи с этим метод постоянно развивается. Улучшается кровоснабжение сердечной мышцы и качество жизни пациента: проходят боли, одышка, лучше переносится физическая нагрузка, предотвращаются возможные инфаркты, которые могли бы развиваться без операции АКШ.

Выводы

1. У женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в период менопаузы наблюдается снижение концентрации оксида азота в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести клинических проявлений заболевания.

2. На фоне снижения уровней естественных плазменных антиоксидантов (эстрогенов) в период менопаузы снижается уровень антиоксидантной защиты. Анализ динамики ферментов системы антиоксидантной защиты показал, что в раннем послеоперационном периоде в антиоксидантной защите преобладает антиперекисный компонент, оцениваемый по активности каталазы. Значение данной реакции может состоять не только в ограничении образования радикалов и предупреждении генерализации ПОЛ, но и в дополнительном обеспечении клеток

кислородом, эндогенно образующимся непосредственно в клетке.

3. Для улучшения результатов хирургического лечения ишемической болезни сердца необходимо разрабатывать мероприятия, направленные на защиту организма от хирургического стресса. В первую очередь необходимо грамотно скорректировать медикаментозную терапию, направленную на предотвращение развития оксидативного стресса, который, по сути, замыкает порочный круг в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Поступила 08.11.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. Банин В. В., Алимов Г. А. Эндотелий как метаболически-активная ткань: синтетические и регуляторные функции // Морфология. 1992. Т. 102, № 2. С. 10–35.
2. Баранова Е. И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе: особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения: Автореф. дис. д. м. н. Москва, 1998. 31 с.
3. Быстрова М. М., Бриттов А. Н. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе // Кардиология. 1999. № 5. С. 72–80.
4. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997. 400 с.
5. Караськов А. М., Ломиворотов В. В. Биохимическая адаптация организма после кардиохирургических вмешательств. Новосибирск, 2004. С. 80–89.
6. Шулуто Б. И. Артериальная гипертензия. СПб: Ренкор, 2001. 382 с.
7. Boulanger C. M. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure // J. Mol. Cell. Cardiol. 1999. Vol. 31 (1). P. 39–49.
8. Brandes R. P., Koddenberg G., Gwinner W. et al. Role of increased production of superoxide anions by NAD (P)H oxidase and xanthine oxidase in prolonged endothelial cells // Hypertension. 1999. Vol. 33 (5). P. 1243–1249.
9. Casiglia C., Tinkhonnoff P., Mormina P et al. Is menopause an independent cardiovascular risk factor? Evidence from population-based studies. J. Hyperten. 2002, Vol. 20 (suppl 2). P. 17–22.
10. Drexler H., Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease // J. Mol. Cell. Cardiol. 1999. Vol. 31 (1). P. 51–60.
11. Dzau V. J., Gibbons G. H. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension, 1991: 18 suppl. III:III-15-III-121.
12. Palmer R. M. J., Femge A. G., Moncaila S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987. Vol. 327. P. 1046–1051.

13. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women // Hypertension. 1996. Vol. 28. № 4. P. 576–582.

14. Forte P., Copland M., Smith L. M. et al. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 837–842.

**M. G. PUSTOVETOVA, A. M. CHERNYAVSKII,
E. A. VASHINA, M. V. VICTOROVA, N. N. AVERKO,
A. G. SAMOCHIN, A. A. MOROZOVA**

NITROGEN OXIDE CONTENT AND ANTI- OXIDANT ACTIVITY OF BLOOD SERUM IN WOMEN WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DURING MENOPAUSE BEFORE AND AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SUR- GERY

At women with an arterial hypertension in the period menopausal decrease of concentration oxide nitrogen in whey of blood is observed depending on weight and clinical displays of disease. On a background of decrease of levels natural plasma antioxidant in the period menopausal the level antioxidants protection is reduced. Operation on restoration of blood circulation on coronary arteries is some kind of provoking the factor and strengthens oxidizing – regenerative reactions in an organism, starting mechanisms for the amplified development active metabolites oxygen. Deterioration of a vascular tone at the given group of patients after the transferred operation on restoration of blood circulation on coronary arteries is connected to development oxidative stress and by that closes a vicious circle in pathogenesis intimately – vascular diseases. It is necessary to develop the actions directed on protection of an organism from surgical stress for improvement of results of surgical treatment of ischemic illness of heart.

**М. Л. РОГАЛЬ, Н. В. КОРОЧАНСКАЯ,
О. Н. ПОНКИНА, И. Ю. ГРИШИНА**

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОТОКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии, г. Краснодар

Термин «хронический панкреатит» (ХП) объединяет группу воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, характеризующихся фазово-прогрессирующим течением с периодическими эпизодами острого панкреатита, ответственного за рецидивирующую боль; очаговыми, сегментарными или диффузными деструктивными повреждениями (некрозами) ее паренхимы с последующей заменой фиброзной тканью; изменениями в протоковой системе с образованием кист, псевдокист, кальцификатов и камней и развитием (в течение ряда лет) внешнесекреторной не-

достаточности, в ряде случаев инкреторной недостаточности [5].

Непрерывные деструктивные и репаративные процессы в ПЖ определяют фазово-прогрессирующее течение заболевания [5, 6], но существует мнение, что морфологические изменения в ПЖ сохраняются и после устранения этиологического фактора заболевания [8].

Данные литературы о клинико-морфологических параллелях при ХП весьма противоречивы. Некоторые авторы [7] не находят соответствия морфологических и патофизиологических изменений при данной патологии, вместе с тем многие исследователи [1, 2, 4, 9, 10]