

2. Дорощев, А. Э. Возможности применения отилолония бромид у больных с синдромом раздраженного кишечника / А. Э. Дорощев, Н. Н. Руденко, О. А. Рассохина // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 313. — С. 39–40.
3. American College of Gastroenterology IBS Task Force / J. V. Lawrence [et al.] // An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, № 1. — P. 8–35.
4. Карасева, Г. А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III / Г. А. Карасева // Мед. новости. — 2010. — № 10. — С. 47–53.
5. Силивончик, Н. Н. Еще раз о синдроме раздраженного кишечника / Н. Н. Силивончик // Мед. новости. — 2010. — № 8. — С. 60–62.
6. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред. В. Т. Ивашкина. — М., 2006. — 208 с.
7. Пиманов, С. И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии: пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. — Витебск, 2006. — 160 с.
8. Ивашкин, В. Т. Синдром раздраженной кишки: практ. рук-во для врачей / В. Т. Ивашкин. — М.: РГА, 1999. — 123 с.

Поступила 10.06.2011

УДК 616-005.4:577.125:577.17

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ В ЛИПОПРОТЕИНОВЫХ КОМПЛЕКСАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С. С. Осочук, С. В. Буянова

Витебский государственный медицинский университет

Установлено, что липопротеиновые комплексы больных ИБС людей транспортируют кортизол и трийодтиронин, но не транспортируют тетраiodтиронин. Аторвастатин не оказывает влияния на содержание гормонов и их распределение в липопротеинах, но вносит достоверные отличия в формирование гормон-позитивных групп по переносу трийодтиронина через 24 и 60 часов после его однократного приема у мужчин и женщин.

Ключевые слова: липопротеины, аторвастатин, кортизол, три- и тетраiodтиронины, ИБС.

EFFECT OF ATORVASTATIN ON HORMONE CONTENT IN BLOOD LIPOPROTEINS OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

S. S. Osochuk, S. V. Buyanova

Vitebsk State Medical University

It has been established that blood lipoproteins of patients with ischemic heart disease transport cortisol and triiodothyronine but do not transport tetraiodothyronine. Atorvastatin does not influence the hormone content and their distribution in lipoproteins, but brings authentic differences in the formation of triiodothyronine transfer hormone-positive groups in 24 and 60 hours after its single application in men and women.

Key words: lipoproteins, atorvastatin, cortisol, triiodothyronine, tetraiodothyronine, ischemic heart disease.

Введение

Одним из современных фармакологических средств замедления развития атеросклероза являются статины — ингибиторы ключевого фермента синтеза холестерина (ХС) ОМГ-редуктазы (КФ 1.1.1.34). Наиболее широко используемым препаратом этой группы является производное пиролл-гептановой кислоты — аторвастатин (АТВ) [1]. АТВ как липофильное вещество транспортируется в составе липопротеиновых комплексов (ЛПК). В составе ЛПК он способен проникать через цитоплазматические мембраны [2], оказывая существенное влияние на метаболизм ХС. В свою очередь, снижение активности синтеза ХС в надпочечниках и других гормонально активных тканях способно сделать эти ткани зависимыми от поставки экзогенного ХС и изменить активность продукции гормонов стероидной природы. Вторично изменение активности синтеза ХС способно привести к модификации липидного обмена, продукции гормонов его ре-

гулирующих и, в частности, тиреоидных гормонов, а также к ряду иных изменений, таких как продукция коэнзима Q10 [3] и связанных с этим изменениям антиоксидантной активности ЛПК и др.

Несмотря на широкое применение АТВ в клинической практике, в научной литературе отсутствует информация о каскаде метаболических событий, связанных с его применением, и, в частности, влиянии АТВ на транспорт кортизола и тиреоидных гормонов в составе ЛПК лиц, больных ишемической болезнью сердца. Учитывая способность ЛПК захватываться рецепторно-опосредованным путем или при дислиппротеинемиях различного генеза неспецифическим захватом, информация о транспортируемых в них гормонах и ксенобиотиках может позволить прогнозировать эффекты, обусловленные транспортируемыми веществами. Исследование этого аспекта действия препарата позволит дополнить информацию о его влиянии на метаболизм человека.

Цель исследования

Определение количества тетраидтиронина (T_4), триидтиронина (T_3) и кортизола в ЛПК больных ИБС после однократного приема ATV.

Материалы и методы

Для достижения цели обследованы 18 мужчин и женщин в возрасте 35–60 лет, что, согласно возрастной классификации, соответствует второму периоду зрелого возраста [4]. Все обследованные имели клинический диагноз «Ишемическая болезнь сердца» и принимали ATV перорально однократно утром за 4 часа до завтрака в дозе 80 мг. ATV был предоставлен для исследований СООО «Лекфарм» (Беларусь). Кровь для исследований забирали из локтевой вены в гепаринизированные пробирки до приема, через 24 и 60 часов после приема препарата. Плазму получали центрифугированием в рефрижераторной центрифуге РС-6 при 3000 оборотах в минуту, расфасовывали в пластиковые пробирки и до обработки хранили в морозильной камере при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяли методом ультрацентрифугирования [5] на центрифуге Optima LE80K с ротором 50,4 Ti. Содержание кортизола и тиреоидных гормонов определяли в выделенных ЛПК с использованием коммерческих радиоиммунных наборов производства ИБОХ (НАН РБ) на γ -счетчике Vizard (Финляндия). Абсолютное количество гормонов рассчитывали по стандарту и выражали в нМ/л ЛПК, удельное содержание гормонов рассчитывали на 1 мг белка, определенного по методу Лоури.

Исследованные показатели были сопоставлены у мужчин и женщин с целью выявления гендерных отличий. Показатели, по которым не были выявлены гендерные отличия, в дальнейшем обрабатывались статистически в объединенных группах. Для показателей с наличием гендерных отличий дальнейшая обработка проводилась с учетом половой принадлежности. В связи с тем, что исследуемые гормоны выявлены в составе ЛПК не у всех обследованных, они были разделены на гормон-позитивные и гормон-негативные в зависимости от наличия в составе ЛПК детектируемых избранным методом гормонов. Для оценки влияния ATV на формирование гормон-позитивных и гормон-негативных групп был применен метод греко-латинских квадратов с предварительным построением таблицы сопряженности, содержащей частоты для взаимодействующих значений изучаемого бинарного признака каждой из сравниваемых групп [6]. Оценка достоверности изменений содержания гормонов в гормон-позитивных группах проводилась с использованием сравнения средних значений для зависимых и независимых выборок с использованием критериев Манна-Уитни и критерия Уилкоксона [6].

Результаты и обсуждение

Сравнение исследуемых показателей у не принимавших статины больных ИБС мужчин и женщин не выявило достоверных отличий, поэтому дальнейшая обработка данных проводилась в объединенных группах. Исследование содержания T_4 показало, что ЛПК больных ИБС не транспортируют этот гормон. Содержание кортизола в различных ЛПК объединенных групп не имело отличий. Из числа обследованных 25 % способны транспортировать кортизол в составе ЛПВП, 16,6 % — в составе ЛПНП и 11,7 % — в составе ЛПОНП. Сравнение содержания кортизола в ЛПК гормон-позитивных групп показало, что ЛПНП содержит достоверно большее количество кортизола, чем ЛПВП ($p = 0,03$, таблица 1). Содержание кортизола в составе ЛПОНП также было значительным, однако ввиду малой выборки в гормон-позитивной группе достоверных отличий не определено. Более высокое содержание кортизола в ЛПНП может обуславливать транспорт этого гормона в клетку рецепторно-опосредованным захватом. В то же время, учитывая, что при атеросклерозе захват окисленных ЛПНП может происходить скавенджер рецепторами макрофагов [7], есть основание предположить, что у данной группы людей из-за повышенного поступления кортизола активность макрофагов может существенно модифицироваться. Такое предположение согласуется с результатами работы [8], в которой описаны дозозависимые эффекты глюкокортикоидов на активность макрофагов. Определено, что малые дозы кортикостерона стимулируют продукцию оксида азота и экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, в то же время высокие дозы кортикостерона подавляли активность макрофагов. Таким образом, можно предположить, что у лиц, способных транспортировать кортизол в составе ЛПНП, активность макрофагов существенное отличается от активности у людей, не способных транспортировать этот гормон.

Сравнение распределения на гормон-позитивные и негативные группы с использованием греко-латинских квадратов показало наличие достоверных отличий между ЛПВП и ЛПОНП, а также между ЛПВП и ЛПНП ($p=0,018$). Сравнение содержания T_3 в ЛПК показало, что максимальное количество гормона транспортируется в составе ЛПОНП ($p=0,006$). Учитывая, что его содержание в составе ЛПОНП преобладало над ЛПНП, можно предположить, что гормон был доставлен в периферические клетки в ходе липолитической трансформации ЛПОНП. Учитывая достоверные отличия в разделении гормон-позитивных групп ЛПОНП и ЛПНП, проведенный анализ также показал более высокое содержание T_3 в составе ЛПОНП гормон-позитивных групп ($p=0,013$, таблица 2).

Таблица 1 — Содержание гормонов в ЛПК больных ИБС до приема АТВ

Белок, мкг/мл	Кортизол, нМ/мг белка		Т ₃ , нМ/мг белка	
	вся группа	гормон-позитивные	вся группа	гормон-позитивные
1	2	3	4	5
ЛПВП				
80,8 ± 35,7	7,4 ± 15,7 n = 18	33,3 ± 15,5 n = 4	0,6 ± 0,6 n = 18	0,8 ± 0,6 n = 13
ЛПНП				
72,5 ± 49,1	21,1 ± 49,8 n=18	126,8 ± 31,9 n = 3 P _{VP} = 0,033	1,3 ± 1,7 n = 18 P _{VP} = 0,032	1,4 ± 1,8 n = 17 (p _{VP} =0,018)
ЛПОНП				
47,1 ± 36,9	28,8 ± 101,4 n = 18	258,9 ± 236,0 n = 2	6,7 ± 8,1 n = 17 P _{VP} = 0,006 P _{NP} = 0,006	6,7 ± 8,1 n=17 (p _{VP} =0,018) P _{VP} = 0,013

Примечание: P_{VP} — достоверно по сравнению с ЛПВП, P_{NP} — достоверно по сравнению с ЛПНП. (p_{VP}) — достоверность распределения на гормон-позитивные группы с использованием греко-латинских квадратов по сравнению с ЛПВП.

Таблица 2 — Содержание гормонов в ЛПК больных ИБС через 24 и 60 часов после приема АТВ

Период времени	Белок, мкг/мл	Кортизол, пМ/мг белка		Т ₃ , пМ/мг белка				
		вся группа	гормон-позитивные	вся группа		гормон-позитивные		
ЛПВП								
24 часа	72,3 ± 36,5	1,54 ± 6,5 n = 17	27,7 n = 1	М	Ж	М 100 %	Ж 44,4 % P _M = 0,0085	
				1,0 ± 1,1 n = 9	0,2 ± 0,3 n = 9	1,0 ± 1,1 n = 9	0,5 ± 0,2 n = 4	
	ЛПНП							
	62,8 ± 48,8	51,27 ± 217,5 n = 17	922,8 n = 1	1,29 ± 2,6 n = 18		1,6 ± 2,8 n = 3		
	ЛПОНП							
	63,6 ± 38,4	14,6 ± 53,8 n = 16	131,3 ± 136,2 n = 2	7,0 ± 16,4 n = 13 P _{VP} = 0,006 P _{NP} = 0,002		7,0 ± 16,4 n = 13		
ЛПВП								
60 часов	76,8 ± 42,2	2,4 ± 10,0 n = 17	41,1 n = 1	М	Ж	М 22,2 % P ₂₄ = 0,007	Ж 77,7 % P _M = 0,007	
				0,06 ± 0,1 n = 9 P _O = 0,006 P ₂₄ = 0,0017	1,7 ± 2,7 P _M = 0,018 n = 8	0,27 ± 0,2 n = 2	2,0 ± 2,9 n = 7	
	ЛПНП							
	50,1 ± 40,3	—	—	М	Ж	М 55,5%	Ж 100 % P _M = 0,031	
				0,55 ± 0,8 n = 9	2,5 ± 1,8 n = 8	1,0 ± 0,8 n = 5	2,5 ± 1,8 n = 8	
	ЛПОНП							
54,6 ± 46,2	11,9 ± 33,7 n = 16	101,3 ± 10,0 n = 2	8,6 ± 15,7 n = 12 P _{VP} = 0,003		9,4 ± 16,2 n = 11 P _{VP} = 0,003			

Примечание: P_{VP} — достоверно по сравнению с ЛПВП, P_{NP} — достоверно по сравнению с ЛПНП, P_M — достоверно по сравнению с мужчинами, P_O — по сравнению с нулевой группой, P₂₄ — по сравнению с 24 часовой группой.

В литературных источниках описана сравнительная характеристика действия T_3 и T_4 на антиоксидантную активность макрофагов, выделенных из крови человека, которая оценивалась по накоплению ТБК-активных продуктов после стимуляции перекисного окисления липидов ионами двухвалентной меди *in vitro* или индуктором свободнорадикального окисления 2,2'-azobis-'2-amidinopropane' dihydrochloride в присутствии ЛПНП в различной концентрации. Выявлено, что T_4 более активно, чем T_3 подавлял накопление ТБК-активных продуктов [9].

Таким образом, отсутствие T_4 и наличие T_3 в ЛПК крови больных ИБС может быть рассмотрено как один из возможных патогенетических механизмов развития атеросклероза, способствующих снижению антиоксидантной активности макрофагов и, возможно, окислению ЛПНП.

Таким образом, можно сделать вывод, что у больных ИБС только 22,2 % ЛПВП, 16,6 % ЛПНП и 11,1 % ЛПОНП способны транспортировать кортизол, причем его количество в ЛПНП выше, чем в ЛПВП, что способно внести существенные коррективы в метаболизм клеток, захватывающих такие ЛПНП. Трийодтиронин транспортируется главным образом в составе ЛПОНП.

Через 24 часа после однократного приема ATV отмечены достоверные отличия между мужчинами и женщинами по способности к связыванию T_3 ЛПВП ($p = 0,008$, таблица 2). В гормон-позитивную группу вошли 100 % обследованных мужчин и только 44,4 % женщин, при этом достоверных отличий в содержании гормона по сравнению с группой до приема ATV не выявлено. Достоверных изменений в гормональном спектре ЛПНП и ЛПОНП также не определено. Сравнение содержания гормонов в ЛПК показало, что наиболее высокое содержание T_3 как и до введения ATV определяется в составе ЛПОНП ($p = 0,006$ и $0,002$). Как и до приема статинов ЛПК не выявили способности к транспорту T_4 .

Заключение

Таким образом, можно утверждать, что ATV не оказал выраженного действия на количество и распределение гормонов в ЛПК через 24 часа после его однократного приема, однако привел к достоверному разделению ЛПВП мужчин и женщин на гормон-позитивные и негативные группы по способности транспортировать T_3 .

Через 60 часов после однократного приема ATV кортизол в составе ЛПВП, как и в предыдущий срок исследования, определен лишь у 1 человека, что из-за малого количества людей в гормон-позитивных группах, вероятно, не является следствием действия ATV. Как и в предыдущий срок исследований, выявлены достоверные — между мужчинами и женщинами — отличия в количестве людей в гормон-позитивных группах. Однако в отличие от предыдущего срока иссле-

дований гормон-позитивная группа мужчин достоверно уменьшилась ($p = 0,007$), уступая в количестве гормон-позитивной группе женщин ($p = 0,007$, таблица 2). Возможно, выявленные изменения являются динамическим возвратом к исходным значениям после однократного приема ATV. В объединенных (гормон-позитивных и гормон-негативных) группах женщин содержание T_3 было выше, чем у мужчин ($p = 0,018$), при этом содержание T_3 у мужчин было ниже, чем до и через 24 часа после приема ATV ($p = 0,006$, $0,0017$). Вместе с тем, учитывая достоверное разделение мужчин и женщин на гормон-позитивные и гормон-негативные группы, вероятно, результатами, полученными в объединенных группах, можно пренебречь.

В ЛПНП кортизол не обнаружен. В отличие от предыдущего срока исследований и исходного состояния по содержанию T_3 отмечено достоверное разделение на гормон-позитивные и гормон-негативные группы у мужчин и женщин ($p = 0,031$). В группу гормон-позитивных вошли 100 % обследованных женщин и 55 % мужчин. Достоверных отличий в содержании T_3 не выявлено. Вместе с тем, учитывая способность T_3 стимулировать антиоксидантную активность макрофагов, хотя и в меньшей степени, чем T_4 [7], у 45 % обследованных мужчин действие ATV, вероятно, можно расценить как негативное.

В ЛПОНП содержание кортизола и T_3 не отличалось от такового во всех группах сравнения. Сравнение распределения гормонов в составе ЛПК показало, что, как и в предыдущих случаях, более высокое количество T_3 определяется в составе ЛПОНП по сравнению с ЛПВП ($p = 0,003$) и не отличается от такового в составе ЛПНП.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что через 60 часов после однократного приема ATV произошли изменения лишь в делении на гормон-позитивные и гормон-негативные группы по распределению T_3 в ЛПВП и ЛПНП. Вместе с тем, учитывая способность T_3 стимулировать антиоксидантную активность макрофагов, вероятно, действие ATV у 45 % мужчин могло способствовать перекисной модификации ЛПНП. Изменений содержания и распределения гормонов в ЛПК не выявлено.

Выводы

1. Липопротеиновые комплексы больных ИБС людей не транспортируют в своем составе тетраодтиронин.

2. 22,2 % ЛПВП, 16,6 % ЛПНП и 11,1 % ЛПОНП больных ИБС способны переносить кортизол.

3. У больных ИБС трийодтиронин транспортируется всеми ЛПК, однако наибольшее его количество переносится в составе ЛПОНП.

4. Однократный прием аторвастатина в дозе 80 мг не оказывает влияния на содержание гормонов и их распределение в ЛПК.

5. Аторвастатин вносит достоверные отличия в формирование гормон-позитивных групп по переносу трийодтиронина в ЛПВП через 24 часа, а также ЛПВП и ЛПНП — через 60 часов после его однократного приема мужчинами и женщинами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ялымов, А. А. Влияние аторвастатина на показатели липидного обмена, микроциркуляции и суточного мониторирования ЭКГ у больных острым коронарным синдромом / А. А. Ялымов, Г. Г. Шехян, В. С. Задонченко // От диспансеризации к высоким технологиям: материалы конгресса кардиологов. — 2006. — С. 449.
2. Fonarow, G. Effective strategies for long-term statin use / G. Fonarow, K. Watson // Am J. Cardiol. — 2002. — Vol. 92. — № 1A. — P. 27–34.
3. Plasma Coenzyme Q10 predicts lipid-lowering response to high-dose atorvastatin / M. A. Pacanowski [et al.] // J Clin Lipidol. — 2008. — Vol. 2, № 4. — P. 289–297.

4. Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // Советская педагогика. — 1965. — № 11. — С. 105–119.

5. Analysis of low-density lipoproteins by preparative ultracentrifugation and refractometry / F. T. Lindgren [et al.] // Journal of lipid research. — 1964. — Vol. 5. — P. 68–74.

6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

7. Recognition of oxidized low density lipoprotein by the scavenger receptor of macrophages results from derivatization of apoprotein B by products fatty acid peroxidation / U. P. Steinbrecher [et al.] // J Biol Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 15216–15223.

8. Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration / H. Y. Lim [et al.] // Immunology. — 2007. — Vol. 122, № 1. — P. 47–53.

9. Inhibition of in vitro macrophage-induced low density lipoprotein oxidation by thyroid compounds / L. Ozol[et al.] // J Endocrinol. — 2003. — Vol. 177, № 1. — P. 137–146.

Поступила 15.04.2011

УДК 616.89 – 008.441.13 – 036.66 + 613.86

МЕХАНИЗМЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ В РЕМИССИИ И В РЕЦИДИВООПАСНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

И. М. Сквиря

Гомельский государственный медицинский университет

У лиц с алкогольной зависимостью исследованы механизмы психологической защиты по методике «Life style index» (R. Plutchik, H. Kellerman, адаптация Л. И. Вассермана). Установлено, что в процессе формирования компенсированной ремиссии наблюдается рост использования продуктивных механизмов психологической защиты ($p < 0,05$), а при возникновении рецидивоопасных клинических состояний ремиссионного периода происходит возврат к использованию онтогенетически более древних механизмов психологической защиты. Установленные закономерности можно использовать при психотерапии и реабилитации лиц с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, ремиссия, рецидивоопасные клинические состояния, механизмы психологической защиты.

MECHANISMS OF PSYCHOLOGICAL DEFENSE IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE IN REMISSION AND RELAPSE-DANGEROUS CLINICAL CONDITIONS

I. M. Skvira

Gomel State Medical University

The mechanisms of psychological defense have been studied in individuals with alcohol dependence by the method «Life style index» (R. Plutchik, H. Kellerman, Wasserman's adaptation). It has been established that during the formation of the compensated remission there is an increase in productive use of psychological defense mechanisms ($p < 0,05$). But when the relapse-dangerous clinical conditions of the remission period appear, there is a return to the use of ontogenetically older defense mechanisms. The established regularities can be used in psychotherapy and rehabilitation of persons with alcohol dependence.

Key words: alcohol dependence, remission, relapse-dangerous clinical condition, psychological defense mechanisms.

Введение

В процессе формирования ремиссии при алкогольной зависимости пациенту постоянно приходится сталкиваться с психотравмирующими ситуациями, связанными как с разрушением привычных алкогольных стереотипов жизни и формированием новых, так и с необходимостью приспособления, адаптации к сложному микро- и макросоциальному миру [1, 2]. Психическая дезадаптация под влиянием соци-

альной фрустрированности или социально стрессовых расстройств, а также дезадаптация при переходе из состояния «болезни» в состояние ремиссии может с высокой вероятностью привести пациентов с алкогольной зависимостью к расстройствам адаптации [3], другим рецидивоопасным клиническим состояниям (РОКС) и к рецидиву алкогольной зависимости [4].

В этих процессах играют чрезвычайно важную роль механизмы индивидуальной переработки