

ле подземных профессий, с АГ.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований в данном направле-

нии с целью изучения влияния небиволаола на другие показатели АГ у горнорабочих надземных и подземных профессий угольных шахт.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Жигунова Л. В., Лахова Е. Л., Юренев А. П. // Тер. архив. – 2003. - 75(3). - С. 59-61.
2. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацкий В.М. та інші. //Укр. кардіол. журн.- 2003.- № 6.- С.9-12.
3. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. -К.: «Морион» - 2001. - 363 с.
4. Ghiuru R., Rezus C., Ambarus V., et al. Nebivolol treatment in essential arterial hypertension. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi (Romania). Oct-Dec 2001. - 105(4). - P. 756-759.
5. Mazza A., Gil-Extremera B., Maldonato A., et al. // Blood Press (Norway). – 2002.- 11(3). - P. 182-188.
6. Nodari S., Metra M., Dei Cas L. // J. Heart Fail. (Netherlands). - 2003. - 5(5). - P. 621-627.
7. Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S., et al. // Blood Press Suppl (Norway). - 2003. - Suppl. 1. - P. 30-35.

## **НЕБИВОЛОЛ І АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ПРАЦІВНИКІВ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ**

*І.Д. Федько*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

---

#### **РЕЗЮМЕ**

Амбулаторно спостерігали 20 пацієнтів чоловічої статі з артеріальною гіпертензією, з них 10 робітників у віці (46±6) років підземних та 10 – у віці (47±11) років наземних професій двох вугільних шахт Донбасу. Оцінювали клінічні ознаки та рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску до та через 1 місяць лікування небівололом в добовій дозі 5 мг. Результати показали, що небіволол в добовій дозі 5 мг однаково ефективний у робітників наземних та підземних професій з артеріальною гіпертензією і тому може використовуватися для контролю артеріального тиску і робітників підземних професій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, гірники вугільних шахт, небіволол

## **NEBIVOLOL AND ARTERIAL HYPERTENSION IN MINERS OF COLLIERIES**

*I.D. Fedko*

V.N. Karazin Kharkov National University

---

#### **SUMMARY**

There were observed in out-patient department 20 male patients of 2 coal mines in Donbass with arterial hypertension, 10 of them are miners in age of 46±6 years and 10 of surface professions in age of 47±11. Clinical characteristics and level of systolic and diastolic arterial pressure after the month therapy with nebivolol with daily dose 5 mg were examined. The results showed that nebivolol with daily dose 5 mg is equally effective in miners and in those with surface professions with arterial hypertension and that is why it can be used to control arterial pressure in miners.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, coal mines, nebivolol

УДК: [577.152.34-018.616-008.9]-055.15

## **ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОЛИЗА У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА**

*О.О. Хижняк, Д.А. Кашкалда*

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков

---

#### **РЕЗЮМЕ**

Обследовано 79 мальчиков-подростков в возрасте 10-17 лет с артериальной гипертензией (АГ) при гипоталамическом синдроме пубертатного периода (ГСПП). Определяли активность коллагеназы, эластазы и ингибиторов эластазы в сыворотке или плазме крови. Обнаружены отличительные особен-

ности изменений активности протеолитических ферментов и их ингибиторов, которые наряду с оценкой клинического статуса и центральной гемодинамики могут быть использованы в качестве достаточно чувствительного теста при дифференциальной диагностике АГ у этих больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипоталамический синдром пубертатного периода, артериальная гипертензия, активность коллагеназы, эластазы, антиэластазы

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – полиэтиологическое заболевание, объединяющее многие симптомы и синдромы, имеет хроническое, часто рецидивирующее течение со склонностью к развитию ожирения, артериальной гипертензии (АГ), нарушению репродуктивной функции [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, ГСПП встречается у 0,5% мальчиков и юношей [3]. Многофакторность заболевания обуславливает существование до сих пор недостаточно изученных и противоречивых механизмов патогенеза ГСПП, глубокое исследование которых представляет для современной науки огромный интерес.

Из всех клинических проявлений именно ожирение в сочетании с АГ заставляет пациентов, особенно детей, обращаться к врачу. Синдром АГ имеется у 55-75% больных. В патогенезе лежит увеличение активности ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы, нарушение водно-электролитного обмена, регуляции сосудистого тонуса, дислипотеинемия, гиперинсулинемия [4]. Аспекты взаимоотношений АГ с такими факторами, как избыточная масса тела, нарушение липидного и пуринового обменов, инсулинорезистентность, представлены в многочисленных отечественных и зарубежных источниках [5-7]. И в настоящее время эти связи (в том числе у подростков) изучены настолько, что результаты позволяют многим авторам говорить о взаимообусловленности этих процессов [8, 9].

Среди рекомендаций Исследовательской группы ВОЗ изучению артериального давления (АД) у детей подчеркивается значение поисков генетических, биохимических, психосоматических маркеров гипертензии [10]. Ранее полученные нами данные свидетельствуют о причастности компонентов обмена соединительной ткани к механизмам формирования ГСПП у мальчиков [11, 12]. Соединительная ткань сопровождает кровеносные сосуды вплоть до капилляров, выстилает эпителиальную ткань, заполняет промежутки между тканями в органах. Соединительная ткань является средой, через которую осуществляется внутренний обмен веществ, вместе с кровью она составляет единую систему трофического и защитного значения. Важнейшим качеством соединительной ткани является то, что ее волокнисто-сетевидная структура образует микроокружение для кровеносных сосудов различного диаметра

[13]. Логично предположить, что нарушение обмена в соединительной ткани стенки сосуда сопровождается заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой системы. Учитывая, что АГ является фактором риска в развитии ИБС, атеросклероза, сердечной недостаточности и других заболеваний [14], выяснение патогенетических механизмов возникновения АГ у больных с ГСПП – ключ к предупреждению таких тяжелых осложнений в будущем.

В связи с этим представлялось целесообразным изучить активность ферментов катаболизма основных белков соединительной ткани и их ингибиторов у мальчиков-подростков с АГ при ГСПП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 79 мальчиков-подростков в возрасте 10-17 лет, которым при комплексном клинико-гормональном обследовании в условиях эндокринологического стационара был поставлен диагноз ГСПП. У 78,48% больных во время обследования выявлено увеличение артериального давления. Принимая во внимание, что АГ является одним из ведущих синдромов ГСПП, обследованные были разделены на однородные по возрасту группы, характеризующие состояние АД: I – соответствует возрастным нормам; II – транзиторно повышенное; III – стойко повышенное. Группу контроля составили 17 практически здоровых сверстников.

Определение коллагенолитической активности плазмы крови было основано на инкубации ее с коллагеном и последующим определением продуктов распада этого белка по оксипролину [15]. Активность эластазы оценивали путем измерения количества п-нитроанилина, освобождающегося из специфического хромогенного субстрата (сукцинил-(аланин)-3-паранитроанилид) под действием фермента, содержащегося в сыворотке. [16]. Уровень ингибиторов эластазы определяли по разнице между количеством взятой в пробу эластазы и оставшейся после инкубации с сывороткой крови [16]. Определяли интегративный показатель состояния эластолиза – отношение антиэластаза/эластаза в сыворотке крови.

Данные, полученные в процессе работы, подвергнуты статистическому анализу при помощи пакетов программ «Microsoft Office», «Statgraphics Plus 3.0» (Manugistic

Inc.USA) с определением основных статистических показателей ряда ( $M$ ,  $m\sigma$ ). Для оценки достоверности отличий использовались критерии "t" Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения активности ферментов и их ингибиторов у мальчиков-подростков с ГСПП представлены в таблице. Обнаружены некоторые отличительные особенности изменений активности ферментов и их ингибиторов в зависимости от АД у больных с

ГСПП. Так, у больных с нормальным АД активность коллагеназы повышалась почти в 2 раза, эластазы на 34,7%, антиэластазы в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Обращает на себя внимание прогрессирующее увеличение коллагенолитической активности плазмы крови в зависимости от кровяного давления обследованных: III > II > I, свидетельствующее, по-видимому, о развитии артериальной гипертензии и степени тяжести состояния больных.

Таблица

**Активность коллагеназы, эластазы и ингибиторов эластазы у мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода в зависимости от артериального давления**

Группы обследованных	Показатели						
	Коллагеназа, мкмоль/л/ч		Эластаза, мкмоль/л/ч		Ингибиторы эластазы, г/л		Ингибиторы/эластаза, усл. ед.
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	
I	20	15,9±2,5*	27	59,4±6,50*	27	0,53±0,04*	0,89
II	15	18,9±3,6*	18	77,7±14,3*	18	0,44±0,07	0,57
III	10	24,8±5,0*	17	40,4±4,5**	17	0,58±0,08*	1,43
Контрольная	17	8,0±0,7	17	44,1±4,6	17	0,34±0,04	0,77

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой;

\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению со второй группой больных.

Существенные нарушения в системе эластаза – ингибиторы выявлены у мальчиков-подростков с ГСПП II группы. Регистрировалась самая высокая активность эластазы (на 76,2% и 92,0% соответственно выше, чем в контроле и в III группе,  $p < 0,05$ ) на фоне минимальных значений ингибиторов эластазы по сравнению с другими исследованными группами больных, что и определило снижение интегрального показателя состояния эластолиза. Напротив, в III группе коэффициент соотношения ингибиторы/эластаза был максимальным (почти в 2 раза выше, чем в контроле) за счет увеличения содержания ингибиторов, что, по-видимому, сохраняло активность фермента в пределах нормы.

Метаболические изменения, наблюдаемые у больных с АГ (повышение концентрации глюкозы, нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов, активация свободнорадикальных реакций, гликозилирование), приводят к усилению биосинтеза таких компонентов базальной мембраны сосудов, как фибронектин, коллаген IV типа и ламинин, что, вероятно, и обуславливает ее утолщение – важный патоморфологический признак изменений сосудистой стенки [14]. В разрушении соединительной ткани сосудистой стенки, а также нарушении структуры эндотелия сосудов участвуют протеолитические ферменты, и в частности эластаза и коллагеназа, освободившиеся из клеток поврежденных тканей [17, 18]. Благодаря положительному заряду своих молекул протеиназы взаимодействуют с эндотелием

сосудов так, что изменяют электрические поля их составляющих. В результате происходит задержка натрия в сосудистой стенке, вызывающая отек, что способствует развитию артериальной гипертензии.

Обнаруженные изменения активности ферментов катаболизма коллагена и эластина в плазме и (или) сыворотке крови больных с ГСПП при нормальном АД свидетельствуют, очевидно, о нарушении обмена белков в соединительной ткани и могут являться фактором риска развития АГ. Прогрессирующее увеличение активности протеолитических ферментов у больных с АГ подтверждает высказанное предположение. Особого внимания заслуживают изменения активности эластазы. Мы наблюдали существенные, диаметрально противоположные изменения активности фермента у больных с транзиторной и стойкой АГ, что может являться дифференциальным диагностическим тестом при их обследовании.

Известно, что каскадная, лавинообразная активация протеолитических ферментов сдерживается и регулируется клеточной системой белков-ингибиторов. Они купируют протеолитические реакции путем связывания ферментов эндогенного и экзогенного происхождения с образованием неактивных комплексов, которые затем удаляются из организма почками [19]. Можно было бы предположить, что повышенная активность ферментов протеолиза обусловлена снижением присутствующих в сыворотке крови специфических белков-ингибиторов. Однако содержание ингибиторов эластазы, среди кото-

рых основным является  $\alpha_1$ -ингибитор протеиназ, на долю которого приходится 90% антипротеазной активности сыворотки крови, у больных не только не снижено, а даже увеличено, что может расцениваться как неспецифическая защитная реакция организма в ответ на усиленный протеолиз. Известно также, что в организме человека находятся неактивные формы ингибиторов протеолиза [20]. В то же время, анализируя изменения интегрального показателя эластолиза, мы обратили внимание, что у больных с транзиторной АГ коэффициент ингибиторы/эластаза на 26% снижен по сравнению с контрольной группой. Это можно трактовать как несостоятельность регулирующей способности белков-ингибиторов крови связывать коллагеназу и эластазу, что может быть одним из факторов, обуславливающих деструкцию основных белков соединительнотканного матрикса.

Небольшое снижение (на 10%) активности эластазы при стойко повышенной АГ, очевидно, в большей мере обусловлено увеличением содержания ингибиторов эластазы и соответственно интегрального показателя эластолиза, превышающего соответственно почти в 2-3 раза таковой показатель в контрольной и во второй группе обследованных. С другой стороны, согласно данным литературы, снижение активности фермента является патогенетически неблагоприятным фак-

тором прогрессирования АГ, атеросклероза и сахарного диабета [21, 22, 23], что послужило основанием для использования эластазы в качестве лечебного средства у больных с этими заболеваниями и доказана его протективная роль. Авторы признают, что назначение этого препарата не имеет патогенетического обоснования, а механизмы действия не изучены. Этот парадокс не имеет объяснения, так как известно, что эластаза является высоко агрессивным ферментом, способным вызывать деструкцию не только эластина, но и коллагена и протеогликанов. Однако перспективным является использование комбинированных полиэнзимных препаратов для профилактики и лечения АГ.

Таким образом, обнаруженные изменения активности коллагеназы, эластазы и ингибиторов эластазы в сыворотке и (или) плазме крови больных с ГСПП, по-видимому, свидетельствуют о нарушении обмена белков в соединительной ткани и указывают на их причастность к развитию АГ как ведущего синдрома ГСПП. Выявленные особенности изменений активности ферментов протеолиза наряду с оценкой клинического статуса и центральной гемодинамики могут быть использованы в качестве достаточно чувствительного теста при дифференциальной диагностике АГ у мальчиков-подростков с ГСПП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко И.В. Гипоталамический пубертатный синдром (этиология, патогенез, принципы терапии, диспансеризация). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1987. - 53 с.
2. Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. // Педиатрия. - 2002. - №4. - С. 98-101.
3. Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде. - М., - 1991. - 68 с.
4. Артымук Н.В., Ушакова Г.А. // Акушерство и гинекология.-1997. - №4. - С. 3-6.
5. Ровда Ю.И. Факторы риска развития артериальной гипертензии у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Кемерово, 1988. - 32 с.
6. Хижняк О.О. // Актуальні проблеми ендокринології. - Харків. - 2002. - С. 75-76.
7. De Lange W.E., Sluiter W.J. // J. Med. - 1993.- Vol.43. - № 1-2. - P. 64-68.
8. Ровда Т.С. Артериальная гипертензия у подростков с различной физической конституцией. Метаболический синдром. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Кемерово, 2000. - 23 с.
9. Ровда Ю.И., Казакова Л.М., Ровда Т.С. и др. // Педиатрия. - 1998. - № 6. - С. 44-47.
10. Доклад Исследовательской группы ВОЗ. Исследование артериального давления у детей: серия технических докладов № 715. - Женева, 1986. - С. 5-32.
11. Плехова Е.И., Кашкалда Д.А., Хижняк О.О. // Вісник Вінницького державного мед. університету. - 2003. - № 2. - С. 377-378.
12. Хижняк О.О., Кашкалда Д.А., Плехова Е.И. // Проблеми ендокр. патології. - 2003. - № 2. - С. 30-33.
13. Микроморфология человека. Соединительные ткани / Под редакцией С.Ю. Масловского.-Х.: ХГМУ, 2000. - 24 с.
14. Ровда Ю.И., Ровда Т.С. // Педиатрия. - 2002. - № 4. - С. 82-85.
15. Шараев П. Н., Пишков В.Н., Зворыгина Н.Г. и др. // Лаб.дело. - 1987. - № 1. - С. 60-62.
16. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г. // Клин. лаб. диагностика. - 1992. - № 5-6. - С. 58-61.
17. Самохина Л.М., Гольдрин С.М., Коваль С.М. // Мед. хімія. - 2000. - №2. - С. 11-15.
18. Оглоблина О.Г., Белова Л.А., Архакова И.А. и др. // Тер. архив. - 1996. - № 5. - С. 78-80.
19. Калиман П. А., Самохин А.А., Самохина Л.М. // Укр.біохім.журн. - 2000. - № 1. - С. 89-92.
20. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. - К.:Здоровья, 1988. - 198 с.
21. Furrui H., Yamauchi K., Hayashi H. et al.// Clin. Ther. - 1989. - Vol. 11. - № 6. - P. 786-794.
22. Watanabe M., Honda M., Natano M.//Prost. Leukot. Essent. Fatty Acids. -1988. -Vol.34 -№3.-P.181-186.
23. Досенко В.Е., Захарова В.П., Быць Ю.В. // Укр. кардіол. журн. - 2000.- № 5-6. - С. 87-94.

## **ОСОБЛИВОСТІ ПРОТЕОЛІЗУ У ХЛОПЦІВ-ПІДЛІТКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ХВОРИХ НА ГІПОТАЛАМІЧНИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ**

*О.О. Хижняк, Д.А. Кашкалда*

*Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, м. Харків*

---

### **РЕЗЮМЕ**

Обстежено 79 хлопців-підлітків 10-17 років з артеріальною гіпертензією (АГ) при гіпоталамічному синдромі пубертатного періоду (ГСПП). Визначали активність колагенази, еластази та інгібіторів еластази у сироватці або плазмі крові. Виявлено відзначні особливості змін активності протеолітичних ферментів, що поряд з оцінкою клінічного статусу і центральної гемодинаміки можуть бути використані як досить показовий тест при диференціальній діагностиці АГ у цих хворих.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, артеріальна гіпертензія, активність колагенази, еластази, антиеластази

## **THE PECULARITIES OF PROTEOLYSIS IN BOYS ADOLESCENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION ACCOMPANIED BY HYPOTHALAMIC SYNDROME OF PUBERTY**

*O.O. Khyzhnyak, D.A. Kashkalda*

*Institute of children and adolescents health care AMS of Ukraine, Kharkov*

---

### **SUMMARY**

There were observed 79 boys of 10-17 years old with arterial hypertension (AH) and hypothalamic syndrome of puberty (HSP). Activeness of collagenase, elastase and elastase inhibitors in blood serum or plasma were studied, there were revealed distinguishing characteristics in the changes of proteolytic ferments and their inhibitors activeness which, along with the estimation of clinical status and central hemodynamics, can be used as a sufficiently diagnosis of AH in these patients.

**KEY WORDS:** hypothalamic syndrome of puberty, arterial hypertension, collagenase, elastase, antielastase activeness

*УДК: 615.244*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ ГЕПАТОЗАХИСНИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*Т.В. Севастьянова*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна*

---

### **РЕЗЮМЕ**

У роботі представлені характеристики сучасних гепатопротекторів, діючих на фармацевтичному ринку. Приведено фармакологічний аналіз класичних гепатозахисних засобів, таких як есенціале, ЛІВ-52 і, стосовно недавніх, вітчизняних препаратів (антраль, тіотриазолін і інші), які, практично, не діють негативно на організм. Представлено також перелік засобів, які зареєстровані в Україні, що важливо для споживачів ліків. Паралельно з гепатопротекторною дією, ряд препаратів мають і інші фармакологічні властивості і тому використовуються в кардіології, нефрології, пульмонології, стоматології та інші. Незважаючи на те, що в останній час з'явилися нові гепатопротектори, проблема малочисельності препаратів цієї групи залишається. Тому дуже важливо вести пошук і порівняння нових гепатозахисних засобів як синтетичного, так і рослинного походження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гепатопротектори, гепатоцити, мембраностабілізуюча, антиоксидантна, жовчогінна дія

Печінка є органом, у якому інтегровані всі найважливіші хіміко-біологічні процеси, необхідні для підтримки гомеостазу [8, 9, 10]. При гострих та хронічних вірусних гепатитах, отруєннях гепатотоксичними отрутами, різко знижується біоенергетичний режим хімічних перетворень у гепатоцитах

внаслідок порушення проникності всіх субклітинних структур. Порушується здатність синтезувати альбумін, фактори згортання крові, різні вітаміни. Погіршується використання глюкози, амінокислот для синтезу білка, складних білкових комплексів, біологічно активних сполук. Сповільнюються процеси