

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЛУТАРГІНУ І ЕРБІСОЛУ НА ВМІСТ У ПЛАЗМІ КРОВІ БІЛКА P53, МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ІІ ТИПУ, АКТИВНІСТЬ КАСПАЗ І РІВЕНЬ sCD117 У ХВОРИХ НА ВЕГЕТО-СУДИННУ ДИСТОНІЮ

кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М.Савенка (зав. – д. мед. н., проф. В.М.Пашковський)
Буковинського державного медичного університету,
м. Чернівці

ВСТУП. Останніми роками встановлено, що апоптоз є не тільки фізіологічним процесом, що регулює об'єм клітинної маси та її форму в організмі, що розвивається, але за певних умов включається у механізми патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних з порушенням клітинного поділу [3]. У дорослому організмі найбільша інтенсивність апоптозу спостерігається в клітинах, які постійно поділяються. До таких належать клітини кісткового мозку, ентероцити, епітеліальні клітини шкіри, а також ендотеліоцити [9,10]. Апоптоз реалізує функцію фізіологічної регенерації – замість старіючих клітин, що зазнають апоптозу, із стовбурових ресурсів утворюються нові клітини, які поновлюють функцію тканин і органів [1]. Порушення апоптозу, що проявляються або його пригніченням, або, навпаки, підсиленням лежать в основі онкологічної патології, вроджених вад, гіперпроліферативних процесів, автоімунної патології та хвороб системи крові [6]. Не виключено, що у патогенезі вегето-судинної дистонії певну роль також відіграють порушення апоптозу, зокрема на рівні ендотеліальних клітин, що внаслідок гіпер- або гіпофункції ендотеліоцитів може призвести до розвитку відповідно до гіпо- або гіпертонічного типу вегето-судинної дистонії. Проте даний аспект ймовірних механізмів розвитку вегето-судинної дистонії та особливо вплив на чинники апоптозу лікарських препаратів, що використовуються для її лікування, залишаються не з'ясованим.

МЕТА РОБОТИ. З'ясувати вплив комплексного лікування з використанням

глутаргіну і ербісолу на вміст в плазмі крові білка p53, TNF- α , sTRAIL, sCD117 і активність каспаз-1, -3, -8 при різних типах вегето-судинної дистонії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Обстежено 48 хворих на вегето-судинну дистонію (чоловіків – 17, жінок – 31) віком від 14 до 30 років (у середньому 22,8). Серед них у 18 пацієнтів діагностовано гіпертонічний тип, у 12 – гіпотонічний та у 18 – змішаний тип захворювання.

Пацієнти були розподілені на три групи. Першу групу склали хворі на гіпертонічний тип вегето-судинної дистонії (середній вік – 22, чоловіків – 11, жінок – 7), другу – пацієнти з гіпотонічним типом (середній вік – 26,2, чоловіків – 1, жінок – 11) і третю – зі змішаним типом (середній вік – 24,5, чоловіків – 5, жінок – 13) захворювання.

Обстеження хворих включало: клінічне соматичне та неврологічне обстеження з детальним вивченням вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності в поєднанні з комплексом параклінічних інструментальних методів дослідження (екстра та інтракраніальна доплерографія, яку проводили на апараті “Сономед-330” за стандартними методиками з використанням тестів на виявлення судинної реактивності та гемодинамічного резерву судин головного мозку; ЕКГ, ЕхоЕГ, ЕЕГ, дослідження очного дна та інші).

Усі пацієнти отримували стандартну комплексну терапію, яка тривала протягом 15 днів та включала засоби для покращання мікроциркуляції (кавінтон 5 мг – по 1 табл. 3 рази на день) та метаболізму головного мозку (ноотропіл 0,4 – по 1 капсулі 3 рази на день до їди або фенібут 0,25 в залежності від емоційного стану пацієнта), антиоксиданти (вітамін Є 0,2 – по 1 капсулі після обіду), гальмівний нейротрансмітер – амінокислоту гліцин (гліцісед-КМП 0,1 – по 1 табл. під язик 3 рази на день). Хворим на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом додатково призначали глутаргін 0,25 (по 3 таблетки 3 рази на день), за гіпотонічним типом – ербісол 2,0 в/м 2 раз на день – ранком та вечором,

за змішаним типом – ербісол і глутаргін у зазначених вище дозах і тривалості курсу лікування.

Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб відповідного віку. Кров з ліктьової вени збирали вранці, натщесерце. У роботі використовували набори реактивів для імуноферментного визначення p53, TNF- α , sTRAIL і sCD117 (Diacclone Res., Франція) та біохімічного дослідження активності каспаз-1, -3, -8 (BioVision, США) з реєстрацією на рідері “Уніплан-М” (Росія). Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою “BioStat” з визначенням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать результати дослідження, що наведені в таблиці, у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом вміст у крові білка p53 був на 27,3% меншим за контрольні показники і не відрізнявся від контролю у пацієнтів з гіпотонічним типом захворювання. При змішаному типі вегето-судинної дистонії концентрація p53 у плазмі крові перевищувала таку у практично здорових осіб у 2,4 разу. Рівень у крові TNF- α у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпер- і гіпотонічними типами не відрізнявся від контрольних величин, тоді як у пацієнтів зі змішаним типом захворювання плазмова концентрація TNF- α перевищувала контроль на 90,2%. Вміст у плазмі крові sTRAIL при вегето-судинній дистонії за гіпертонічним типом був на 22,0% більшим, аніж у практично здорових осіб, відповідав контрольним показникам у пацієнтів з гіпотонічним типом захворювання й у 2,3 разу перевищував контроль при змішаному типі вегето-судинної дистонії.

За результатами порівняльного аналізу, у пацієнтів з гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії вміст у крові p53 на 64,0% перевищував такий у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом. Водночас плазмові концентрації TNF- α і sTRAIL у зазначених групах хворих достовірно не відрізнялись. При змішаному типі захворювання вміст у крові білка p53 був у 3,3 разу більшим, аніж при гіпертонічному

типі та вдвічі перевищував відповідні показники у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом. Плазмова концентрація TNF- α виявилась на 55,2 і 65,9% більшою, ніж відповідно при гіпо- і гіпертонічному типах захворювання. Вміст у крові sTRAIL також був максимальним при змішаному типі вегето-судинної дистонії і перевищував показники у пацієнтів з гіпо- і гіпертонічними типами захворювання у 1,9 і 2,4 разу, відповідно.

У хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом активність каспази-1 у плазмі крові перевищувала контроль на 57,1%. Водночас показники активності каспази-3 і каспази-8 не відрізнялись від контрольних величин. У пацієнтів з гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії достовірних змін активності каспаз-1, -3 і -8 відносно контролю не було. Найбільших змін досліджувані показники зазнавали при вегето-судинній дистонії за змішаним типом: активність каспази-1 була більшою за таку у практично здорових осіб у 4,1 разу, каспази-3 – у 3,3 разу, каспази-8 – у 3,8 разу.

За результатами порівняльного аналізу, активність каспаз у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом була меншою, ніж у пацієнтів з гіпертонічним типом захворювання: каспази-1 – на 46,8%, каспази-3 – на 35,7%, каспази-8 – на 37,4%. Максимальна активність каспаз спостерігалась у пацієнтів зі змішаним типом вегето-судинної дистонії – показники активності каспази-1, каспази-3 і каспази-8 перевищували такі у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпер- і гіпотонічними типами відповідно у 2,6, 2,7 і 2,8 разу та у 4,9, 4,2 і 4,5 разу.

На особливу увагу заслуговують результати визначення вмісту в крові молекул sCD117 – розчинної форми рецептору фактора стовбурових клітин (SCF). У хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом рівень у крові sCD117 був більшим за контроль на 43,8%, у пацієнтів з гіпотонічним типом захворювання – на 90,6%, а при вегето-судинній дистонії змішаного типу плазмова концентрація sCD117 у 3,5 разу

перевищувала таку у практично здорових осіб.

Порівняльний аналіз показав, що у пацієнтів з гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії вміст у крові sCD117 був на 32,5% більшим, аніж у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом. При змішаному типі захворювання концентрація в плазмі крові sCD117 виявилась у 2,4 разу вищою за таку при гіпертонічному типі та на 84,8% більшою, ніж при гіпотонічному типі вегето-судинної дистонії.

Комплексне лікування з використанням глутаргіну у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом практично не впливало на рівень у плазмі крові p53, який залишався на 35,1% меншим за контроль, та не змінювало плазмовий вміст TNF- α і sTRAIL – останні два показники відповідали контрольним величинам. Включення ербісолу до терапевтичного комплексу пацієнтів з гіпотонічним типом захворювання не змінювало жодного з досліджуваних показників, які й після лікування не відрізнялись від контролю. Поєднанне застосування глутаргіну і ербісолу в комплексному лікуванні хворих на вегето-судинну дистонію за змішаним типом зменшувало плазмовий рівень p53 на 33,4% та знижувало концентрації в плазмі крові TNF- α і sTRAIL відповідно на 31,3 і 42,0%. У результаті таких змін після лікування вміст у крові p53 перевищував контроль на 58,4%, плазмова концентрація TNF- α не відрізнялась від контрольних показників, а рівень у плазмі крові sTRAIL був більшим за контрольні величини лише на 36,0%.

За даними порівняльного аналізу, після лікування плазмова концентрація p53 у хворих з гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії була в 2,4 разу вищою за таку у пацієнтів з гіпертонічним типом захворювання. Вміст у плазмі крові TNF- α і sTRAIL при гіпо- і гіпертонічному типі вегето-судинної дистонії достовірно не відрізнявся. При змішаному типі вегето-судинної дистонії плазмова концентрація білка p53 було у 2,4 разу більшою за таку при гіпертонічному типі захворювання, практично відповідаючи рівню у плазмі крові p53 при гіпотонічному типі вегето-судинної дистонії. Вміст у крові TNF- α і

sTRAIL у зазначених групах хворих після лікування достовірно не відрізнявся.

Після комплексного лікування з використанням глутаргіну у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом і ербісолу у пацієнтів з гіпотонічним типом захворювання активність каспаз-1, -3, -8 не відрізнялась від контролю при відсутності достовірної різниці між показниками у хворих зазначених груп. У пацієнтів зі змішаним типом вегето-судинної дистонії включення в комплексну терапію глутаргіну і ербісолу призводило до зниження плазмової активності каспаз: каспази-1 – у 2,3 разу, каспази-3 – у 2,2 разу, каспази-8 – у 2,2 разу. Тим не менш, й після лікування активність каспази-1 залишалась більшою за контрольні величини на 79,6%, каспази-3 – на 48,8%, каспази-8 – на 77,5%. Отже, наприкінці курсу комплексної терапії, як і до початку лікування, максимальна активність каспаз у плазмі крові спостерігалась при змішаному типі вегето-судинної дистонії. Зокрема, активність каспази-1 перевищувала таку у пацієнтів з гіпер- і гіпотонічним типами захворювання відповідно на 41,9% й у 2,0 рази. Активність каспази-3 достовірно не відрізнялась від показників у хворих з гіпертонічним типом вегето-судинної дистонії, але була на 72,5% більшою, ніж при гіпотонічному типі вегето-судинної дистонії. Активність каспази-8 перевищувала таку у пацієнтів з гіпер- і гіпотонічним типами захворювання відповідно в 1,6 і 2,0 рази.

Комплексне лікування з використанням глутаргіну дещо зменшувало вміст у крові sCD117 у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом, який після лікування не відрізнявся від контролю. Під впливом ербісолу концентрація у плазмі крові sCD117 у пацієнтів з гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії знижувалась на 36,4% і відповідала контрольним показникам. Після комплексного лікування з використанням глутаргіну і ербісолу у хворих на вегето-судинну дистонію за змішаним типом плазмовий рівень sCD117 зменшувався майже вдвічі, проте залишався на 86,4% більшим за контрольні величини.

За даними порівняльного аналізу, після лікування достовірної різниці вмісту в крові sCD117 у досліджуваних групах хворих встановлено не було, хоча плазмовий рівень sCD117 у пацієнтів зі змішаним типом вегето-судинної дистонії був на 49,5 і 53,7% більшим, аніж відповідно у при гіпер- і гіпотонічному типах захворювання.

Відомо, що апоптоз можуть індукувати деякі цитокіни, в першу чергу фактор некрозу пухлини α (TNF- α) [3]. Сигнал на загибель подається через один із двох рецепторів TNF- α (p53, TNFR1), які відповідають за реалізацію різноманітних ефектів TNF- α , але лише TNFR1 має цитоплазматичний домен смерті, через який передається летальний сигнал [8]. У випадку Fas-залежного апоптозу зв'язування Fas-ліганду з тримерним Fas-рецептором призводить до конформаційних змін у цитоплазматичному домені смерті Fas-рецептора, що дає можливість його зв'язування з аналогічним доменом адапторної молекули FADD (Fas-associated death domain), а потім – з таким самим доменом білка RIP (Receptor interacting protein). Комплекс, що утворюється при цьому, активує протеазу FLICE (FADD-like IL-1 β -converting enzyme), що призводить до включення загального шляху розвитку апоптозу [11]. Подібні події відбуваються при впливі TNF- α через рецептор TNFR1, тільки в даному випадку з рецептором взаємодіє адапторний білок TRADD (TNFR-associated death domain), з яким зв'язуються FADD і RIP [5,6].

У реалізації апоптозу приймають участь ряд транскрипційних факторів, які відповідають за активацію клітин (тобто за їх вихід із фази спокою та залучення до циклу) або рух по циклу. До них перш за все відносять фактори Nur-77 і c-myc. Експресія c-myc в умовах неповноти ростового сигналу призводить до експресії активатора циклінзалежних кіназ – фосфатази cdc 25A. Передчасна експресія останніх у клітинах, не захищених від реалізації програми загибелі клітини, призводить до входу клітини у цикл автоматичного розвитку апоптозу [4]. Реалізація апоптозу детермінована двома генами – *ced-3* та *ced-4*. У ссавців продукти *ced-3* ідентифіковані як цистеїнова протеаза та її гомологи які водночас

володіють активністю серинових протеаз і складають родину ферментів, названих каспазами. З активацією каспаз пов'язаний масовий протеоліз цитоплазматичних білків при розвитку апоптозу, однак безпосереднє відношення до загибелі клітин через апоптоз мають ядерні мішені каспаз. Інактивація каспаз у результаті мутації генів або дії вірусних білків (наприклад, білка p35 або білка CgmA) запобігає розвитку апоптозу [7].

Отже, апоптоз уявляє собою складний комплекс генетично детермінованих реакції, порушення будь-якої ланки котрого здатне призвести до розвитку патологічного процесу, пов'язаного зі змінами спеціалізованої клітинної маси у той чи іншій бік.

За результатами нашого дослідження, при гіпер- і гіпотонічному типах вегето-судинної дистонії суттєвих змін ініціальних і ефекторних механізмів апоптозу II типу не спостерігається. Водночас є всі підстави стверджувати про певну патогенетичну роль порушень апоптозу при змішаному типі вегето-судинної дистонії, оскільки різке зростання вмісту в крові проапоптозних чинників p53, TNF- α і sTRAIL не тільки супроводжується значним збільшенням активності каспаз-1, -3 і -8, але й відбувається на тлі суттєвого підвищення плазмової концентрації sCD117 – фактора, який захищає стовбурові клітини від загибелі через апоптоз [2].

Отже, можна припустити, що при змішаному типі вегето-судинної дистонії на ендотеліальному рівні різко зростає інтенсивність як поділу клітин, так й їхнього апоптозу – процес, здатний призвести до неконтрольованого і незбалансованого виділення біологічного активних речовин ендотелію, які володіють потужним і функціонально антагоністичним впливом (наприклад, ендотеліні – ендотеліальний фактор релаксації) на тонус судин резистивного типу.

Звертає на себе увагу той факт, що при гіпертонічному типі вегето-судинної дистонії включення в комплексне лікування глутаргіну практично усуває встановлені зміни вмісту в плазмі крові чинників апоптозу II типу і активності каспаз-1, -3, -8, а

ербісол при гіпотонічному типі вегето-судинної дистонії не змінює нормального вмісту в крові білка p53, TNF- α і sTRAIL. Водночас використання обох препаратів при змішаному типі вегето-судинної дистонії суттєво знижує, але не нормалізує рівні у крові p53, TNF- α і sTRAIL та активність каспаз-1, -3, -8. Отже, можна припустити, що при гіпер- і гіпотонічному типах ушкодження механізмів апоптозу локалізовані на епігеномному рівні, тому вплив ендотеліопротекторів досить ефективно корегує їхнє порушення. При змішаному типі вегето-судинної дистонії, скоріше за все, мають місце як епігеномні зсуви, так і порушення генетичних механізмів, відповідальних за реалізацію апоптозу. Тому ербісол у поєднанні з глутаргіном лише знижують, хоча і суттєво, але не нормалізують відхилення плазмового вмісту p53, TNF- α і sTRAIL та активність каспаз-1, -3, -8. Проте цей аспекти проблеми, що вивчається, потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом вміст у плазмі крові білка p53 зменшується на 27%, рівень у крові sTRAIL зростає на 22%, sCD117 – на 44%, що супроводжується підвищенням активності каспази-1, однак активність каспаз-3 і -8, а також вміст у крові TNF- α не змінюється. Комплексне лікування з використанням глутаргіну не впливає на рівень у плазмі крові TNF- α і активність каспаз-1, -3, -8, нормалізує вміст у крові sTRAIL і sCD117, однак не змінює плазмову концентрацію білка p53, яка залишається на 35% меншою за контрольні показники.

2. При вегето-судинної дистонії за гіпотонічним типом концентрації в плазмі крові білка p53, TNF- α і sTRAIL та активність каспаз-1, -3, -8 відповідають контрольним величинам на тлі майже дворазового підвищення плазмового рівня sCD117. Застосування ербісолу в комплексі лікувальних засобів не змінює активність каспаз-1, -3, -8, не впливає на вміст у крові білка p53, TNF- α і sTRAIL та зменшує плазмовий рівень sCD117 до

контрольних величин.

3. Для змішаного типу вегето-судинної дистонії характерним є значне підвищення вмісту в крові чинників апоптозу II типу: рівень білка p53 зростає у 2,4 разу, TNF- α - в 1,9 разу, sTRAIL – у 2,3 разу, що супроводжується збільшенням активності каспази-1 у 4,1 разу, каспази-3 – у 3,3 разу, каспази-8 – у 3,8 разу та підвищенням плазмової концентрації sCD117 – у 3,5 разу. Використання в комплексному лікуванні ербісолу і глутаргіну нормалізує плазмову концентрацію TNF- α та зменшує вміст у крові білка p53 на 33% і sTRAIL – на 42%, який, тим не менш, залишається більшим за контроль відповідно на 58 і 36%. Поєднані ефекти глутаргіну і ербісолу у хворих даної групи характеризуються зниженням (але не нормалізацією) вмісту в крові sCD117 на 47% та більш ніж дворазовим зменшенням активності каспаз-1, -3 і -8.

Список літератури

1. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. Старение, стволовые пространства и иммунная система // *International J. Immunorehabilitation.* – 2003. – Т. 5, № 2. – С.134.
2. Кухарчук О.Л., Радченко В.В., Сирман В.М., Сагач В.Ф. Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на динаміку системного артеріального тиску у спонтанно гіпертензивних щурів // *Фізіологічний журнал.* – 2003. – Т. 49, № 4. – С.68-71.
3. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
4. Boldin M.P., Varfolomeev E.E., Pancer Z. et al. A novel protein that interacts with the death domain of Fas/APO1 contains a sequence motif related to the death domain // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P.7795-7798.
5. Kischkel F.C., Lawrence D.A., Chuntharapai A. et al. Apo2L/TRAIL-dependent

recruitment of endogenous FADD and caspase-8 to death receptors 4 and 5 // *Immunity*. – 2000. – Vol. 12. – P.611-620.

6. Reed J.C. Mechanisms of Apoptosis // *Amer. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 157. – P.1415-1430.

7. Salvesen G.S., Dixit V.M. Caspase activation: the induced-proximity model // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol. 96. – P.10964-10967.

8. Sprick M.R., Weigand M.A., Rieser E. et al. FADD/MORT1 and caspase-8 are recruited to TRAIL receptors 1 and 2 and are essential for apoptosis mediated by TRAIL receptor 2 // *Immunity*. – 2000. – Vol. 12. – P.599-609.

9. Stehlik C., de Martin R., Kumabashiri I. et al. Nuclear factor (NF)- κ B-regulated X-chromosome-linked iap gene expression protects endothelial cells from tumor necrosis factor-induced apoptosis // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 188. – P.211-216.

10. Stroka D., Badrichani A., Bach F., Ferran C. Overexpression of A1: an NF- κ B-inducible, anti-apoptotic Bcl gene that inhibits endothelial cell activation // *Blood*. – 1999. – Vol. 93. – P.3803-3810.

11. Yuan J. Transducing signals of life and death // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1997. – Vol. 9. – P.247-251.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЛУТАРГИНА И
ЭРБИСОЛА НА СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БЕЛКА P53, МАРКЕРОВ
АПОПТОЗА II ТИПА, АКТИВНОСТЬ КАСПАЗ И УРОВЕНЬ sCD117 У БОЛЬНЫХ
ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ

И.И.Кричун (Черновцы)

Установлено, что у больных вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу содержание в плазме крови белка p53 уменьшается на 27%, уровень в крови sTRAIL возрастает на 22%, sCD117 – на 44%, что сопровождается повышением активности каспазы-1, однако активность каспаз-3 и -8, а также содержание в крови TNF-а не изменяется. Комплексное лечение с использованием глутаргина не влияет на уровень в

плазме крови TNF-а и активность каспаз-1 -3, -8, нормализует содержание в крови sTRAIL и sCD117, однако не изменяет плазменную концентрацию белка p53, которая остается на 35% меньше контрольных показателей. При вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу концентрации в плазме крови белка p53, TNF-а, sTRAIL и активность каспаз-1 -3, -8 отвечают контрольным величинам на фоне почти двукратного повышения плазменного уровня sCD117. Применение эрбисола в комплексе лечебных средств не изменяет активность каспаз-1 -3, -8, не влияет на содержание в крови белка p53, TNF-а и sTRAIL и уменьшает плазменный уровень sCD117 к контрольным величинам. Для смешанного типа вегето-сосудистой дистонии характерным является значительное повышение содержания в крови факторов апоптоза II типа: уровень белка p53 растет в 2,4 раза, TNF-а – в 1,9 раза, sTRAIL – в 2,3 раза, что сопровождается увеличением активности каспазы-1 в 4,1 раза, каспазы-3 – в 3,3 раза, каспазы-8 – в 3,8 раза и повышением плазменной концентрации sCD117 – в 3,5 раза. Использование в комплексном лечении эрбисола и глутаргина нормализует плазменную концентрацию TNF-а и уменьшает содержание в крови белка p53 на 33% и sTRAIL – на 42%, которые, тем не менее, превышают контрольные значения соответственно на 58 и 36%. Объединенные эффекты глутаргина и эрбисола у больных данной группы характеризуются снижением (но не нормализацией) содержания в крови sCD117 на 47% и более чем двукратным уменьшением активности каспаз-1 -3 и -8.

THE EFFECT OF HOLIATRY, EMPLOING GLUTARGIN AND ERBISOL ON THE BLOOD
PLASMA CONTENT OF PROTEIN P53, APOPTOTIC MARCER OF TYPE II, THE
ACTIVITY OF CASPASES AND THE LEVEL OF sCD 117 IN PATIENTS WITH VEGETO-
VASCULAR DYSTONIA

I.I. Krychun(Chernivtsi)

At has been established that the blood content of protein P53 diminishes by 27%, the blood level of sTRAIL increases by 22%, sCD 117 by 44% in patients with vegeto-vascular dystonia of the hypertonic type that is accompanied by an increase of the activity of caspases-1 however the activity of caspases-3 and – 8 as well as the blood content of TNF-а do not change. Multimodality therapy, employing glutargin, does not influence on the level of the blood plasma TNF-а and the activity of caspases-1,-3,-8, normalizes the blood content of sTRAIL and sCD

117, however does not change the plasma concentration of protein P53 which remains lower by 35% than the control indices. With vegeto-vascular dystonia of the hypotonic type that concentration of blood plasma protein P53, TNF-a and sTRAIL and the activity of caspases-1,-3,-8 correspond to the control values against a background of an almost twofold increase of the plasma sCD 117 level. The use of erbisol in a complex of therapeutic agents does not change the activity of caspases-1,-3,-8 does not influence on the blood content of protein p53, TNF-a and sTRAIL and diminishes the plasma level of sCD 117 up to control values. A considerable elevation of the blood content of type II apoptotic factors is characteristic of the mixed type of vegeto-vascular dystonia: the level of protein p53 increases 2,4 times, TNF-a – 1,9 times, sTRAIL – 2,3 times that is accompanied by an increased activity of caspase-1 – 4,1 times, caspase-3 – 3,3 times, caspase-8 – 3,8 times and an increase of the plasma concentration of sCD 117 – 3,5 times. The use of erbisol and glutargin in multimodality therapy normalizes the plasma concentration of TNF-a and diminishes the blood content of protein P53 by 33% and sTRAIL – by 42% which, nevertheless remains higher than the control value by 58% and 36% respectively. The combined effects of glutargin and erbisol in patients of this group are characterized by a decrease (but not normalization) of the blood content of sCD 117 by 47% and a more than twofold decrease of the activity of caspases-1,-3 and -8.

Таблиця

Вплив комплексного лікування з використанням глутаргіну і ербісолу на вміст у плазмі крові p53, TNF- α , sTRAIL, sCD117 і активність каспаз-1, -3, -8 у хворих на вегето-судинну дистонію (ВСД) за гіпер-, гіпотонічним і змішаним типами ($x \pm Sx$)

Групи хворих	p53 од./мл	TNF- α пг/мл	sTRAIL пг/мл	Каспаза-1, од./мл	Каспаза-3, од./мл	Каспаза-8, од./мл	sCD117, нг/100 мкл
Контроль (практично здорові волонтери), n=15	26,64 \pm 2,64	35,97 \pm 3,68	390,80 \pm 16,39	0,049 \pm 0,004	0,080 \pm 0,007	0,102 \pm 0,008	2,35 \pm 0,32
Хворі на ВСД за гіпертонічним типом до лікування, n=18 <i>1 група</i>	19,36 \pm 1,70 p<0,05	44,07 \pm 3,47 p>0,1	476,90 \pm 30,56 p<0,05	0,077 \pm 0,007 p<0,01	0,098 \pm 0,009 p>0,1	0,139 \pm 0,016 p>0,06	3,38 \pm 0,33 p<0,05
Хворі на ВСД за гіпотонічним типом до лікування, n=12 <i>2 група</i>	31,75 \pm 4,47 p>0,3 p ₁₋₂ <0,01	41,23 \pm 4,84 p>0,3 p ₁₋₂ >0,6	382,80 \pm 37,28 p>0,8 p ₁₋₂ >0,06	0,041 \pm 0,003 p>0,1 p ₁₋₂ <0,001	0,063 \pm 0,005 p>0,07 p ₁₋₂ <0,01	0,087 \pm 0,005 p>0,1 p ₁₋₂ <0,02	4,48 \pm 0,36 p<0,001 p ₁₋₂ <0,05
Хворі на ВСД за змішаним типом до лікування, n=18 <i>3 група</i>	63,39 \pm 4,60 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	68,41 \pm 4,32 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	916,70 \pm 61,41 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	0,199 \pm 0,023 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	0,265 \pm 0,031 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	0,390 \pm 0,046 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	8,28 \pm 0,71 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Таблиця

Продовження ($\bar{x} \pm Sx$)

Групи хворих	p53 од./мл	TNF- α пг/мл	sTRAIL пг/мл	Каспаза-1, од./мл	Каспаза-3, од./мл	Каспаза-8, од./мл	sCD117, нг/100 мкл
Хворі на ВСД за гіпертонічним типом після лікування, n=9 4 група	17,29 \pm 2,05 p<0,05 p ₁₋₄ >0,4	39,94 \pm 4,22 p>0,4 p ₁₋₄ >0,4	424,00 \pm 41,07 p>0,3 p ₁₋₄ >0,3	0,062 \pm 0,006 p>0,07 p ₁₋₄ >0,1	0,096 \pm 0,007 p>0,1 p ₁₋₄ >0,8	0,116 \pm 0,014 p>0,3 p ₁₋₄ >0,3	2,93 \pm 0,38 p>0,2 p ₁₋₄ >0,4
Хворі на ВСД за гіпотонічним типом після лікування, n=5 5 група	37,90 \pm 6,99 p>0,07 p ₂₋₅ >0,4 p ₄₋₅ <0,01	36,88 \pm 7,49 p>0,9 p ₂₋₅ >0,6 p ₄₋₅ >0,7	441,60 \pm 28,36 p>0,1 p ₂₋₅ >0,3 p ₄₋₅ >0,7	0,044 \pm 0,004 p>0,5 p ₂₋₅ >0,5 p ₄₋₅ >0,06	0,069 \pm 0,009 p>0,4 p ₂₋₅ >0,5 p ₄₋₅ <0,05	0,090 \pm 0,006 p>0,4 p ₂₋₅ >0,7 p ₄₋₅ >0,2	2,85 \pm 0,35 p>0,4 p ₂₋₅ <0,02 p ₄₋₅ >0,8
Хворі на ВСД за змішаним типом після лікування, n=8 6 група	42,19 \pm 4,80 p<0,01 p ₃₋₆ <0,02 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ >0,6	46,99 \pm 5,19 p>0,09 p ₃₋₆ <0,01 p ₄₋₆ >0,3 p ₅₋₆ >0,2	531,60 \pm 51,49 p<0,01 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ >0,1 p ₅₋₆ >0,2	0,088 \pm 0,010 p<0,001 p ₃₋₆ <0,01 p ₄₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,01	0,119 \pm 0,010 p<0,01 p ₃₋₆ <0,01 p ₄₋₆ >0,07 p ₅₋₆ <0,01	0,181 \pm 0,023 p<0,001 p ₃₋₆ <0,01 p ₄₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,02	4,38 \pm 0,61 p<0,01 p ₃₋₆ <0,01 p ₄₋₆ >0,05 p ₅₋₆ >0,09

Примітки: p – ступень достовірності різниць показників відносно контролю; p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃, p₁₋₄, p₂₋₅, p₄₋₅, p₃₋₆, p₄₋₆, p₅₋₆ – ступень достовірності різниць показників у відповідних групах хворих; n – число спостережень.