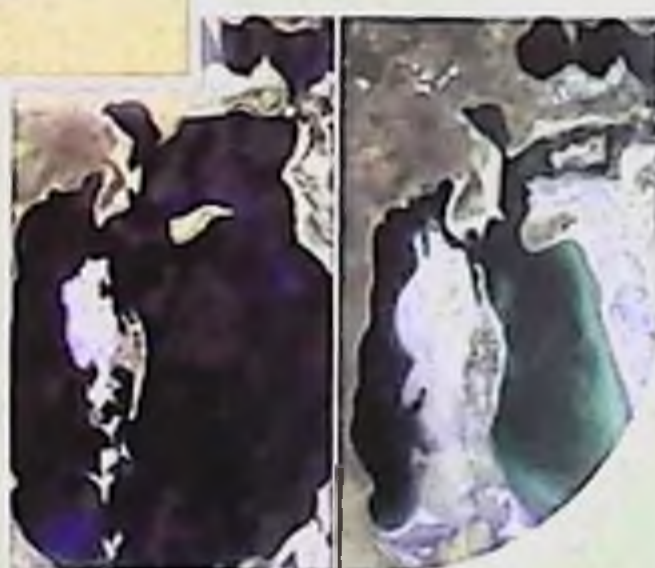


А.А. Хусинов, А.С. Мадаминов, С.С. Гурдиева

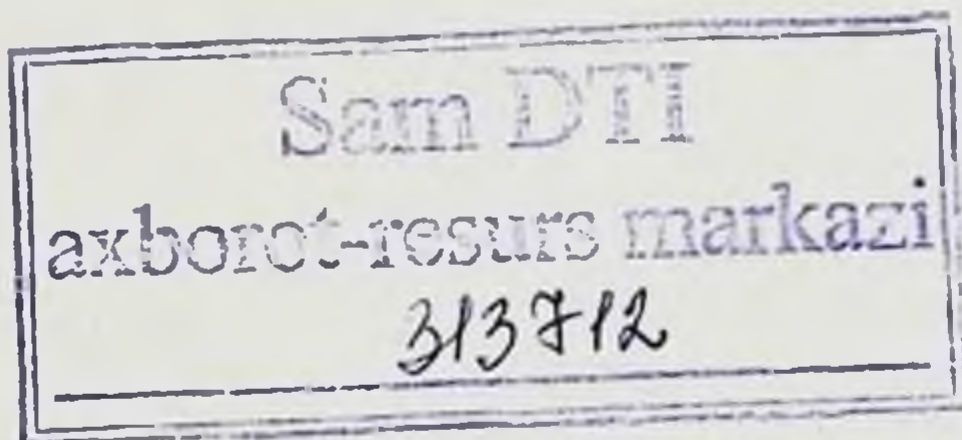
РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ АРАЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

А.А.ХУСИНОВ, А.С.МАДАМИНОВ, О.С.ТУРДИЕВА

РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ
ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
АРАЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ



Ташкент

«Янги аср авлоди»

2010

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

А.М.УБАЙДУЛЛАЕВ,

директор специализированного научно-практического
медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз,
академик АН РУз профессор.

С.А. АЛЛАЗОВ,

зав. курсом урологии Самаркандского медицинского института,
доктор медицинских наук профессор

Рекомендовано в печать Ученым Советом СамГосМИ

ISBN 978-9943-08-555-8

© А.А.Хусинов, А.С.Мадаминов, О.С.Турдиева. «Развитие и течение патологических процессов в условиях влияния экологических факторов Аральской катастрофы». «Янги аср авлоди». 2010 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Изучение патогенетических механизмов развития различных заболеваний в экологических условиях Аральской катастрофы имеет важное научно-практическое и социальное значение. Это связано не только с недостаточной изученностью течения патологических процессов у людей, проживающих в этом регионе. Выяснение патогенетических механизмов развития патологических процессов способствует выработке методов коррекции наблюдаемых нарушений в условиях воздействия на организм экологически вредных факторов, связанных с высыханием Аральского моря.

Анализ литературы показывает, что в настоящее время в регионе Приаралья отмечается неуклонный рост числа больных туберкулезом, хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы, почек, а также мочекаменной болезнью, анемией и т.д. (71, 81, 142, 195, 196). Увеличение числа урологических заболеваний в Приаралье, в частности в Хорезмском вилояте, было особо подчеркнуто Президентом нашей республики И.А. Каримовым во время его выступления по поводу открытия Янгибазарской Центральной районной больницы в Хорезме 22 сентября 2005 года. В связи с этим им был поставлен вопрос о создании в Ургенче филиала Республиканского Специализированного Урологического Центра, который вскоре был открыт по его инициативе и поддержке и начал функционировать с 2006 года.

Все это свидетельствует о необходимости всестороннего и более подробного изучения патогенетических механизмов развития и течения урологических заболеваний и болезней бронхолегочной системы, а также установления причин, способствующих тяжелому и осложненному их течению в Приаралье в экологических условиях Аральского кризиса.

Исходя из изложенного, начиная с 1995 года, мы и наши сотрудники, на базе Ургенчского филиала 1-Ташкентского медицинского института (ныне Ташкентская медицинская Академия), урологического отделения Хорезмского филиала Республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) и Самаркандского медицинского института, изучаем патогенетические механизмы развития и течения мочекаменной болезни, сочетающейся с пиелонефритом, а также неспецифических бронхолегочных заболеваний в условиях Аральской катастрофы. При этом основное внимание обращено на нарушения лейкоцитарно-клеточного звена

(ЛКЗ), как одного из мощнейших защитных механизмов – неспецифической резистентности организма (НСРО).

В соответствии с этим, настоящая монография состоит из двух частей. В первой ее части представлены итоги исследований ЛКЗ НСРО у больных МКБ и пиелонефритом, а во второй части – при неспецифических бронхолегочных заболеваниях как у здоровых людей, так и у больных, проживающих в регионе Приаралья.

В процессе проведения исследований нашим сотрудникам приходилось работать в лаборатории патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины (зав. лабораторией – чл.-корр. РАМН, проф. Е.А.Корнева, Санкт-Петербург) и консультироваться с ведущими специалистами по затронутым в монографии вопросам (акад. АН РУз, проф. А.М.Убайдуллаев, доктор медицинских наук, проф. С.А.Аллазов). В проведении работы нам помогли сотрудники кафедр и лаборатории Хорезмского филиала РНЦЭМП и Самаркандского медицинского института. Всем им мы выражаем свою искреннюю благодарность. Монография не лишена недостатков и упущений, и мы с большой благодарностью примем все замечания, направленные на улучшение содержания и качества настоящей монографии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НСРО	– неспецифическая резистентность организма
ЛКЗ НСРО	– лейкоцитарно-клеточное звено неспецифической резистентности организма
НГ	– нейтрофильный гранулоцит
МПЯЛ	– полиморфноядерный лейкоцит
ЛКБ	– лизосомальный катионный белок
МПО	– миелопероксидаза
H_2O_2	– эндогенная перекись водорода
СЦК	– среднецитохимический коэффициент
АГ	– аномальный гранулоцит
МКБ	– мочекаменная болезнь
ПУЛ	– преуролитиаз
УЛ	– уrolитиаз

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА
У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И
ПИЕЛОНЕФРИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ
ПРИАРАЛЬЯ**

ВВЕДЕНИЕ

Изучение состояния реактивности и резистентности организма у здоровых людей и больных с различными заболеваниями, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Приаралья, в настоящее время приобретает особое значение.

Анализ литературы показывает, что многие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения заболеваний почек, в частности, мочекаменной болезни (МКБ) и пиелонефрита, сейчас нельзя считать полностью изученными (10, 17, 50, 186), а работ, посвященных исследованию состояния неспецифической резистентности организма при МКБ и пиелонефрите в экологически неблагоприятных условиях Приаралья в доступной литературе мы не нашли.

Как известно, высыхание Аральского моря привело к глобальной экологической катастрофе, которая имеет континентальный характер. В результате прекращения притока речной воды в море происходило значительное снижение уровня воды. Об этом говорил недавно в своем выступлении Президент нашей Республики И.А.Каримов на встрече глав государств – Учредителей Международного фонда спасения Арала, состоявшейся 28 апреля 2009 года в городе Алматы. В результате Аральской катастрофы “только в дельте Амударьи площадь озер сократилась до 26 тысяч гектаров. Вокруг моря в радиусе сотен километров распространяются пыль и соль, расширяется зона засоленных земель. Площадь солончаков увеличилась с 85 тысяч до 273 тысяч гектаров. Заросли тростников и туган, напротив, сократились в 20 – 25 раз. Сокращение речного водотока приводит к проблемам в водообеспечении, а высыхание моря – к климатическим изменениям” (85).

В Каракалпакстане и Хорезмском вилояте даже в зимнее время продолжается засоление под воздействием сухих и холодных ветров. Количество

оседаемых на каждый гектар земли солей доходит до 500 кг. Сейчас на осушенных площадях дна Аральского моря накапливается от 13 до 231 млн. тонн солей в год.

С уменьшением водной поверхности климат изменялся в сторону усиления континентальности (78). Значительно изменился химический состав воды. Вода, употребляемая для питья, имеет повышенную жесткость, минерализация её повысилась в 3,4, а содержание хлоридов и сульфатов – в 5,2 раза. В воде постоянно обнаруживаются пестициды, фенолы, соли тяжелых металлов, хлор - и фосфорорганические соединения (1, 65, 97). Эти вещества могут вызывать хроническое отравление, подавлять активность микро- и макрофагов, клеточно-зависимый иммунитет. В результате этого, несомненно, снижается реактивность и резистентность организма, ослабляются его защитные механизмы, что способствует более частому возникновению и развитию многих патологических процессов и заболеваний, в том числе МКБ, пиелонефрита и бронхолегочных заболеваний.

В аспекте этих данных и, исходя из того, что состояние НСРО является важным фактором, определяющим устойчивость организма к болезнетворным воздействиям и экологическим факторам внешней среды, в первой части настоящей монографии, мы приводим данные об изменениях ЛКЗ, как главного составляющего НСРО, у больных МКБ, сочетавшейся с пиелонефритом, а во второй части – у больных бронхолегочными заболеваниями, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Приаралья, связанных с высыханием Аральского моря.

ГЛАВА I. КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЕЕ ФАКТОРАХ

1.1. Понятие о неспецифической резистентности организма

Резистентность организма (от лат. слово *resistio* – сопротивление, противодействие) – это устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов. Различают неспецифическую (НСРО) и специфическую резистентность. Под неспецифической резистентностью, обычно, понимают устойчивость организма к действию многих разнообразных по своей природе факторам внешней среды (экологические факторы, микроорганизмы и др.). Специфическая резистентность характеризует высокую устойчивость организма к определенным факторам и наблюдается, например, у людей, перенесших инфекционные заболевания (корь, оспа и др.) или у лиц, специально иммунизированных вакцинами.

Специфическая резистентность обеспечивает элиминацию из организма чужеродной генетической информации или ликвидирует последствия ее воздействия. В отличие от специфической, неспецифическая резистентность – это метасистема, состоящая из относительно самостоятельных субсистем. В их числе – механизмы, специально ориентированные на чужеродную генетическую информацию как на мишень: температура тела, напряжение кислорода, кислотность, биологические барьеры, фагоцитоз (123, 171).

Неспецифическая резистентность – потенциал организма, который контролируется его генотипом. Отличаясь весьма высокой чувствительностью, естественные защитные механизмы отвечают определенными сдвигами на малейшие изменения внешней среды. Неспецифическая устойчивость организма – одна из основных проблем медицины, поскольку сопротивление различным раздражителям является важнейшим общим свойством организма, от которого в конечном счете зависит состояние здоровья (123).

Степень резистентности организма к неблагоприятным воздействиям и уровень заболеваемости, как основной критерий здоровья, обусловлены состоянием иммунного реагирования, в частности фагоцитарной функцией нейтрофильного гранулоцита (НГ) (28, 44, 64, 73, 144, 149, 214, 239, 253,

280, 295). При угнетении специфических и особенно неспецифических механизмов иммунитета организм становится весьма уязвимым к различным инфекциям и отрицательным факторам окружающей среды (44, 237, 274).

В механизмах неспецифической резистентности большое значение придают макро- и микрофагам, а также эндокринным железам, в частности, глюкокортикоидным гормонам коры надпочечников. Имеют значение в неспецифической резистентности и биологические барьеры (кожа, слизистые оболочки и лимфатические узлы), физиологически активные вещества и АПУД – система организма (27, 229).

Особенно велика роль в неспецифической резистентности организма макро- и микрофагов. Роль макрофагов в неспецифической резистентности впервые установил И.И. Мечников. К макрофагам относятся адвентициальные клетки, гистиоциты, полибласты и др. клетки соединительной ткани. Макрофаги разделяются на фиксированные и свободные (230). К фиксированным макрофагам относятся купферовские клетки печени, макрофаги легких, селезенки, костного мозга и лимфатических узлов, микроглии нервной системы. К свободным макрофагам относятся моноциты и большие лимфоциты периферической крови. Все эти клетки участвуют в фагоцитозе и уничтожают крупные чужеродные частицы, обеспечивая неспецифическую защиту организма от поступающих в него инородных тел. Макрофаги синтезируют большое количество неспецифических факторов иммунитета: комплемент, лизоцим, интерферон, интерлейкины и др., являющиеся антибактериальными факторами (202, 207).

В последние десятилетия накопилось большое количество работ, свидетельствующих о ведущей роли в неспецифической резистентности организма макрофагов – сегментоядерных лейкоцитов (108, 119, 120, 153). Эти клетки считаются основными составляющими неспецифической резистентности организма, центральным её звеном и обладают мощным бактерицидным свойством.

Неспецифическая резистентность организма является отражением деятельности иммунофагоцитарной системы организма. В ответе организма на действие флогогенного фактора преимущественно участвуют НГ. Оно начинается с распознавания НГ бактерий и кончается их деструкцией в процессе фагоцитоза. Эффективность фагоцитоза влияет на течение и исход воспалительных заболеваний (121), поэтому инактивация и деструкция бактериального инфекта является важным механизмом поддержания неспецифической резистентности (43).

В нейтрофильных гранулоцитах существует два бактерицидных механизма – кислородзависимый и кислороднезависимый. Первый связан с функционированием миелопероксидазной (МПО) системы. Вторым полно-

стью определяется потенциалом антимикробных лизосомальных катионных белков (ЛКБ). Их действие на микроорганизмы и та роль, которую они играют в осуществлении функции НГ, является намного более эффективным (24, 108, 150, 268).

1.2. Факторы неспецифической резистентности организма

1.2.1. Нейтрофильный гранулоцит и его роль в НСРО

Еще с блестящих работ И.И. Мечникова центральным звеном системы неспецифической защиты организма считают осуществление фагоцитарной функции микро- и макрофагами. Первыми в очаге повреждение всегда появляются НГ, которые активно стимулируют появление там других клеток (моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов). Именно НГ во многом определяют возможность локализации возбудителя в месте его инвазии. В норме происходит чрезвычайно интенсивный процесс образования этих клеток – у человека за сутки на 1 кг массы тела возникает около 1 миллиарда НГ. Только 10% их циркулируют в кровеносном русле, причем около 70% из них прикреплены к эндотелию сосудов. Между НГ маргинального и циркулирующего пула поддерживается постоянное динамическое равновесие, а по своему строению и функциональным характеристикам клетки обоих пулов абсолютно идентичны (108, 150).

Специфические для НГ структуры появляются на стадии промиелоцитарной большой клетки во время развития нейтрофила. На этой стадии появляются первичные, азурофильные, пероксидазоположительные гранулы. Выявление миелопероксидазы – лучший ферментативный маркер первичных гранул. Продукцией гранул объясняются свойственные промиелоцитам черты клетки – производителя белка. Число первичных гранул растет по мере созревания промиелоцита и, наконец, в клетке появляются вторичные, специфические гранулы, что означает переход к следующей стадии – миелоциту. К концу стадии созревания миелоцита они становятся более многочисленными. Последние три стадии развития протекают без митоза и морфологически характеризуются усилением конденсации ядра и его делением на сегменты, уменьшением количества элементов эндоплазматической сети, комплекса Гольдже, рибосом, митохондрий (6, 108, 126, 148, 150, 153).

Очень важный аспект созревания нейтрофилов – это усиление способности к реагированию на специфические стимулы и образование рецепторов клеточной поверхности для связывания антител и комплемента.

Пребывание в крови представляет для нейтрофила лишь способ перемещения от места образования (костный мозг) к месту специфического функционирования (ткани, очаг воспаления). Однако первая реакция нейтрофила, связанная с осуществлением специфической функции, совершается еще в сосудистом русле. Это – повышение адгезивности, вследствие чего нейтрофил из циркулирующего становится маргинальным, т.е. прилипает к стенке сосуда. Затем он проникает через эндотелий и под действием дополнительной стимулирующей факторами, присутствующими в ткани, разворачивает весь комплекс своей функциональной активности: адгезию, хемотаксис, респираторный взрыв, поглощение, дегрануляцию, экстрацеллюлярную секрецию, антимикробное и цитотоксическое действие (107, 150).

Нейтрофил занимает одну из самых активных позиций в системе гуморально-клеточной кооперации крови и соединительной ткани. Это делает его универсальной мишенью, соответственно, индикатором многочисленных нарушений гомеостаза (118-120, 150). Зрелые нейтрофилы – высоко дифференцированные, неспособные к дальнейшей пролиферации, тканевые клеточные элементы, содержащие богатейший набор биологически активных веществ. При стимуляции НГ быстро проявляют свои потенциальные возможности, реализуемые клеткой без выраженной морфологической перестройки, свойственной лимфоцитам, макрофагам, фибробластам (24, 39, 154, 267). Обмениваясь в циркуляции каждые 4-6 часов они как бы «фотографируют» изменения, которые произошли в тканях и циркуляции в течение этого времени, являясь «зеркалом» гомеостаза.

Полагают, что в норме НГ находятся в циркуляции в неактивном состоянии (R=rest.); их потенциальные возможности удается выявить только на фоне стимуляционных или депрессивных воздействий. Наиболее яркие проявления реактивности – способность быстро перестраивать метаболизм клетки в ответ на воздействие (респираторный взрыв), адгезия к разным субстратам, агрегация, миграция и хемотаксис, интернализация корпускулярных частиц, фагоцитоз и эндоцитоз, секреторная дегрануляция и экзоцитоз, активация гуморальных каскадных систем организма. Свойства НГ проявляемые при взаимодействии с другими типами клеток: бактерицидность, цитотоксичность, цитостатичность, способность отщеплять клетки от монослойных клеточных культур и влиять на функциональную активность других клеточных элементов соединительной ткани (20, 56, 179, 183, 257, 277, 300, 308, 311).

Нейтрофильные гранулоциты определяют как «профессиональные» фагоциты, главное назначение которых заключается в том, что они совместно с эозинофилами и клетками моноцит-макрофагальной системы унич-

тожают проникшие в организм бактерии, грибки, паразиты (297). Этот процесс считают критическим элементом защиты организма хозяина от проникновения в него инфекционного и неинфекционного агентов; при нарушении функционирования этой клеточной системы организм погибает. Вторгшийся агент будет атакован НГ, фагоцитирован и изолирован во внутриклеточную вакуоль, где на него воздействуют разные антимикробные системы (24, 204, 205, 252, 253).

Миграция НГ в формирующийся очаг воспаления начинается уже через 2 час после повреждения ткани организма и заканчивается через 46-48 час. У мобилизованных из кровеносного русла нейтрофилов снижена локомоторная функция, но повышена фагоцитарная и метаболическая активность, полностью сохранен потенциал бактерицидных белков, так как их секреция отсутствует. Параллельно с активным накоплением НГ в очаге воспаления происходит их интенсивный распад. В период максимума миграции продолжительность существования нейтрофилов составляет всего 20-30 мин. Их гибель и распад – один из механизмов, обеспечивающих защиту организма. Вообще для НГ характерна чрезвычайно высокая скорость протекания процессов. При 100% эффективности фагоцитоза скорость захвата 2 частицы в секунду (108). На смену НГ приходят клетки мононуклеарной фагоцитарной системы, формируя на основе различных форм кооперации эффективный противoinфекционный барьер (6). Одной их форм кооперативного действия является усиление внутриклеточной бактерицидной активности макрофагов после поглощения ими продуктов распада гранулоцитов, получившее название резорбтивной клеточной резистентности (108, 153, 255, 278, 285).

Кооперация мононуклеарных и полиморфноядерных клеток ни у кого не вызывает сомнения. Лимфоциты и моноциты могут модифицировать реакцию и активность НГ, а нейтрофилы – существенно влиять на мононуклеары (179, 238, 244, 263, 268, 303, 308). В этом процессе существенную роль играют катионные белки (КБ) (32, 34, 177, 226).

1.3. Свойства и значение катионных белков, миелопероксидазы, эндогенной перекиси НГ

1.3.1. Катионные белки

Катионные белки (КБ), получившие свое название благодаря высокому заряду молекулы, обладают общим свойством – имеют широкий спектр бактерицидного действия (36, 43, 91, 109, 147, 150, 314, 305). Их еще назы-

вают антимикробными катионными белками. Многие из них обладают свойствами медиатора воспаления, фактора повышения проницаемости, стимулятора метаболических процессов. Они могут модулировать свертывание крови, фибринолиз, адгезию, хемотаксис клеток. Из гранул нейтрофилов выделен ряд КБ, каждый из которых обладает специфическими свойствами: дефенсины, миелопероксидаза, эластаза, катепсин G, лизоцим, фагоцитостимулирующий фактор (241-243, 249). Отдельные КБ способны взаимодействовать друг с другом, одновременно оказывая повреждающее действие на микроорганизмы, многократно усиливая свою бактерицидность (93, 110, 111, 153-163, 181).

Резорбтивная клеточная резистентность, таким образом, имеет глубокий биологический смысл, обеспечивая эстафетную передачу КБ в процессе развития воспаления и усиливая бактерицидный потенциал мононуклеарных фагоцитов. Оказывая столь существенное влияние на функциональную активность моноцитов (макрофагов), НГ неизбежно воздействуют на лимфоциты. Однако КБ НГ способны еще и непосредственно модулировать функциональную активность лимфоидных клеток. Присутствие малых доз КБ из гранул нейтрофилов усиливает иммунный ответ за счет подавления активности Т-супрессоров (289, 300, 312).

Кроме того, показано, что эластаза и катепсин G, выделенные из НГ, в физиологических концентрациях стимулируют пролиферацию лимфоцитов. Выраженное иммуносупрессивное действие оказывает миелопероксидаза; оно значительно усиливается при добавлении в среду перекиси водорода и галогена (обычно хлора). Следовательно, КБ в полной мере проявляет свои свойства только при наличии миелопероксидазной системы (89, 93, 108, 287). Выделенный из НГ лактоферрин ингибирует транскрипцию рибонуклеиновых кислот лимфоидных клеток (75, 146, 163). Особый интерес представляет еще одно свойство КБ, связанное с более полной сохранностью иммуногенных свойств убитых ими микроорганизмов. Например, использование миелопероксидазной системы для приготовления кандидозной вакцины позволило в 2 раза увеличить у кроликов титр антител. Анализ небольшого пока количества данных, тем не менее, позволяет признать факт участия НГ в непосредственной регуляции специфических реакций (108, 153).

К настоящему времени выделены и охарактеризованы по физико-химическим, антимикробным свойствам миелопероксидаза, лактоферрин и ферментные катионные белки нейтрофилов кролика, коровы и свиньи. Выдвинута гипотеза об общности происхождения и идентичности отдельных фракций катионных белков и ядерных гистонов НГ (75, 153, 181).

Установлено, что в НГ человека и лабораторных животных (кролик, морская свинка) преобладают специфические гранулы, лишенные кислых гидролаз, но содержащие бактерицидные белки (лизоцим, лактоферрин, неферментные КБ). Такие гранулы являются по существу «кладовыми» бактерицидных белков, используемых организмом для подавления активности фагоцитированных бактерий. Атипичными лизосомами являются и азурофильные гранулы. Кроме кислых гидролаза, в них содержатся МПО, лизоцим и неферментные катионные белки (204, 237, 246, 250, 261, 269). Наследственная недостаточность миелопероксидазной системы, лизоцима, лактоферрина резко снижает неспецифическую резистентность организма и вызывает хроническую гранулематозную болезнь. Это положение открывает неучтенные ранее возможности в исследовании механизмов фагоцитоза и неспецифической резистентности и позволяет по-новому подойти к дифференциальной диагностике некоторых форм патологии, связанных с генетическими дефектами бактерицидных систем гранулоцитов. Синтез антибактериальных белков и формирование из них секреторных гранул совпадает с ранним периодом дифференцировки клеток гранулоцитарного ряда. Азурофильные гранулы формируются на стадии превращения миелобласта в нейтрофильный промиелоцит. В канальцах эндоплазматической сети и внутренних цистернах комплекса Гольджи появляется секреторный материал, расходуемый на формирование азурофильных гранул. Процесс начинается с отпочкования от внутренних цистерн инициальных вакуолей, важнейшим свойством которых является их способность к агрегации и слиянию. В результате образуются «многоядерные» вакуоли. Они мигрируют из комплекса Гольджи в периферические отделы цитоплазмы, где после конденсации содержимого, превращаются в зрелые азурофильные гранулы, заполненные мелкозернистым материалом.

Прекращение образования азурофильных гранул совпадает с переходом клетки в стадию миелоцита. Характерная особенность последнего — наличие в цитоплазме не только азурофильных, но и специфических гранул. Специфические гранулы называются еще вторичными, а процесс их образования вторичным гранулогенезом. Ультраструктурные механизмы образования специфических гранул в ранние периоды постнатального развития такие же, как у взрослых животных (150, 257). Расходуемый на формирование специфических гранул секреторный материал накапливается в наружных цистернах комплекса Гольджи. Мелкие вакуоли отпочковываются от мембран наружных цистерн, сливаются, образуя более крупные, и, после конденсации содержимого, превращаются в зрелые специфические гранулы. На стадии метамиелоцита, палочкоядерного и сегментоядер-

ного нейтрофила клетки способны выделять зрелый секрет. Зрелому нейтрофилу свойственны три способа выделения лизосомоподобного секрета во внеклеточную среду: мерокриновый (эккриновый), апокриновый и голокриновый (153).

Мерокриновый тип секреции нейтрофилов – процесс экзоцитоза. При экзоцитозе выброс секрета наружу происходит в результате контактного лизиса, слияния мембран гранул с наружной мембраной клетки и выхода из гранул низкомолекулярных КБ. Целостность мембраны гранул сохраняется, однако экзоцитозу часто предшествуют цитохимические и ультраструктурные изменения в секреторных гранулах КБ, поэтому гранулы перестают давать положительную реакцию на КБ и в них появляются электронно-прозрачные полости и зоны. Секреторный материал, вышедший в цитоплазму, сохраняет связь с мембраной и содержимым гранул. Экзоцитоз бывает двух видов: дегрануляционный и недегрануляционный. При первом – гранулы мигрируют к наружной клеточной мембране, сливаются с ней и высвобождают остатки содержимого наружу: при втором – наблюдается внегранулярное расположение КБ в цитоплазме и их выход во внеклеточную среду путем диффузии через целостную мембрану клетки. Распад гранулоцитов с высвобождением целостных гранул близок к голокриновому типу секреции (91, 93). В плане механизма неспецифической противинфекционной резистентности – это реакция не самой погибающей клетки, а организма в целом, без ущерба для себя использующего недолговечные и легко восстанавливаемые клеточные элементы. Фагоцитоз начинается с экзоцитоза – выброса во внеклеточную среду бактерицидных и кислых гидролаз, участвующих в обезвреживании внеклеточно расположенных бактерий. Гранулы сливаются с мембраной еще не закрывшейся фагоцитарной вакуоли и образуют временно функционирующую экзоцитарную систему. Захваченные гранулоцитами микробные нити оказываются заключенными в фагоцитарные каналы, открывающиеся наружу. Образование сквозного фагоцитарного канала обеспечивает подавление активности фагоцитарного возбудителя и высвобождение бактерицидных факторов и ферментов во внеклеточную среду (240). Роль бактерицидных белков НГ в формировании нефагоцитарного типа резистентности до конца не выяснена. Высказано предположение о трех взаимосвязанных механизмах внеклеточного антимикробного действия гистонов и КБ в очаге воспаления: 1) прямое бактерицидное действие; 2) подготовка бактерий к фагоцитозу; 3) стимуляция фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов при их контакте с гистонами и КБ (153). Неферментные катионные белки, адсорбируясь на поверхности фагоцитированных бактерий, путем

электровалентного связывания аксионных комплексов бактериальной клетки нарушают структуру и функцию ее мембран и вызывают деструкцию клеточной стенки микроба (91, 305). КБ лишены ферментативной активности. В первые 15 - 30 мин. (обратимая фаза) из-за нарушения проницаемости мембран во внешнюю среду «вытекает» часть эндогенных компонентов микробной клетки. Вторая фаза (необратимая) длится 1-5 часов и связана с деструкцией клеточной стенки микробов (153), после чего бактерии утрачивают жизнеспособность и погибают. Резистентность к КБ у микроорганизмов не происходит, т.к. они содержатся только в лизосомах лейкоцитов. Положительную цитохимическую реакцию на КБ дают лизосомы нейтрофильных, базофильных и эозинофильных лейкоцитов крови и костного мозга. В НГ существует два бактерицидных механизма – кислородзависимый и -независимый. Первый связан с функционированием МПО-системы. Вторым – полностью определяется потенциалом антимикробных катионных белков. Их действие на микроорганизмы и та роль, которую они играют в осуществлении функций НГ, являются намного более эффективными (24, 108, 150, 258, 274, 287).

1.3.2. Миелопероксидаза

Миелопероксидаза – МПО (лейкоцитарная пероксидаза) локализуется в лизосомах азурофильных гранул лейкоцитов (32, 93, 131, 219, 287-300). Она составляет в человеческих лейкоцитах около 5% их вещества, относительная молекулярная масса – 122000. Бактерицидное действие МПО проявляется при наличии в среде галогенов и перекиси водорода (241). Все три компонента содержатся в фаголизосоме НГ, что при фагоцитозе вызывает мощной антибактериальной системе в НГ, эффект, который по своей силе значительно превышает эффект каждого составляющего компонента (220, 221). МПО способна лизировать бактерии, грибы, вирусы, но ее бактерицидное действие проявляется только в присутствии галогенов и эндогенной перекиси (258). К тому времени, когда в действие включаются компоненты азурофильных гранул, внутриклеточная рН падает до значения, необходимой для активации МПО: оптимальная рН – 4,0-5,5 (289).

Эта система способна нейтрализовать активность многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. Механизм ее бактерицидного действия состоит в галогенизировании белков бактерий.

Реакция протекает по следующей схеме (221, 274):



где $X \cdot$ - галогены ($J \cdot$, $Cl \cdot$, $Br \cdot$), А – белки бактерий.

Концентрация компонентов МПО – системы в нейтрофилах возрастает при фагоцитозе. Высокоактивные продукты МПО разрушают плазматические мембраны клеток и микроорганизмов, участвуют в межклеточном метаболизме, инактивируют растворимые медиаторы. Возможны два пути реагирования продуктов системы МПО с субстратом – галогенизация и оксигенация. Механизм галогенизации – замещение протонов или молекулярных групп субстрата на продукты системы МПО – H_2O_2 – галоген (170, 260, 262, 288). Наиболее активен в этой системе йод. Оксигенация системой МПО может выражаться в окислении SH-групп, переокислении липидов, окислении образованных при гидролизе пептидов, в реакциях окислительного дезаминирования, декарбоксилирования аминокислот с образованием альдегидов, гидроокислирования липидных и белковых компонентов цитоплазматической мембраны клеток и микроорганизмов (32, 168, 234, 235, 266, 270, 296, 299). Система МПО–НГ может быстро инактивировать полипептид С5а, хемоаттрактанты, A_1 – антитрипсин. Активные НГ могут выделять компоненты МПО – системы и лизировать микроорганизмы, опухолевые и неопухолевые клетки (280, 298). Имея в виду цитолитические свойства системы МПО – H_2O_2 – галоген, предполагают исключительно важную ее роль в борьбе организма с инфекциями и неопластическими процессами (24, 131, 146). Снижение концентрации любого из 3-х компонентов МПО–системы снижает ее бактерицидную активность. При дефекте ферментных систем, связанных с образованием в НГ перекиси водорода, резко снижается противинфекционная резистентность организма (118, 306).

1.3.3. Эндогенная перекись

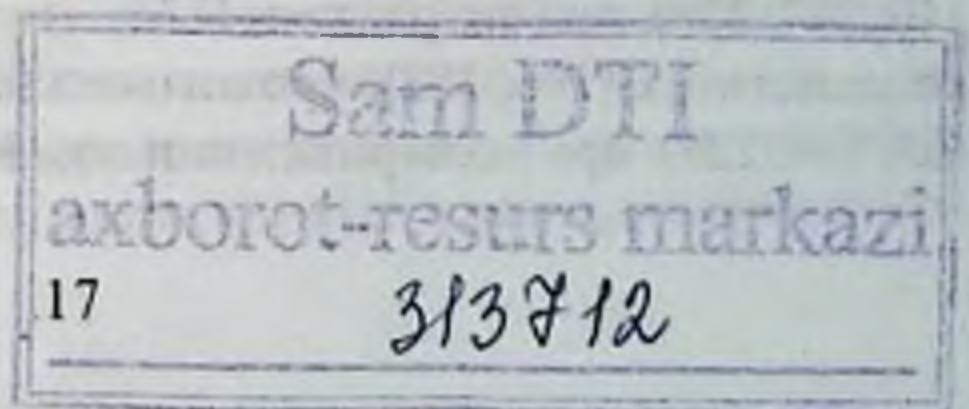
Усиление окислительного метаболизма ведет к образованию кислородных радикалов, которые вместе с эндогенной перекисью (H_2O_2), миелопероксидазой и галогенами составляют эффекторное звено кислородозависимого аппарата цитотоксичности. Перекись водорода давно известна как сильный бактерицидный и фунгицидный агент (119). Ее активность резко возрастает в комплексе с пероксидазой и галогенами за счет галогенизации клеточных стенок. Перекись водорода образуется в результате окисления глюкозо–6–фосфата через гексозофосфатный шунт. При фагоцитозе ее образование в нейтрофилах увеличивается в 2-4 раза по сравнению с нормой (153). Антимикробный потенциал складывается из суммы взаимодополняющих, нередко взаимокompенсирующих воздействий, которые обеспечивают максимальную эффективность бактерицид-

ных реакций. Повреждение отдельных звеньев ослабляет нейтрофил в защите от инфицирующих агентов. При совместном действии всех компонентов МПО, КБ и H_2O_2 наблюдается синергизм, а не простая суммация их антимикробных эффектов, ибо степень их усиления очень значительна (252, 269, 274). При нарушениях функционального состояния нейтрофилов изменяется взаимодействие этих клеток с клетками эндотелия сосудов. В результате не создается полноценно функционирующий пул тканевых нейтрофилов, что нарушает кооперативные взаимодействия нейтрофилов и макрофагов (24).

Важно отметить, что временная патология бактерицидной функции, которая нередко наблюдается в клинике, никогда не достигает уровня «врожденных пороков» нейтрофила. Дефекты НГ получают клиническое выражение лишь в тех случаях, когда бактерицидность снижена более, чем на 50%. В этом убеждают наблюдения за людьми, гетерозиготными по системному гранулематозу, которые, имея лишь половину нормальных нейтрофилов, не отличаются от здоровых по восприимчивости к инфекциям (118).

При редкой врожденной аномалии нейтрофилов (утрата способности специфических и азурофильных гранул к слиянию с фагоцитарной вакуолью), несмотря на нормальную фагоцитарную активность и наличие в гранулах бактерицидных белков, фагоцитоз остается незавершенным (39). Фагоцитарные вакуоли превращаются в «хранилища» жизнеспособных микробов (153). При этом у больных рецидивируют воспалительные процессы, вызванные условно патогенными бактериями. При нарушениях процесса гранулогенеза нейтрофилов, токсины бактерий действуют на процесс синтеза ЛКБ, либо на их упаковку в гранулы. В таких случаях в цитоплазме НГ обнаруживаются аутофагические вакуоли, содержащие кислые мукополисахариды мембраны. Утратившие КБ, они образуют так называемые аномальные гранулы (157). Недостаточность бактерицидных систем НГ снижает НСРО. НГ утрачивают способность к фагоцитозу, но их фагоцитарная активность, подвижность, способность накапливаться в очагах воспаления соответствуют норме (108, 153).

Значение этих данных состоит в том, что они открывают новые возможности в распознавании этиологических факторов хронических рецидивирующих, первично хронических воспалительных процессов и сепсиса у больных с нормальными физиологическими и иммунологическими процессами.



1.4. Изменения лейкоцитарной защитной системы при патологии

Катионные белки, миелопероксидаза и эндогенная перекись занимают ведущие места в реализации и координации неспецифических защитных реакций организма. Они обладают широким спектром антимикробного действия, свойствами медиатора воспаления, фактора проницаемости, стимулятора метаболических процессов неспецифических опсоинов при фагоцитозе, т.е. они биологически активные вещества, отобранные эволюцией в качестве молекулярного механизма барьерных функций организма (108, 109).

Экспериментальные исследования показали, что иммобилизация крыс в течение 4 часов снижает показатели КБ, но уже через 1 сутки они превышают исходный уровень, через 96 часов – они выше нормы, но в клетках костного мозга уровень КБ в НГ существенно ниже исходного уровня. Однократное стрессорное воздействие приводит к тому, что НГ циркулирующего пула становятся обладателями большого антимикробного потенциала (55), но их ближайший резерв в костном мозге ослаблен и функционально менее состоятелен. Такого характера изменения обнаружены у кроликов и у мышей (109). Снижение содержания КБ непосредственно после стрессорного воздействия зарегистрировано (208) при политравме у людей в постшоковом периоде, в результате действия длительного стресса с высокой физической и нервно-психической нагрузкой в условиях жаркого горно-пустынного климата, где изменения КБ носили волнообразный характер, последовательно снижаясь, затем приближаясь к фоновой, иногда даже отмечались сдвиги в положительную сторону, но при длительном стрессе наблюдался очередной спад КБ. В соответствии с фазами адаптации, стабилизации и дизадаптации стресса (149), развиваются хронический стресс и сдвиги в сфере неспецифической резистентности.

НГ крови принадлежит роль универсального инструмента ранней ответной реакции организма на любые воздействия инфекционной и неинфекционной природы. Исследованы кислородзависимые и -независимые компоненты КБ при ишемической болезни сердца (116), гипертрофической кардиомиопатии (200), термических ожогах, лейкозах (48, 130, 157), гнойно-септических заболеваниях (128, 145, 224), аппендиците (127), аллергическом воспалении (218), бронхолегочных заболеваниях (59, 77, 99-132, 140, 247, 256), при скарлатине (134), вирусных гепатитах (58, 60, 135, 226), холециститах (136, 182), урологических заболеваниях (200), дерматозах (68, 106, 229), при экспериментальном Ку-риккетсиозе (98).

Неспецифическая резистентность организма является отражением деятельности иммунофагоцитарной системы организма. В ответе организма на действие флогогенного (воспалительного) фактора преимущественно участвуют НГ; он начинается с распознавания возбудителя, кончается их деструкцией в процессе фагоцитоза.

Нейтрофилы, обладая многочисленными функциональными потенциями, составляют наряду с макрофагами ядро фагоцитарной системы, которая определяет развитие острого и хронического воспаления. Выявлены связи между фагоцитарной активностью ПМЯЛ, уровнем активности их ферментативных систем и особенностями течения бронхолегочного воспаления (156). Функциональная недостаточность ПМЯЛ приводит к прогрессированию воспалительного процесса и размножению в организме не только условно-патогенной флоры, но и сапрофитов.

Эффективность фагоцитоза влияет на течение и исход воспалительных заболеваний, поэтому инактивация и деструкция бактериального инфекта является механизмом поддержания неспецифической резистентности (43, 145, 180). За завершенность фагоцитоза, т.е. полную гибель и деструкцию фагоцитированных микроорганизмов, отвечает интралейкоцитарная микробоцидная система. В начальной фазе гнойно-септических заболеваний (остеомиелит, абсцесс, флегмона, деструкция легких) снижается содержание КБ в НГ крови. Обнаружена отчетливая параллель между динамикой клинической картины и уровнем КБ в НГ. При выздоровлении их содержание приближается к норме, однако при осложненных формах не достигает ее. Структурные изменения НГ в виде патологической зернистости коррелируют с тяжестью заболевания. Врожденный или приобретенный их дефицит вызывает тяжелые гнойно-септические состояния. У погибших от сепсиса больных отмечено чрезмерное повреждение нейтрофилов антигенами бактерий.

У больных холециститом значительное угнетение содержания КБ, МПО установлено при флегмонозной и гангренозной формах. В послеоперационном периоде параллельно положительной клинической динамике заболевания активизировались внутриклеточные компоненты нейтрофилов, повысилось содержание КБ и МПО (136, 182).

При простых и флегмонозных формах аппендицита существенных различий в содержании КБ не имелось (58), хотя отмечена тенденция к снижению при ограниченном перитоните и других осложнениях аппендицита.

Противовирусное действие КБ и их изменения изучено (58, 60, 135) у больных острыми и хроническими формами гепатита В: при острых формах достоверно снижалась концентрация КБ в НГ в разгаре заболевания,

а в периоде реконвалесценции она постепенно увеличивалась. До выписки из стационара концентрация КБ коррелировала с тяжестью заболевания. Следует отметить, что у больных с интеркуррентной патологией (сахарный диабет, туберкулез, раковый процесс), заболевших затяжным вирусным гепатитом или хроническими формами гепатита, отмечено снижение уровня КБ в нейтрофилах во все периоды болезни и в период ремиссии.

Таким образом, КБ НГ участвуют и в формировании противовирусного иммунитета у больных; по их уровню можно судить о состоянии НСРО и тяжести патологического процесса, прогнозировать формирование затяжной или хронической формы болезни.

Функциональная недостаточность нейтрофилов выявлена и при грибковых заболеваниях, истинной экземе, экссудативном микозе, роже (68, 229).

Заслуживает внимания участие НГ и их КБ в реакциях адаптации восстановления, особенно при адаптации организма больных ишемической болезнью сердца – ИБС (116). Показано, что СЦК КБ в НГ у здоровых нетренированных людей в состоянии покоя был на 31% выше, чем у больных ИБС, и у них преобладали среднеактивные клетки (77%). В то время у больных ИБС оказывалось больше высокоактивных НГ, т.е. содержащих больше КБ, чем у здоровых. Это позволило обнаружить повышенную «напряженность» НГ у больных ИБС, вероятно, компенсирующую дефицит КБ. У больных ИБС с ухудшением метаболических процессов в миокарде и показателей ЭКГ реакции на физическую нагрузку (в виде увеличения ЛКБ) практически не было, что указывает на невозможность реагирования клеток из-за их «истощения».

Следовательно, изменение содержания КБ НГ при физической нагрузке отражает адаптивную способность больных ИБС, и может служить для прогностической оценки ее клинического течения.

У здоровых нетренированных людей в состоянии покоя уровень КБ достоверно ниже, чем у спортсменов, но выше, чем у больных гипертрофической кардиомиопатией (213). Анализ показателей КБ в динамике дозированной нагрузки показывает высокую положительную их корреляцию со степенью гипертрофии межжелудочковой перегородки, наличием рубцовых изменений по данным ЭКГ, с повышением коэффициента расходования резервов миокарда, свидетельствующем о низкой экономичности работы сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, содержание КБ, МПО, H_2O_2 в НГ крови изменяется при различных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы. Однако эти изменения мало изучены у больных МКБ и пиелонефритом, а

также бронхолегочными заболеваниями при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов, связанных с высыханием Аральского моря и течением этих заболеваний на этом фоне.

1.5. Экологические факторы внешней среды и изменение неспецифической резистентности организма

В настоящее время общепризнано существование довольно тесной и прямой связи между состоянием окружающей среды и здоровьем людей (72, 73).

Вредные факторы имеют тропность к иммунной системе. Дисфункция способствует развитию самых разнообразных хронических процессов и, как следствие этого, увеличению в структуре заболеваемости доли хронического воспаления бронхолегочного аппарата, онкозаболеваний, аутоиммунных и аллергических поражений, анемии и др. (2, 48, 63, 73, 104, 153, 177, 207, 215, 218).

Предрасположение к различным воспалительным поражениям и особенности их клинического течения во многом связаны с иммунной системой (215). В связи с этим становится очевидным важное значение изучения особенностей иммунологического состояния организма в экологически неблагоприятных зонах Приаралья, так как вредное влияние окружающей среды является одним из ведущих факторов в возникновении урологических и бронхолегочных заболеваний (143, 207, 264, 308).

ГЛАВА 2. ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ПИЕЛОНЕФРИТА

2.1. Мочекаменная болезнь: определение, уровень заболеваемости, краткие данные о причинах и механизмах развития мочекаменной болезни и пиелонефрита

Мочекаменная болезнь (МКБ) или уролитиаз (УЛ) – хроническое заболевание, характеризующееся нарушением обменных процессов в организме, изменениями в почках и мочевых путях с образованием в них мочевых камней (10, 186).

«Каменная болезнь» известна с глубокой древности. Камни мочевого пузыря и почек обнаружены в мумиях, захороненных 3500 – 4000 лет до нашей эры. Абу али Ибн Сино (5) в своем знаменитом трактате «Канон врачебной науки» (1012 - 1024) довольно подробно описывает почечнокаменную болезнь и отмечает, что камни почек чаще встречаются у взрослых, а камни мочевого пузыря у детей. Он предложил ряд лекарственных веществ для дробления камней, довольно подробно описывает механизмы камнеобразования. Лишь в XVII веке опубликованы данные о строении камней и кристаллов мочевых солей.

В настоящее время уровень заболеваемости МКБ в мире достаточно высок и составляет в разных регионах от 1,3 до 4% (76, 137, 187, 276). На аутопсии погибших от различных неврологических заболеваний камни мочевых органов обнаруживаются в 0,7% случаев (185).

В Туркмении, которая является эндемическим очагом нефролитиаза, интенсивный показатель заболеваемости составляет $23,6 \pm 0,1$ на 100 000 населения (184), в Киргизии нефролитиаз выявляется у 3,9% жителей республики (114). Эта болезнь широко распространена также в Казахстане, особенно в его Мангистауской области (203), Азербайджане (33), Таджикистане (15), в Калмыкии (131). Эндемические очаги МКБ встречаются и в России (47, 51). В Белоруссии около 40% госпитализаций в урологические отделения приходится на МКБ (50). Заболеваемость нефролитиазом в последние два десятилетия имеет тенденцию к росту (57, 105).

В Узбекистане, как и в других странах мира, МКБ занимает одно из ведущих мест среди урологических заболеваний. Заболеваемость УЛ в нашей стране в среднем составляет 45 ‰ (16, 165, 228) и этот показатель продолжает расти.

Данные литературы о распределении больных МКБ по полу противоречивы. Многие авторы считают, что мужчины и женщины заболевают МКБ

одинаково часто (31, 55, 93, 96). Об этом свидетельствуют также и данные патологоанатомических вскрытий, где МКБ обнаружен в 53,2% случаев у женщин и в 46,8%, – у мужчин (122).

По данным Р. Б. Нуруллаева (143) в регионе Приаралья, в частности, в Хорезмском вилояте, мочекаменная болезнь выявляется среди мужчин в 69,5%, женщин – 30,5 % случаев. Однако в последние годы ряд авторов высказывают мнение о том, что МКБ чаще встречается у женщин, чем у мужчин (63, 128, 141).

В вопросах этиологии и патогенеза МКБ традиционно существует мнение о том, что образование (генез) камней в мочевом тракте обусловлено двумя видами процессов (41, 88, 186): 1) *формальный генез* – механизмы, непосредственно вызывающие образование камней, 2) *каузальный генез* (causa – в переводе «причина») – включает факторы экзогенного и эндогенного происхождения, приводящие в действие формальногенетические механизмы. Формальный генез в свою очередь состоит из двух теорий: 1) теория кристаллизационная; 2) теория матрицы.

По современным представлениям в каузальном генезе нефролитиаза большое значение имеют тубулопатии, которые представляют собой нарушения обменных процессов в проксимальных и дистальных отделах канальцев (10). Наиболее распространенными из тубулопатий являются оксалатурия, цистинурия, аминоацидурия, галактоземия, фруктоземия. При тубулопатиях в почке скапливаются вещества, которые идут на построение камня (10).

Образованию камня на фоне тубулопатии способствуют многочисленные факторы, которые подразделяются на экзогенные и эндогенные (63, 186).

К экзогенным факторам относятся климатические и геохимические условия, а также особенности питания (31, 38, 184). Климатические условия (температура и влажность воздуха, состав питьевой воды и насыщенность ее минеральными солями) влияют на образование камня из-за ограничения потребления воды, но особенно из-за усиления потоотделения и обезвоживания организма, что повышает концентрацию солей в моче и способствует их кристаллизации. Определенное значение в конкрементогенезе имеет и характер питания, так как растительная и молочная пища способствует ощелачиванию, а мясная – ее окислению. Среди причин камнеобразования следует назвать и недостаток в пище витаминов А и С, а также избыток витамина D (10, 186).

К эндогенным факторам камнеобразования относятся: нарушение оттока мочи из почки, замедление почечного кровотока, воспалительный процесс в почке и др. (53).

Имеются факторы, предрасполагающие к возникновению почечнокаменной болезни. К ним относятся: 1) врожденные пороки развития, создающие стаз мочи; 2) обтурация мочевых путей (например, сужение прилоханочного отдела мочеточника); 3) нейрогенные дискинезии мочевых путей; 4) воспалительные и паразитарные заболевания мочевых путей, главным образом хронический пиелонефрит; 5) инородные тела; 6) травмы почки (92). Способствуют камнеобразованию в почках и болезни, требующие продолжительного покоя тела, например, переломы позвоночника и конечностей, болезни нервной системы и др. Особое место среди эндогенных факторов, способствующих развитию нефролитиаза, занимает гиперфункция околощитовидных желез – гиперпаратиреозидизм (186).

По данным литературы высокий риск образования камней характерен для следующих групп: пациенты с почечными камнями из мочевой кислоты; пациенты с подагрой; дети; пациенты, имеющие семейный анамнез МКБ; пациенты с хронической диареей (мальабсорбцией); пациенты с остеохондрозом; пациенты с патологическими переломами; пациенты с нефрокальцинозом; пациенты с цистиновыми камнями; пациенты со струвитными камнями (50).

Формальный генез нефролитиаза довольно сложен и, можно сказать, до конца полностью не выяснен. Как указывалось выше, одной из теорий, объясняющей механизм камнеобразования является теория матрицы – белкового каркаса камня, на котором впоследствии откладываются соли (10).

Белковые матрицы обычно образуются на слизистой сосочков и интеркапиллярно (160, 186), их основу составляет мукопротеиды, полисахариды, возникающие вследствие дистрофии и некролиза клеток почечного эпителия при воспалительном процессе (разрядка наша). Участки скопления мукопротеидов и полисахаридов абсорбируют на себе коллоиды и кристаллоиды мочи, на которые оседают различные соли, входящие в состав конкремента.

Суть кристаллизационной теории конкрементогенеза заключается в том, что моча в норме является сложным раствором, состоящим из коллоидных веществ и кристаллоидов, т.е. растворенных минеральных солей. Коллоиды удерживают их в моче здорового человека в растворенном состоянии. При нарушении количественных и качественных соотношений между коллоидами и кристаллоидами создаются условия для образования конкрементов (186).

Стабилизирующее влияние на равновесие коллоидов и кристаллоидов мочи оказывают многие факторы, одним из которых является магний. Низкая заболеваемость МКБ населения пустыни Туркмении, живущего в бассейне реки

Мургап, объясняется большим содержанием в воде реки Мургап магния, оказывающего стабилизирующее влияние на равновесие коллоидов и кристаллоидов мочи и тем самым препятствующего камнеобразованию. В то же время, среди людей, живущих в бассейне Каракумского канала и пользующихся для питья его водой, данная патология встречается часто (186).

Влияет на равновесие коллоидов и кристаллоидов мочи и перенасыщение мочи. Перенасыщение мочи различными видами ионов в конечном счете приводит к их преципитации в виде кристаллоидов и последующему росту кристаллов, результатом чего является образование камня. Кроме перенасыщения мочи в конкрементогенезе, играет значение и рН мочи, который значительно влияет на растворимость мочевой кислоты, фосфата кальция и солей трипельфосфата. При кислых значениях рН мочи (5,6-6,0) мочевая кислота находится в растворе в основном в недиссоциированной форме. Недиссоциированная мочевая кислота в достаточной степени нерастворима и легко преципитирует из раствора.

Кристаллизации способствуют также стаз мочи, ингибиторы перенасыщения мочи: цитраты, гиппуровая кислота, ионы цинка, марганца, кобальта, магний, гликозаминогликаны, мочевины и рН мочи (50, 186). В присутствии ингибиторов способность мочи удерживать кристаллоиды в растворенном состоянии выше. Наряду с ингибиторами имеются и активаторы кристаллизации и роста кристаллов, к которым, в частности, относится урат натрия. Имеются данные и о том, что добавление натрия к метастабильному раствору оксалата кальция приводит к нуклеации и росту кристаллов. Другим активатором образования камней является инфекция мочевого тракта (разрядка наша). В конкрементогенезе, кроме указанных факторов, определенную роль играет также и изменения наследственности, конституция организма, генетические нарушения.

Таким образом, на развитие мочекаменной болезни оказывает влияние множество факторов, среди которых, прежде всего, следует назвать метаболические нарушения в виде тубулопатии, а также морфологические изменения эпителия канальцевого аппарата почек в виде дистрофии и некробиоза, связанные с инфекционным началом, т.е. воспалительным процессом (10), а также перенасыщение мочи различными солями. Следует отметить и то обстоятельство, что полиэтиологическая природа МКБ и обилие факторов каузального генеза (преренальные, ренальные и постренальные) приводят к сравнительно однородным физико-химическим нарушениям коллоидно-кристаллоидного равновесия мочи, результатом чего является камнеобразование, более подробно представленное в схеме

А.А.Гресь и соавт.(50) (рис. 2.1.1). В тоже время анализ литературных данных свидетельствует о том, что влияние экологических факторов, в частности, экологической катастрофы, связанной с высыханием Аральского моря, которая привела к огромному засолению почвы и воды и снижению НСРО, на развитие мочекаменной болезни не изучено.

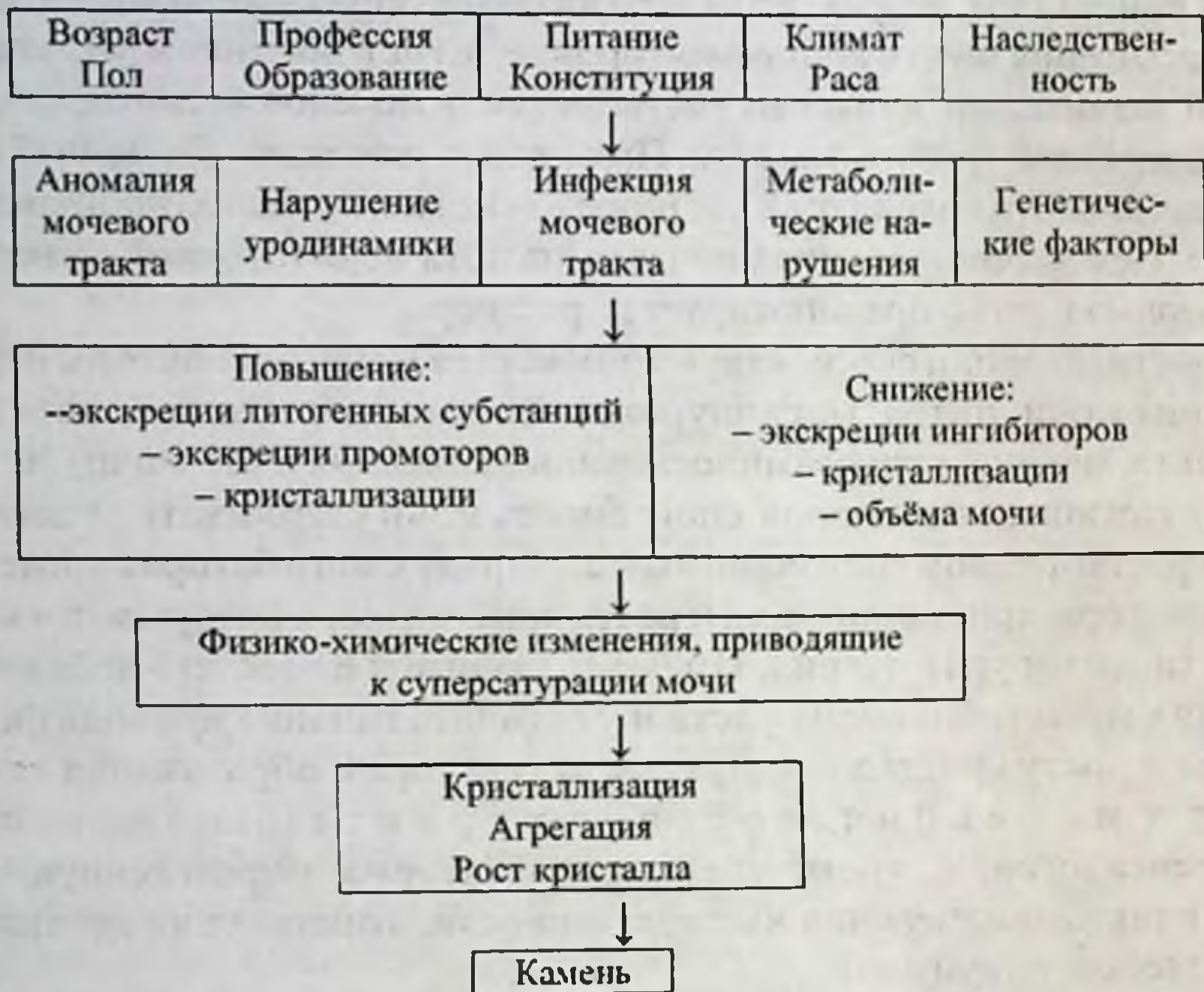


Рис 2.1.1. Факторы, влияющие на камнеобразование и механизм кон-крементогенеза (по А.А. Гресь и соавт., 2004)

2.2. Локализация камней и их состав при МКБ

При почечнокаменной болезни камни различают по их локализации в органах мочевой системы: камни чашечек, камни почечной лоханки, камни мочеточников, камни мочевого пузыря, камни мочеиспускательного канала (10). Камни локализуются несколько чаще в правой почке, чем в левой, чаще в лоханке, чем в чашечках или одновременно в лоханке и чашечках. В лоханке камни выявляются в 40-50%, мочеточниках – 28-30%, чашечках – 8-15%, мочевом пузыре – 8-12%, а в уретре – в 1% случаев (10). Однако эти данные могут меняться в зависимости от возраста больных, климатогеографической зоны и других причин.

Камни почек могут быть одно- и двухсторонними, одиночными и множественными. В особую группу выделены коралловидные камни почек (коралловидный нефролитиаз), форма которых соответствует конфигурации чашечно-лоханочной системы.

По классификации Европейского общества урологов (257) все камни по механизму образования разделяются на две категории: 1. Некальцевые камни, к которым относятся 3 вида камней: инфекционные камни (INF), мочекислые камни (UR) и цистиновые камни (CY). 2. Кальцевые камни, к которым относятся 6 видов камней: первично образованные камни без резидуальных камней или фрагментов (So); первично образованные камни с резидуальными камнями или фрагментами (Sges); рецидивно образованные камни со средней степенью клинических проявлений с отсутствием резидуальных камней или фрагментов (Rmo); рецидивно образованные камни со средней степенью клинических проявлений с или без резидуальных камней или фрагментов (Rm – ges); рецидивно образованные камни с тяжелой степенью клинических проявлений с наличием или отсутствием резидуальных камней или фрагментов (Rs); образованные камни у больных со специфическими факторами риска независимо от категории камнеобразования (Risk).

По химическому составу камни бывают оксалатные – до 40% случаев, фосфатные – в 27-30%, уратные – в 12-15%, карбонатные – 1-4%, цистиновые и белковые – до 1%, смешанного состава в 20 – 30% случаев (100, 199, 223). Различают также и холестериновые камни. Соотношение камней различного химического состава у больных также неодинаково: оно зависит от климатогеографической зоны, условий окружающей среды, содержания солей в питьевой воде и пищевых продуктах, характера питания и возраста. В пожилом возрасте чаще выявляются уратные и фосфатные камни, а в молодом возрасте – оксалатные.

Все камни мочевых путей, как отмечалось выше, обладают двумя основными компонентами: кристаллами и матриксом. J. Freitag, K. Hruska (1987) приводят следующие обобщенные литературные данные о частоте выявления различных форм кристаллов в камнях почек: кальциевые камни наблюдаются в 70-80%, в том числе камни, состоящих из оксалата кальция + фосфата кальция – 85-90%, из одного фосфата кальция – 3-10%, оксалата или фосфата кальция + мочевой кислоты – 5% случаев; мочекислые камни выявляются в 5-10%; цистиновые – 1-3%; струвитные – 5-15% случаев.

Наличие трипельфосфатных (фосфаты магния, аммония и кальция) камней свидетельствует о роли в камнеобразовании инфекции мочевых путей, так как микроорганизмы расщепляют мочевины до аммонийных солей.

По биохимическому составу матрикс камней в основном представлен низкомолекулярным протенном (30 000 – 40 000), обозначаемый как вещество матрикса А. Источником белкового субстрата матрикса может быть как плазма, так и непосредственно ткань почки при хронических пиелонефритах (18).

Оксалатные камни образуются из кальциевых солей щавелевой кислоты, они имеют шиповатую поверхность из-за повреждения своими шипами слизистой оболочки мочевых путей, чаще всего окрашены кровавым пигментом в темно-коричневый или черный цвет. Конкременты эти обычно округлой и округло-удлиненной формы, плотной консистенции. Фосфатные камни содержат кальциевые соли фосфорной кислоты, образуются в щелочной среде, быстро растут, имеют сероватый или белый цвет. Консистенция неплотная и даже рыхлая. Уратные камни состоят из мочевой кислоты или ее солей – натриевой и аммония, также округлой формы, имеют гладкую или мелкоочечную поверхность и желто-коричневый цвет, относительно плотные. Карбонатные камни – это конкременты из углекислого кальция и углекислой магнезии, сравнительно мягкой консистенции, белого цвета. Цистиновые камни состоят из сернистых соединений аминокислоты, имеют округлую форму желто-белого цвета или светло-коричневого цвета, мягкой консистенции. Они образуются в результате цистинурии, связанной с нарушением обмена и реабсорбции аминокислот: цистина, аргинина, орнитина и лизина. Чаще цистинурия бессимптомна. Холестериновые камни очень редки, темного цвета, мягкой консистенции и очень легкие. Также редко встречаются цистиновые, карбонатные и белковые камни.

Более точный химический состав камня позволяет выявить в них содержание 20-25 элементов, процентный состав которых может колебаться от

следов до 7,2% (40). В большинстве камней находят кальций, фосфор, марганец, алюминий, медь, цинк, кремний и другие элементы.

2.3. Мочекаменная болезнь и воспалительные заболевания почек

Как известно, к воспалительным заболеваниям почек относятся гломерулонефрит и пиелонефрит. Мочекаменная болезнь почек чаще всего сочетается с пиелонефритом.

Пиелонефрит представляет собой воспалительное заболевание, главным образом, интерстициальной ткани (почечной лоханки и чашечки), с одновременным поражением почечной паренхимы. Инфекции обычно проникают в почки гематогенным или лимфогенным путем и по стенке мочеточника при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса (17). У больных МКБ пиелонефрит может быть острым и хроническим, первичным и вторичным. Первичный пиелонефрит предшествует развитию мочекаменной болезни, а вторичный – присоединяется к существующей МКБ, являясь осложнением этой болезни. Таким образом, первичный пиелонефрит может стать первопричиной МКБ, а вторичный, калькулезный, – её следствием. В тоже время калькулезный пиелонефрит является мощным патогенетическим условием для рецидива почечнокаменной болезни (186).

При пиелонефрите нарушаются микроциркуляция, лимфоотток из почки и уродинамика. Большинство микроорганизмов, вызывающих пиелонефрит (кишечная палочка, протей, синегнойная палочка, стафилококк, энтерококк и др.), разлагает мочевины мочи и образующийся при этом аммиак ощелачивает мочу. За счет продуктов воспаления (уротелий, эритроциты, лейкоциты, слизь и др.) накапливаются гидрофобные коллоиды, повышается вязкость мочи. В щелочной среде фосфаты легко выпадают в осадок, возникает возможность развития фосфатурии и в дальнейшем фосфатных мочевого камней (100).

2.4. Изучение неспецифической резистентности при МКБ и пиелонефрите

В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению аутоиммунных сдвигов и факторов неспецифического иммунитета у больных мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом. Так, в работе отдельных авторов исследованы аутоиммунные сдвиги у 22 больных калькулезным пиелонефритом в стадии обострения и выявлены высокие титры

противопочечных аутоантител (189). Считают, что гиперпродукция противопочечных аутоантител способствует поддержанию хронического воспалительного процесса и, возможно, рецидивированию камнеобразования. Кроме этого, изучение состояния некоторых показателей иммунитета и активности факторов неспецифического иммунитета (бактерицидная активность крови, фагоцитарная реакция периферической крови, белки сыворотки крови и аутофлора кожи) у 31 больного с крупными камнями почек показало снижение у них напряженности естественного иммунитета (95).

В то же время анализ публикаций показывает, что экологически неблагоприятные факторы влияют на неспецифическую резистентность организма. Однако этот вопрос у здоровых людей и больных с различными заболеваниями, проживающих в зоне Аральского кризиса, изучен недостаточно. В частности, в доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению ЛКЗ НСРО при МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита а также МКБ, осложненной хроническим пиелонефритом. Кроме этого, не изучены при МКБ такие вопросы как изменения ЛКЗ НСРО до и после оперативного удаления камней из мочевого тракта, а также изменения факторов неспецифической резистентности в зависимости от характера локализации конкремента в мочевом тракте. Недостаточно изучен состав камней и возможная роль миелопероксидазы, как белка, в процессах нуклеации конкремента.

ГЛАВА 3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Материалы исследования

Исследование факторов неспецифической резистентности при МКБ и пиелонефрите проводилось в отделении урологии Хорезмского филиала Республиканского научного Центра неотложной медицинской помощи в течение 2003-2008 гг. Обследовано 85 больных МКБ и 48 здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья (различные туманы Хорезмского вилоята и Республики Каракалпакстан). Клиническое обследование включило проведение УЗИ, анализа крови, мочи, при необходимости проведение рентгенологического исследования.

Больные МКБ были разделены условно на 2 группы. Первую группу составляли больные, у которых МКБ развивалась на фоне хронического пиелонефрита, вторую – больные, у которых МКБ осложнялась хроническим пиелонефритом, т.е. у них развивался калькулезный пиелонефрит. У некоторых больных МКБ, осложненная хроническим пиелонефритом, факторы неспецифической резистентности исследовались до и после оперативного удаления камней из мочевого тракта. Кроме этого в 73 случаях камни, удаленные из мочевого тракта у больных МКБ для изучения их состава, подвергались спектральному анализу.

3.2. Методы исследования

Исследование факторов неспецифической резистентности организма (НСРО) проводилось на основании изучения состояния её лейкоцитарно-клеточного звена (ЛКЗ), путем определения в НГ периферической крови содержания лизосомальных катионных белков (ЛКБ), миелопероксидазы (МПО) и перекиси водорода (H_2O_2).

Известен ряд цитохимических методов определения общего суммарного и основного катионного белка гранулоцитов, основанный на применении анионных красителей – методы Шпицнагеля (1961), М.Г.Шубича (1974), С.Нагоева и соавт. (1983), модифицированный метод А.Г.Аладатова (1978).

Получаемая с их помощью информация весьма ценна, так как адекватно отражает происходящие в организме изменения, но они требуют достаточно сложного оборудования, дефицитных скоропортящихся реактивов, строго ограниченного времени исследований и оценки результатов. Поэтому наше внимание привлек разработанный (154, 156) лизо-

сомальный катионный тест (ЛКТ) определения ЛКТ, МПО, H_2O_2 , используемый для оценки влияния на НСРО различных факторов инфекционной природы. Он позволяет оценить изменения генетически контролируемых процессов, в частности синтез группы ферментных и неферментных веществ в НГ: лизоцима, МПО, лактоферрина, эластазы, катепсина J, дефенсинов.

В силу указанных свойств НГ становятся универсальной мишенью и, соответственно, интегральным индикатором нарушений гомеостаза и гомеокинеза, что, в свою очередь, проявляется нарушением неспецифической резистентности организма (110, 155, 157). Показатель ЛКТ выражается средним цитохимическим коэффициентом (СЦК). В зависимости от его величины вся человеческая популяция делится на низко-, средне- и высоко-резистентных индивидуумов: до 1,40; 1,41 – 1,60 и более 1,60 усл.ед. соответственно (149).

Существенным достоинством ЛКТ при применении в массовых исследованиях является то, что отбор первичного материала – взятие мазка крови – не сложен. И в то же время фиксацию и окраску препаратов можно отложить на 48 час. без каких-либо нежелательных последствий для репрезентативности результатов. Готовые препараты сохраняются сколь угодно длительное время, не требуют особых условий хранения, могут доставляться любым видом транспорта.

Все перечисленные преимущества ЛКТ по сравнению с другими методами оценки неспецифической резистентности организма позволили остановить наш выбор именно на нем.

3.2.1. Изучение лизосомальных катионных белков

Метод цитохимического выявления лизосомальных катионных белков гранулоцитов основан на их способности избирательно взаимодействовать с диахромными анионными красителями (прочный зеленый) при рН -8,1-8,2, образуя анионные связи.

Важнейшим методическим условием исследований является приготовление растворов красителя. Правильно приготовленные растворы используются многократно и сохраняют свои красящие свойства в течение нескольких лет.

Приготовление спиртового раствора прочного зеленого. Использовали прочный зеленый марки colour index 42053. Его спиртовой раствор готовили на метаноловом буфере трис-соляная кислота с рН - 8,23 (153-158). Сначала готовили 0,2М раствор триса: 24,2 г сухого триса (оксиме-

тил) аминметана (НПО) «Биохимреактив, Россия» растворяли в 1 л дистиллированной воды. 25 мл 0,2М триса смешивали с 22,5 мл 0,1н HCl и 52,5 мл метанола и получали метановый трис буфер. Для приготовления забуференного спиртового раствора прочного зеленого с рН – 8,1 – 8,2 100 мг сухого прочного зеленого растворяли в 100 мл метанолого трис – буфера (место приготовления раствора красителя с фиксатором – патофизиологическая лаборатория НИИЭМ, зав.лаб. – чл.-корр. РАМН, проф. Корниева Е.А., Санкт-Петербург). Небольшие отклонения рН легко выравнивали под контролем рН-метра добавлением в раствор красителя порошка сухого триса или слабого раствора соляной кислоты. Сухой трис применяли при величине рН раствора красителя ниже 8,1, а 0,1н HCl при сдвигах рН выше 8,2. Исправленный забуференный спиртовой раствор прочного зеленого удерживал постоянную величину рН в процессе длительного хранения и при окрашивании больших серий препаратов. Раствор красителя хранили в стеклянной посуде с притертой пробкой.

Приготовление водного раствора азура А. 250 мг сухого азура А растворяли в 100 мл дистиллированной воды и получали 0,25% -ный водный раствор азура А. Красящий раствор отличается большой стойкостью; его многократно использовали при окрашивании серий препаратов, для докраски ядра клеточных элементов. Нефиксированные высушенные на воздухе мазки крови можно окрашивать сразу в течение 48 час. после их приготовления. Более длительный срок (до 14 дней) пригодны для окраски мазки, фиксированные в течение 10-15 сек. в спиртовом растворе формалина (1 мл. формалина + 12 мл. абсолютного этилового спирта), это обеспечивает надежную стабилизацию и сохранение КБ. Спиртовые растворы формалина как фиксатор пригодны и для определения активности МПО.

Порядок окраски препаратов. Нефиксированные или фиксированные мазки крови погружали на 20 мин. в забуференный спиртовой раствор прочного зеленого с рН – 8,1-8,2. Затем быстро ополаскивали дистиллированной водой и переносили в 0,25% -ный водный раствор азура А на 15 – 30 сек. Окрашенные препараты просматривали при иммерсионной системе микроскопа с желтым или оранжевым светофильтром. Лизосомы нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов и бактерии, умерщвленные КБ, окрашиваются в ярко-зеленый, а клеточные ядра – в сиреневый и синий цвета. Препараты пригодны для лабораторных исследований в течение 8 месяцев (срок наблюдения).

Количественная оценка результатов цитохимического выявления катионных белков в гранулоцитах

Показатель ЛКТ выражали методом полуколичественной оценки внутриклеточного содержания КБ в виде СЦК модифицированной формулы Астальди – Верга:

$$СЦК = \frac{3a + 2b + 1,5c + 1d + 0,5e + 0f}{100}, \quad (1)$$

где: *a, b, c, d, e, f* – количество однотипных с определенной степенью окрашиваемости цитоплазмы; 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3 – интенсивность окрашивания. Отсутствие окраски принимается за нулевую степень (0); наличие единичных окрашенных гранул или слабое диффузное окрашивание цитоплазмы указывает на I степень реакции (0,5); при II степени (1) половина цитоплазмы заполнена светлоокрашенными гранулами, вторая не окрашена или содержит бледно-зеленые гранулы; цитоплазма равномерно заполнена светло-зелеными гранулами, встречаются отдельные темно-зеленые гранулы – III степень (1,5); цитоплазма содержит 1/3 темно-зеленых и 2/3 – светло-зеленых гранул – IV степень (2); более 2/3 гранул окрашены в темно-зеленый цвет – V степень (3). Кроме того, клетки с интенсивностью окрашивания 0-0,5 считали слабоактивными (1 класс), 1,0-1,5 среднеактивными – (2 класс) и 2-3 высокоактивными (3 класс) НГ (116, 213), что является дополнительным высокоинформативным тестом на функциональную активность НГ.

3.2.2. Изучение миелопероксидазы

Для определения активности миелопероксидазы использовали отечественный препарат 0 - дианизидин (3,3- диметосибензидин) (155).

Красящий раствор приготавливали непосредственно перед окраской, ввиду быстрого разложения 0-дианизидина, и как можно меньше встряхивали, в пробирку наливали 0,1 мл 33%-ной H_2O_2 и 1,7 мл дистиллированной воды (1 пробирка); 0,1 мл полученной смеси наливали в пробирку и добавляли 9,9 мл дистиллированной воды (2 пробирка – 0,01 – 0,02% рабочего раствора). В третью пробирку наливали 5 мл метанола, добавляли 24 мл ортадианизидина, затем в эту смесь добавляли 4 мл дистиллированной воды и 1 мл смеси из второй пробирки.

Порядок окраски. Высушенные на воздухе мазки фиксировали 10-15 сек. в спиртовом растворе формалина, промывали 2-3 мин. в проточной

воде, после чего на них наносили свежеприготовленный красящий раствор: стекла раскладывали на стеклянные палочки (горизонтально), на них наливали красящий раствор, покрывая им весь мазок. Время окраски – 5 мин. при комнатной температуре. Затем мазки промывали дистиллированной водой и докрашивали в течение – 15- 30 сек. 0,25%-ным водным раствором азура А. Высушенный мазок просматривали при иммерсионной системе микроскопа. Миелопероксидазные гранулы окрашивались в ярко-коричневый цвет. Показатель МПО также подсчитывали по формуле Астальди – Верга в виде СЦК по формуле:

$$СЦК = \frac{3a + 2b + 3c + 0d}{100}$$

При наличии в цитоплазме единичных бледно-коричневых гранул – ставили 0 баллов; все гранулы бледно-коричневого цвета, имеются отдельные темно-коричневые гранулы – 1; половину клетки занимают темные гранулы – 2; окрашенные гранулы занимают более 2/3 клетки – 3 балла (НИИЭМ, отдел патофизиологии).

Что касается изучения эндогенной перекиси, то этот показатель был изучен в основном у больных бронхолегочными заболеваниями, поэтому будет подробно излагаться во второй части монографии.

3.2.3. Статистическая обработка данных

Для определения достоверности различий между показателями нормы и исследуемых групп использовали t-критерий Стьюдента. Степень вероятности возможной ошибки (P) определяли достоверными при P=0,05 и ниже. В таблицах, приводимых в работе, указано среднее значение (M), средняя квадратичная ошибка (m) и достоверность различия (P) (79).

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Как отмечалось при изложении материалов и методов исследования, больные с мочекаменной болезнью (МКБ) в зависимости от сочетания ее с пиелонефритом были разделены условно на две группы. В соответствии с этим в первой группе лейкоцитарно-клеточное звено НСРО изучалось при МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита, а во второй группе – при МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом (так называемым калькулезным пиелонефритом).

4.1. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма при МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита

Состояние ЛКЗ НСРО изучалось у 32 больных. Среди этих больных мужчин было 19, женщин – 13. Возраст больных колебался в пределах 16-80 лет. У исследованных больных в 5 случаях установлен диагноз МКБ с локализацией камней в почке, в 15 случаях – МКБ с локализацией камней в мочеточниках (из них, в трех случаях камень почки + мочеточника), в одном случае – в мочевом пузыре. У 11 больных была зарегистрирована солевая почечная колика. У одного больного кроме хронического пиелонефрита был установлен и хронический цистит, у 7 больных – гидронефроз почки (в двух случаях – I-степени, в трех случаях – I и II-степени и в четырех случаях – II- степени).

4.1.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах

Полученные данные представлены в табл. 4.1.1.1. и на рис. 4.1.1.2. Анализ их показывает, что у больных МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита, содержание лизосомальных катионных белков НГ по данным СЦК был значительно меньше, чем у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья ($P < 0,001$). Следует отметить и тот факт, что более низкие цифры были выявлены чаще у больных, у которых был установлен гидронефроз почки II степени.

Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах ($M \pm m$), усл. ед.

№ п/п	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Показатели СЦК ЛКБ
1	Здоровые люди	21	$1,44 \pm 0,013$
2	Больные МКБ, развившейся на фоне хр. пиелонефрита	32	$1,35 \pm 0,010$
	P-вероятность различия между группами		$< 0,001$

Следовательно, у больных МКБ, у которых заболевание развивалось на фоне хронического пиелонефрита, лейкоцитарно-клеточное звено НСРО было нарушено в значительной степени (особенно у больных МКБ, осложненной гидронефрозом), чем у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья.

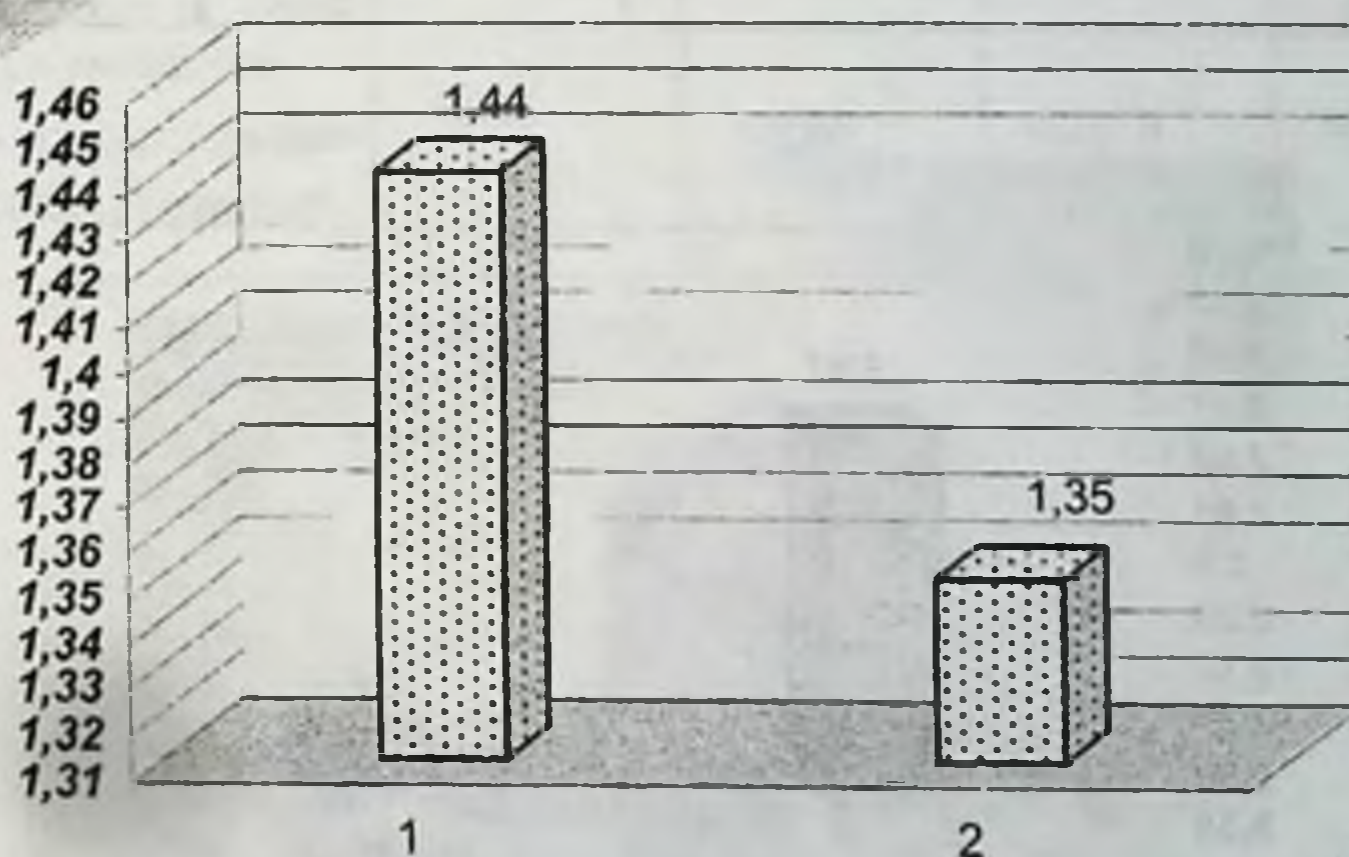


Рис. 4.1.1.2. Графическое изображение содержания ЛКБ в НГ у здоровых (1) и больных (2) МКБ

4.1.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах

Полученные результаты приведены в табл. 4.1.2.2. и на рис. 4.1.2.3. Они свидетельствуют о значительном снижении СЦК МПО у больных МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита, по сравнению с показателями практически здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья ($P < 0,01$). Более выраженное снижение СЦК МПО, как и СЦК ЛКБ, отмечалось у больных с гидронефрозом почки различной степени.

Табл. 4.1.2.2.

Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах ($M \pm m$), усл. ед.

№ п/п	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Показатели СЦК МПО
1	Здоровые люди	21	$2,62 \pm 0,014$
2	Больные МКБ, развившейся на фоне хр. пиелонефрита	32	$2,56 \pm 0,014$
	R-вероятность различия между группами		$< 0,001$

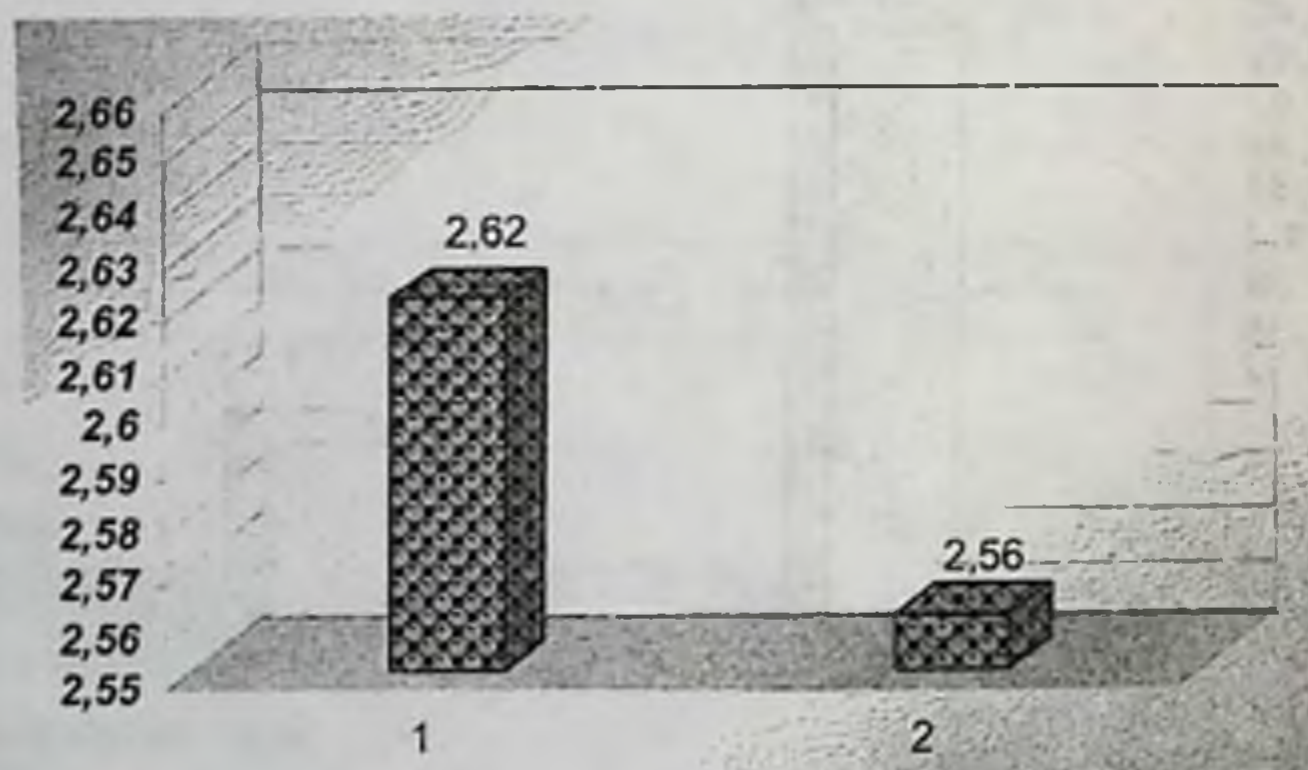


Рис. 4.1.2.3. Графическое изображение содержания МПО в НГ у здоровых (1) и больных (2) МКБ

4.1.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков

Данные представлены в табл. 4.1.3.3. и на рис. 4.1.3.4. Сравнительное изучение их показывает, что у больных МКБ по сравнению с практически здоровыми людьми, проживающих в Приаралье, отмечается увеличение количества среднеактивных клеток II-класса ($P < 0,001$) и снижение количества высокоактивных клеток III-класса ($P < 0,001$) при отсутствии статистически значимых изменений в количестве низкоактивных клеток I-класса ($P > 0,05$), хотя обращает на себя внимание некоторые сдвиги в сторону уменьшения количества и этих клеток.

Табл. 4.1.3.3.

Функциональная активность НГ по содержанию лизосомальных катионных белков ($M \pm m$), %.

№	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Классы клеток НГ		
			I-класс-низкоактивные	II-класс-среднеактивные	III-класс-высокоактивные
1.	Здоровые люди	21	5,61±0,58	74,6±1,81	19,81±1,38
2.	Больные МКБ, развившейся на фоне хр. пиелонефрита	32	4,9±0,31	82,5±0,80	12,7±0,84
	P-вероятность различия между группами		>0,05	<0,001	<0,001

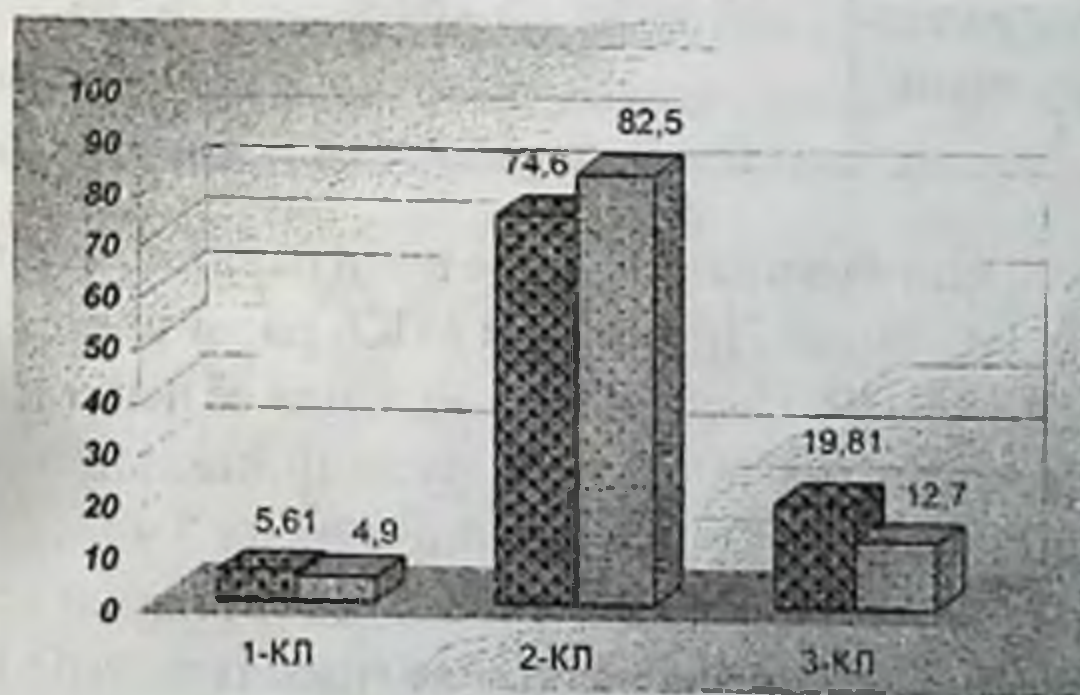


Рис. 4.1.3.4. Распределение НГ на классы по содержанию лизосомальных катионных белков

4.1.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы

Полученные данные приведены в табл. 4.1.4.4. и на рис. 4.1.4.5. Сопоставление этих данных между собой свидетельствует о том, что у больных МКБ, относительно данных практически здоровых людей Приаралья, в функциональной активности НГ различных классов по содержанию МПО, статистически достоверные изменения в количестве II и III-класса не отмечаются, хотя имеет место некоторая тенденция к увеличению количества среднеактивных клеток II- класса и снижению высокоактивных клеток III-класса. Вместе с тем, у больных достоверно было увеличено количество низкоактивных клеток I класса ($P < 0,05$).

Табл. 4.1.4.4.

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы ($M \pm m$), %.

№	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Классы клеток НГ		
			I-класс-низкоактивные	II-класс-среднеактивные	III-класс-высокоактивные
1.	Здоровые люди	21	$3,7 \pm 0,3$	$67,6 \pm 1,1$	$28,5 \pm 1,10$
2.	Больные МКБ, развившейся на фоне хр. пиелонефрита	32	$5,17 \pm 0,58$	$64,0 \pm 1,34$	$30,9 \pm 1,33$
	P-вероятность различия между группами		$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Следовательно, полученные данные показывают, что в экологически неблагоприятных условиях Приаралья МКБ развивается на фоне значительного ослабления НСРО, «сбоя» и «полома» её лейкоцитарно-клеточного звена. Далее, наше исследование функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ и МПО с разделением их на 3 класса показало увеличение у больных МКБ количества низкоактивных и среднеактивных клеток при снижении количества высокоактивных нейтрофильных гранулоцитов, причем изменения были более выражены по МПО, чем ЛКБ.

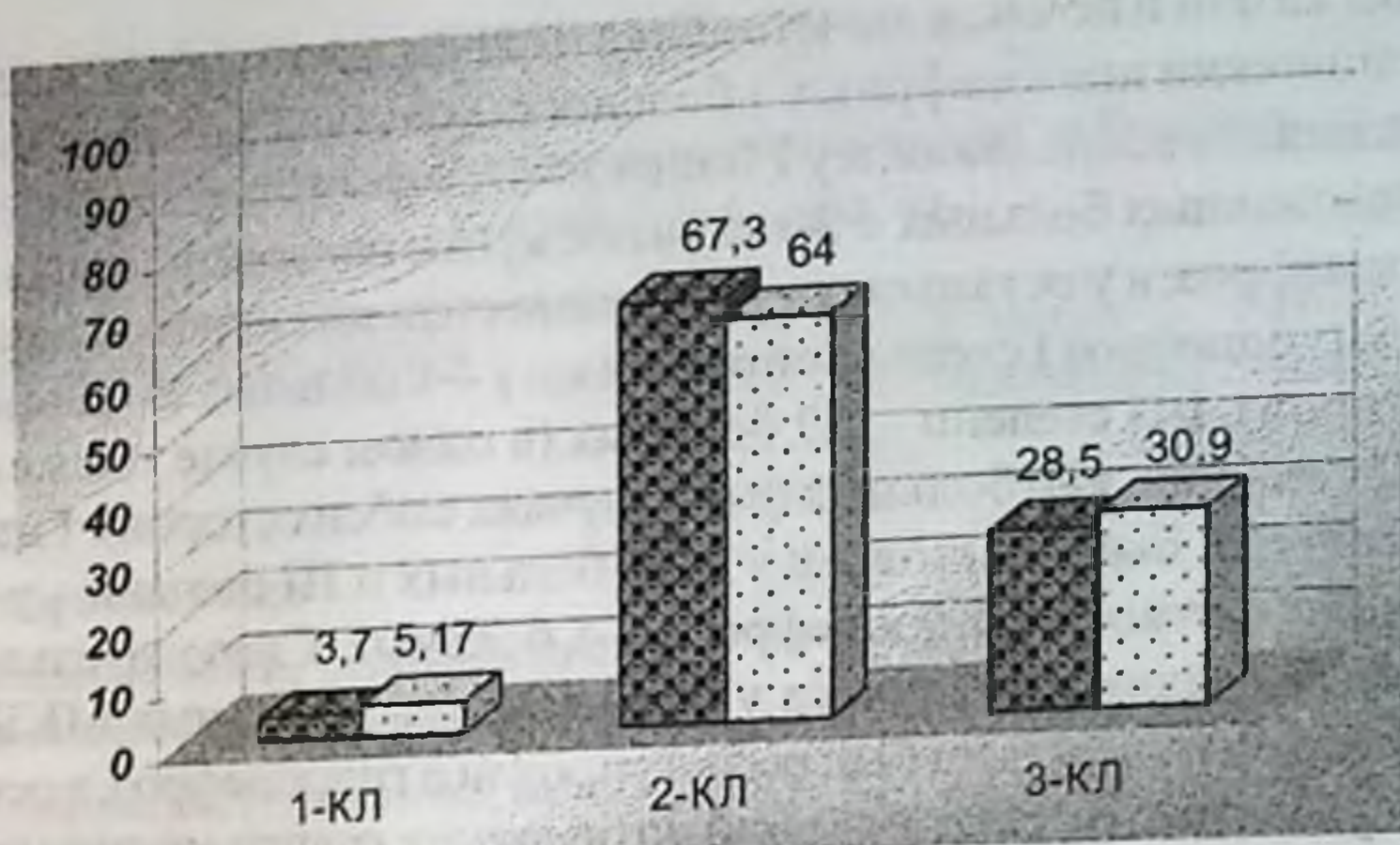


Рис. 4.1.4.5. Распределение НГ на классы по содержанию миелопероксидазы

Выявленный нами характер изменений активности НГ является доказательством того, что у больных МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита в условиях Приаралья, неспецифическая резистентность организма, не только ослаблена и подавлена, но сами нейтрофильные гранулоциты в функциональном плане неполноценны и дефектны.

4.2. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма при МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом

Исследование проводилось у 53 больных, которые были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 33 больных, у которых исследовались лейкоцитарно-клеточные факторы НСРО до оперативного удаления камней. Данные этой подгруппы сопоставлялись с данными практически здоровых людей, проживающих в Приаралье. Вторую подгруппу составили 20 больных, у которых исследовались факторы НСРО после оперативного удаления камней из мочевого тракта. Эти исследования преследовали цель выявления динамики восстановления лейкоцитарно-клеточных факторов НСРО после оперативного удаления камней. Данные этой подгруппы, поэтому, сопоставлялись с данными первой подгруппы больных, у которых исследования проведены до оперативного удаления камней из мочевого тракта.

Среди обследованных больных у 22 установлены одиночные камни почек, у 12 – множественные камни, у трех – коралловидные камни (у одного из них множественные коралловидные камни), у 22 – камни мочеточника, у

6 – больных камнями и почек, и мочеточника. У 51 больного с МКБ зарегистрирован хронический пиелонефрит, у 1 больного – хронический пиелонефрит в стадии активного воспаления, а у 1 больного – острый пиелонефрит.

У исследованных больных в 3-х случаях, кроме пиелонефрита, был установлен пионефроз, а у остальных – различные степени гидронефроза почек. При этом гидронефроз I степени определялся у 4-х больных (в одном случае с обеих сторон), I-II степени – у 7 больных (в одном случае так же с обеих сторон), II степени – у 36 больных (в 4-х случаях с обеих сторон). Гидронефроз II-III степени был установлен у двух больных и III степени – у одного больного. Отсутствовал гидронефроз у 3-х больных. Следовательно, в подавляющем большинстве случаев у исследованных больных МКБ кроме хронического пиелонефрита был зарегистрирован и гидронефроз, в основном II степени развития. В обследованной до операции группе мужчин было 18, женщин – 15, а после операции исследовано соответственно – 12 и 8. Возраст больных в обеих подгруппах колебался в пределах 19 -76 лет.

4.2.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах у больных до удаления камней

Данные изменения СЦК ЛКБ у обследованных больных представлены в табл. 4.2.1.5. и рис. 4.2.1.6. Как видно из данных этой таблицы, у больных МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, показатели СЦК ЛКБ были ниже, чем у практически здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья ($P < 0,001$). Анализ изменений показателей СЦК ЛКБ у исследованных больных в зависимости от тяжести процесса показал, что наиболее низкие цифры СЦК ЛКБ (в пределах 1,22-1,24) в основном отмечались у тех из них, у которых кроме хронического пиелонефрита были зарегистрированы такие осложнения, как пионефроз, гидронефроз II и III степени, а также у больных с множественными и коралловидными камнями и при сочетании локализации камней почек с камнями мочеточника. Другими словами, степень снижения СЦК ЛКБ находилась в зависимости от обширности поражения почек и вида осложнения.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что у больных мочекаменной болезнью, осложнившейся хроническим пиелонефритом, СЦК ЛКБ до удаления камней по сравнению с данными здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья, был значительно снижен. Это свидетельствует о подавлении у них неспецифической резистентности организма, что может быть одним из способствующих механизмов конкрементогенеза.

Табл. 4.2.1.5.

Содержание лизосомальных катионных белков в НГ у больных до удаления камней ($M \pm m$), усл. ед.

№ п/п	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Показатели СЦК ЛКБ
1.	Здоровые люди	21	$1,44 \pm 0,013$
2.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом	33	$1,37 \pm 0,014$
	P-вероятность различия между группами		$< 0,01$

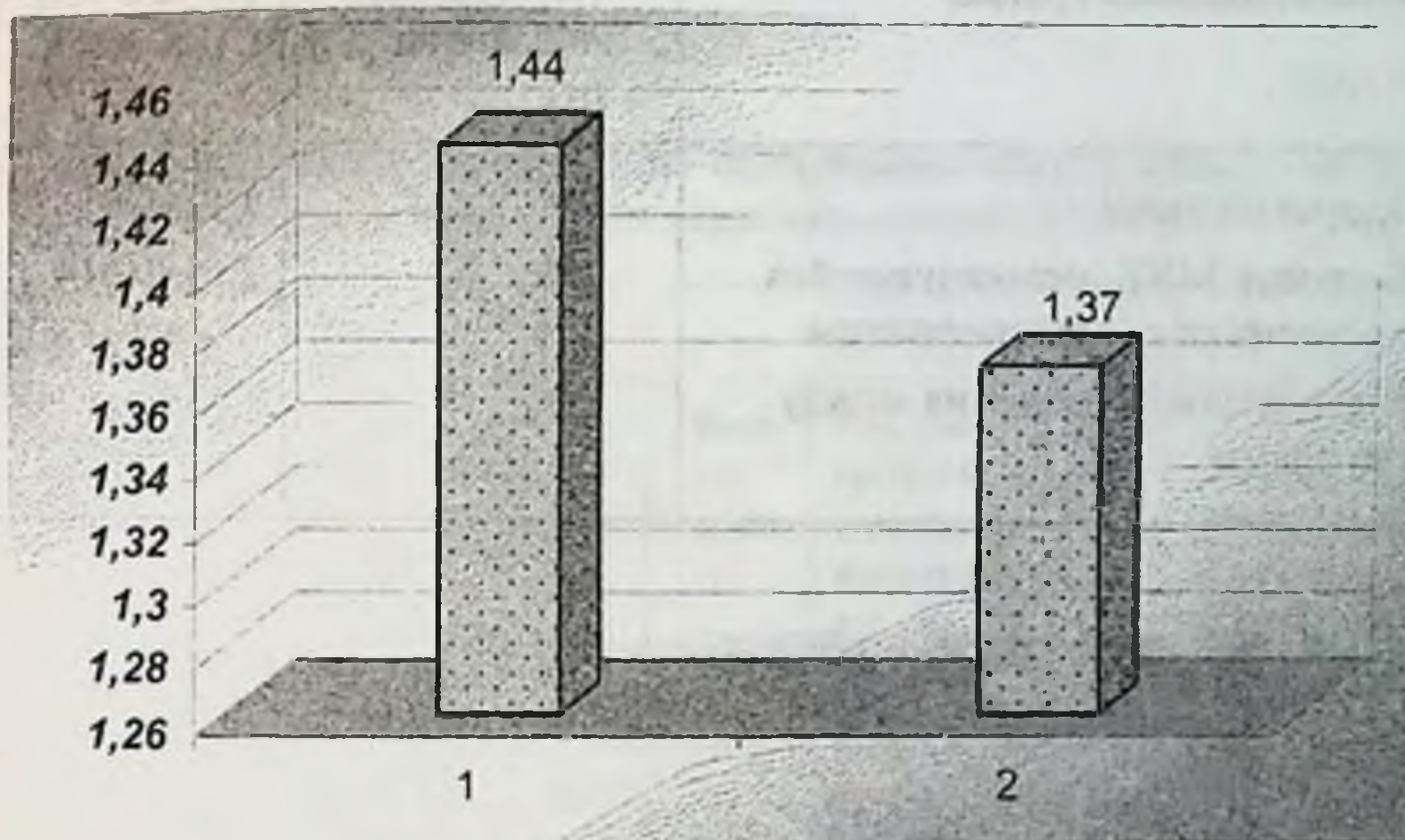


Рис. 4.2.1.6. Графическое изображение содержания лизосомальных катионных белков в НГ у здоровых (1) и больных (2) МКБ до удаления камней

4.2.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных до удаления камней

Полученные результаты представлены в табл. 4.2.2.6. и на рис. 4.2.2.7. Данные таблицы показывают, что СЦК МПО у больных с МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом до удаления камней, статистически особенно не отличались от данных здоровых людей, проживающих в

регионе Приаралья ($P > 0,05$). Однако обращали на себя внимание некоторые сдвиги в сторону снижения СЦК МПО по сравнению с данными здоровых людей. При этом СЦК МПО у 20 из 33 обследованных больных в той или другой степени был несколько ниже среднестатистических данных, установленных для здоровых людей, проживающих в Приаралье.

Следовательно, исследование СЦК ЛКБ и СЦК МПО НГ у больных МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, и сравнительный анализ полученных данных, показывает, что у них более значительно снижаются показатели СЦК ЛКБ, чем СЦК МПО.

Табл. 4.2.2.6.

Содержание миелопероксидазы в НГ у больных до удаления камней ($M \pm m$), усл. ед.

№ п/п	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Показатели СЦК ЛКБ
1.	Здоровые люди	21	$2,62 \pm 0,014$
2.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом	33	$2,59 \pm 0,014$
	P-вероятность различия между группами		$> 0,05$

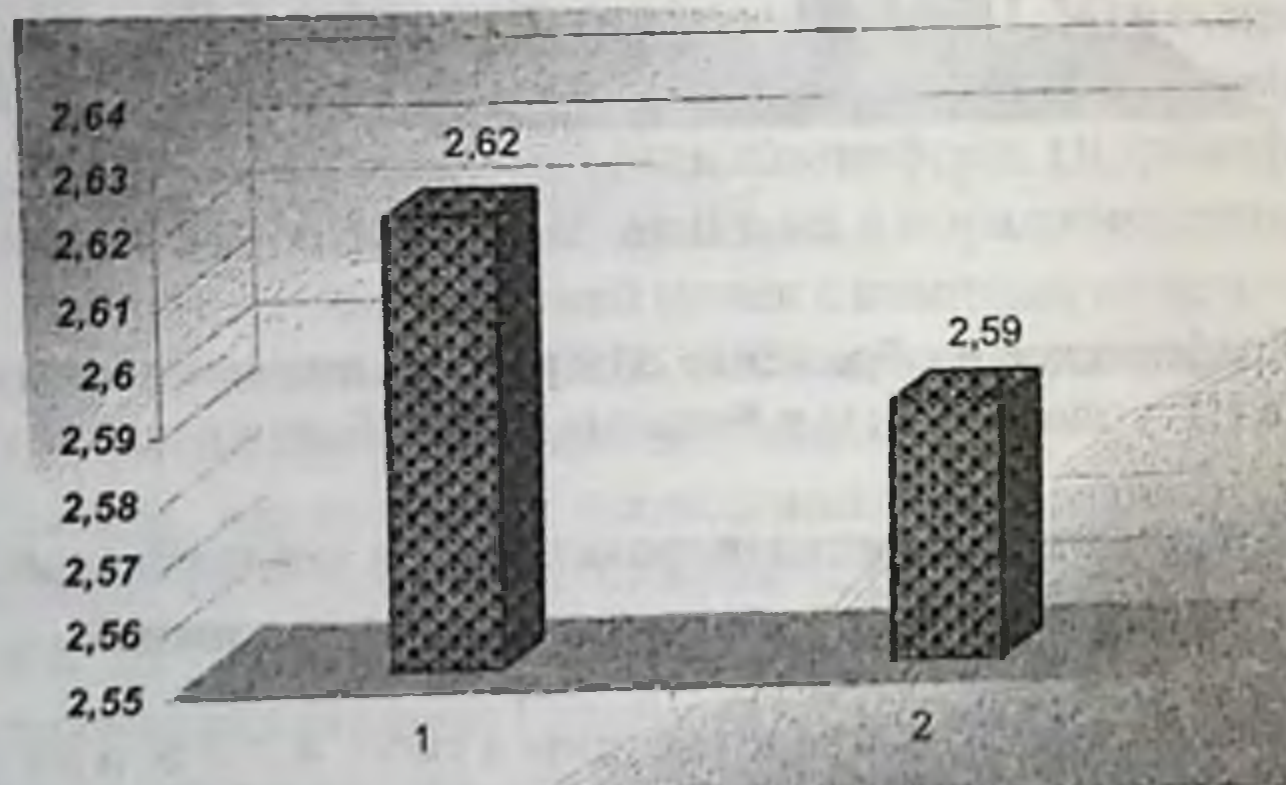


Рис. 4.2.2.7. Графическое изображение содержания МПО в НГ у здоровых (1) и больных (2) МКБ до удаления камней

4.2.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков у больных до удаления камней

Полученные данные представлены в табл. 4.2.3.7. и на рис. 4.2.3.8. Анализ этих данных показывает, что у больных МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, до операции, по сравнению с данными здоровых людей, проживающих в условиях Приаралья, количество клеток низкой функциональной активности I-класса, оказалось несколько меньше, чем у здоровых людей, однако различие было статистически недостоверным ($P > 0,05$).

В тоже время у больных количество клеток средней функциональной активности II-класса, сравнительно с данными здоровых людей увеличилось ($P > 0,01$), а высокоактивных клеток III-класса, наоборот, снизилось ($P > 0,01$).

Табл. 4.2.3.7.

Функциональная активность НГ по содержанию лизосомальных катионных белков у больных до удаления камней ($M \pm m$), %.

Обследованная группа	Кол-во обсл. (n)	Классы клеток					
		I-класс- низкой функ- цио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)	II-класс- средней функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)	III-класс- высокой функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)
Здоровые люди	21	5,61±0,58	21	74,6±1,22	21	19,8±1,38	21
Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом	33	4,82±0,60	33	82,42±1,22	33	12,76±1,37	33
P-вероятность различия между группами		>0,05		<0,001		<0,001	

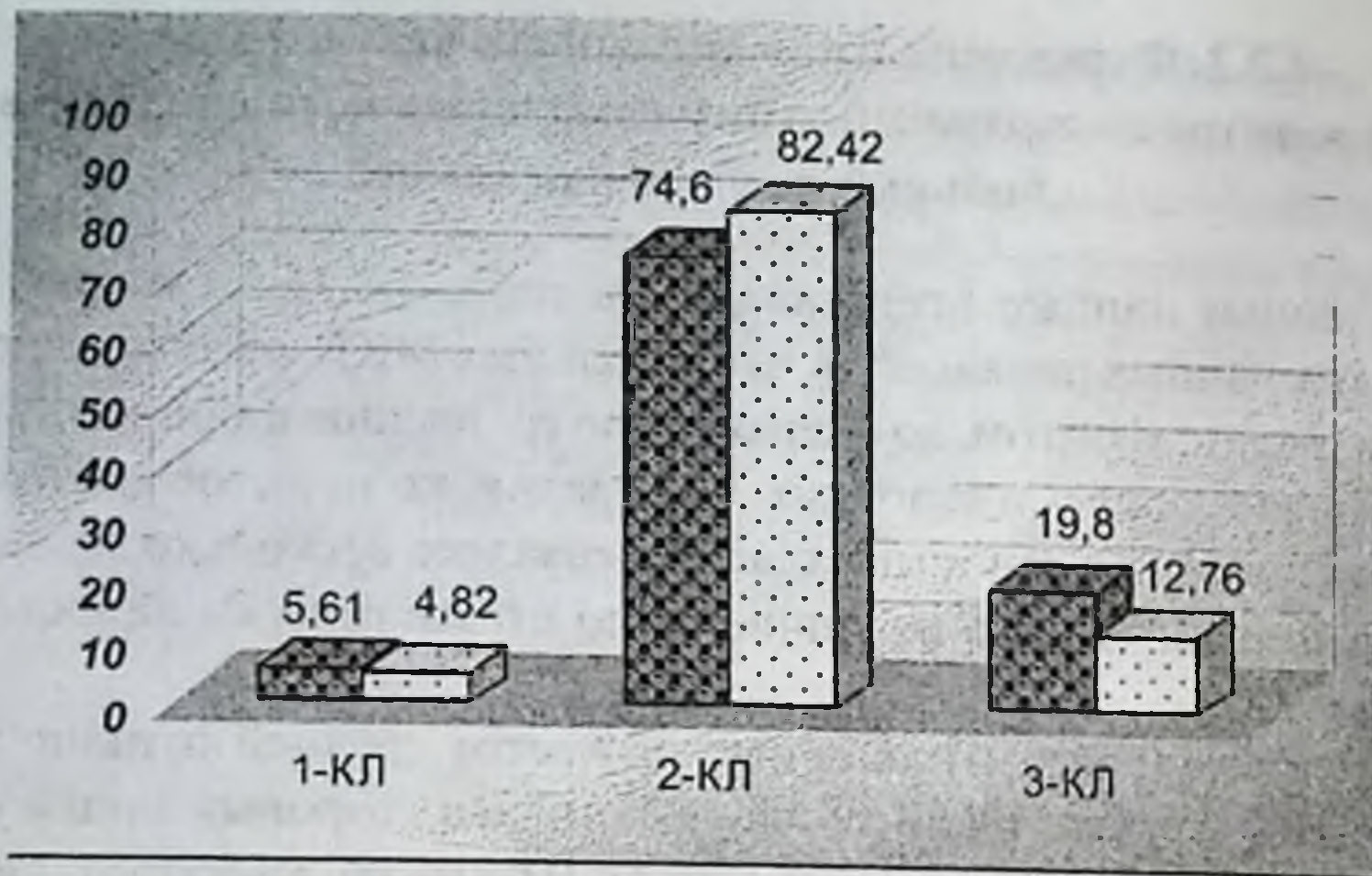


Рис. 4.2.3.8. Распределение НГ на классы по содержанию лизосомальных катионных белков до удаления камней

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных, по сравнению со здоровыми людьми, проживающими в условиях Приаралья, отмечается снижение количества функционально низко- и высокоактивных клеток I и III-классов, при увеличении количества среднеактивных клеток II-класса. Мы считаем, что снижение функциональной активности НГ III-класса у больных МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом может свидетельствовать о неспособности НГ осуществлять в достаточной степени свою неспецифическую защитную функцию организма.

Следовательно, полученные данные изучения изменений функциональной активности НГ различных классов при исследовании ЛКБ у больных МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом до удаления камней, дает основание считать, что среди НГ преобладало количество среднеактивных клеток II-класса, при снижении количества высокоактивных клеток III-класса. Это может свидетельствовать о неполноценности в функциональном отношении НГ, которая приводит к низкому уровню неспецифической резистентности организма. Другими словами, по функциональной активности НГ больные МКБ относились к низко- и отчасти к средне-резистентным индивидуумам, что явилось, по-видимому, причиной развития и хронизации у них воспалительного процесса – пиелонефрита.

4.2.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы у больных до удаления камней

Результаты проведенных исследований приведены в табл. 4.2.4.8. и на рис. 4.2.4.9. Как видно, из представленных данных, в количестве низкоактивных клеток I-класса по содержанию МПО, у больных по сравнению с здоровыми людьми, проживающих в Приаралье, особых отличий не отмечается ($P > 0,05$).

Табл. 4.2.4.8.

Функциональная активность НГ по содержанию миелопероксидазы у больных до удаления камней ($M \pm m$), %.

№ п/п	Обследованная группа	Кол-во обсл. (n)	Классы клеток					
			I-класс- низкой функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)	II-класс- средней функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)	III-класс- высокой функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)
1.	Здоровые люди	21	3,71±0,3	21	67,3±1,1	21	28,5±1,1	21
2.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом	33	4,6±0,52	33	70,1±1,64	33	25,0±1,71	33
	P-вероятность различия между группами		>0,05		=0,05		<0,05	

Количество же среднеактивных нейтрофильных гранулоцитов II-класса, у больных оказалось несколько больше данных здоровых людей ($P = 0,05$). Констатировано снижение количества функционально высокоактивных клеток III-класса ($P < 0,05$), однако это снижение в

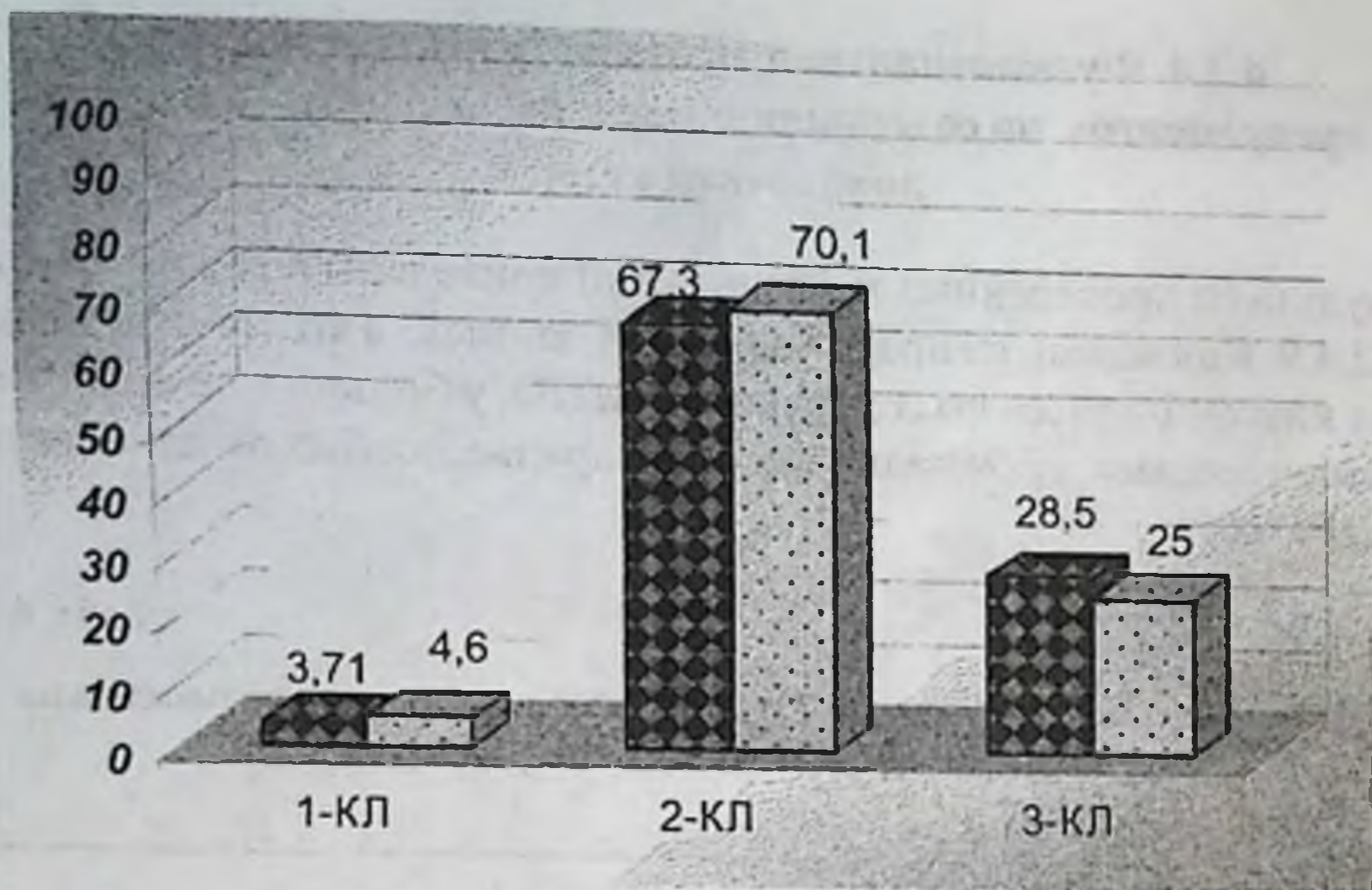


Рис. 4.2.4.9. Распределение НГ на классы по содержанию миелопероксидазы до удаления камней

отличие от данных функциональной активности НГ по ЛКБ, у больных было выражено в меньшей степени.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что у больных с МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, до оперативного удаления камней из мочевого тракта, как и у больных МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита, показатели СЦК ЛКБ и МПО, по сравнению с практически здоровыми людьми, проживающих в регионе Приаралья, снижены. Причем более значительное снижение отмечалось у больных МКБ, у которых заболевание развивалось на фоне хронического пиелонефрита, то есть на фоне воспалительного процесса в почках. Что касается изменений функциональной активности НГ, то в обеих группах больных отмечалось снижение количества высокоактивных клеток III-класса, что может свидетельствовать о неполноценности нейтрофильных гранулоцитов, возможно, связанной с нарушениями в системе созревания нейтрофильных гранулоцитов под влиянием экологических факторов Аральской катастрофы.

4.3. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма у больных МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, после удаления камней

Как отмечалось выше, у 20 больных изменения показателей ЛКЗ НСРО были исследованы после оперативного удаления камней из мочевого тракта. Эти исследования проводились в различные сроки после экстирпации камней и преследовали цель изучения динамики восстановления показателей факторов НСРО после операции. Данные изучения ЛКЗ после удаления камней сопоставлялись с данными до их удаления.

4.3.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах у больных после удаления камней

Полученные данные представлены в табл. 4.3.1.9. и на рис. 4.3.1.10. Как показывают эти данные СЦК ЛКБ после оперативного удаления камней несколько возрос, хотя при сравнении данных СЦК ЛКБ до и после операции статистических различий установлено не было ($P > 0,05$). О тенденции к повышению СЦК ЛКБ у больных после оперативного удаления камней свидетельствовал и анализ изменения этого показателя среди отдельных больных. Так, у 6 из 9 оперированных больных с камнями правой почки, у 2 из 4-х оперированных больных с камнями левой почки, у 2 из 3-х оперированных больных с камнями правого мочеточника, спустя 1-2 дня после операции со стороны СЦК ЛКБ были зарегистрированы цифры, близкие к данным практически здоровых людей, проживающих в Приаралье.

В тоже время, сопоставление изменений СЦК ЛКБ у больных после оперативного удаления камней, в зависимости от тяжести и распространенности процесса, показал, что СЦК ЛКБ более медленно восстанавливается у больных с обширным двухсторонним поражением почек и, особенно, с одновременной локализацией камней и в почке, и в мочеточнике на фоне гидронефроза. Например, у больной Таировой К. с двухсторонним поражением обеих почек и нижней трети левого мочеточника, с гидронефрозом II-степени с обеих сторон, были установлены довольно низкие цифры СЦК ЛКБ (1,27) через 2 дня после оперативного удаления камней. Следовательно, для положительного сдвига СЦК ЛКБ после удаления камней важно, по-видимому, не только сама экстирпация конкрементов из мочевыводящих путей, но и, видимо, улуч-

шение общего состояния больного, исчезновение симптомов интоксикации и других проявлений саногенеза.

Табл. 4.3.1.9.

Содержание лизосомальных катионных белков в НГ у больных после удаления камней ($M \pm m$), усл. ед.

№ п/п	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Показатели СЦК ЛКБ
1.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом до удаления камней	33	$1,37 \pm 0,014$
2.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом после удаления камней Р-вероятность различия между группами	18	$1,39 \pm 0,020$ >0.05

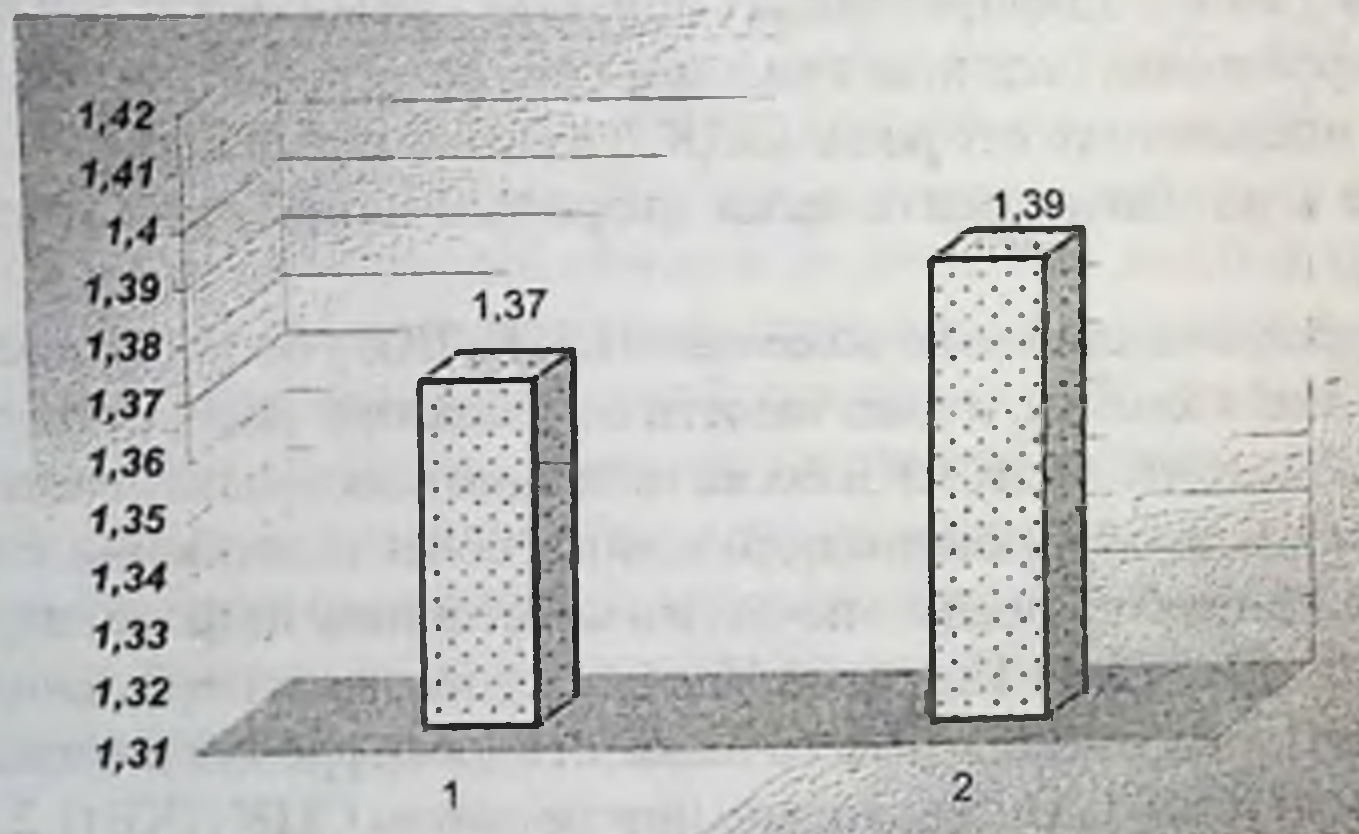


Рис. 4.3.1.10. Графическое изображение содержания лизосомальных катионных белков в НГ у здоровых (1) и больных (2) после удаления камней

4.3.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных после удаления камней

Данные приведены в табл. 4.3.2.10. и на рис. 4.3.2.11. Из этих данных следует, что имеются значительные различия между СЦК МПО у больных до и после оперативного удаления камней. Так, показатели СЦК МПО у больных после оперативного удаления камней, были достоверно выше, чем до операции ($P < 0,01$). Таким образом, можно было отметить, что оперативное удаление камней из мочевого тракта, в отличие от изменения СЦК ЛКБ, приводило к более выраженному повышению СЦК МПО.

Следовательно, после оперативного удаления камней из мочевого тракта, восстановительные сдвиги со стороны СЦК МПО, были несколько более выражены, чем СЦК ЛКБ. Это свидетельствует о том, что кислородзависимые (МПО) и кислороднезависимые (ЛКБ) механизмы ЛКЗ НСРО, по-видимому, по-разному изменяются в процессе саногенеза. При этом наблюдается более раннее включение в этот процесс кислородзависимой формы (миелопероксидазы), по сравнению с кислороднезависимой формой (лизосомальные катионные белки) ЛКЗ НСРО.

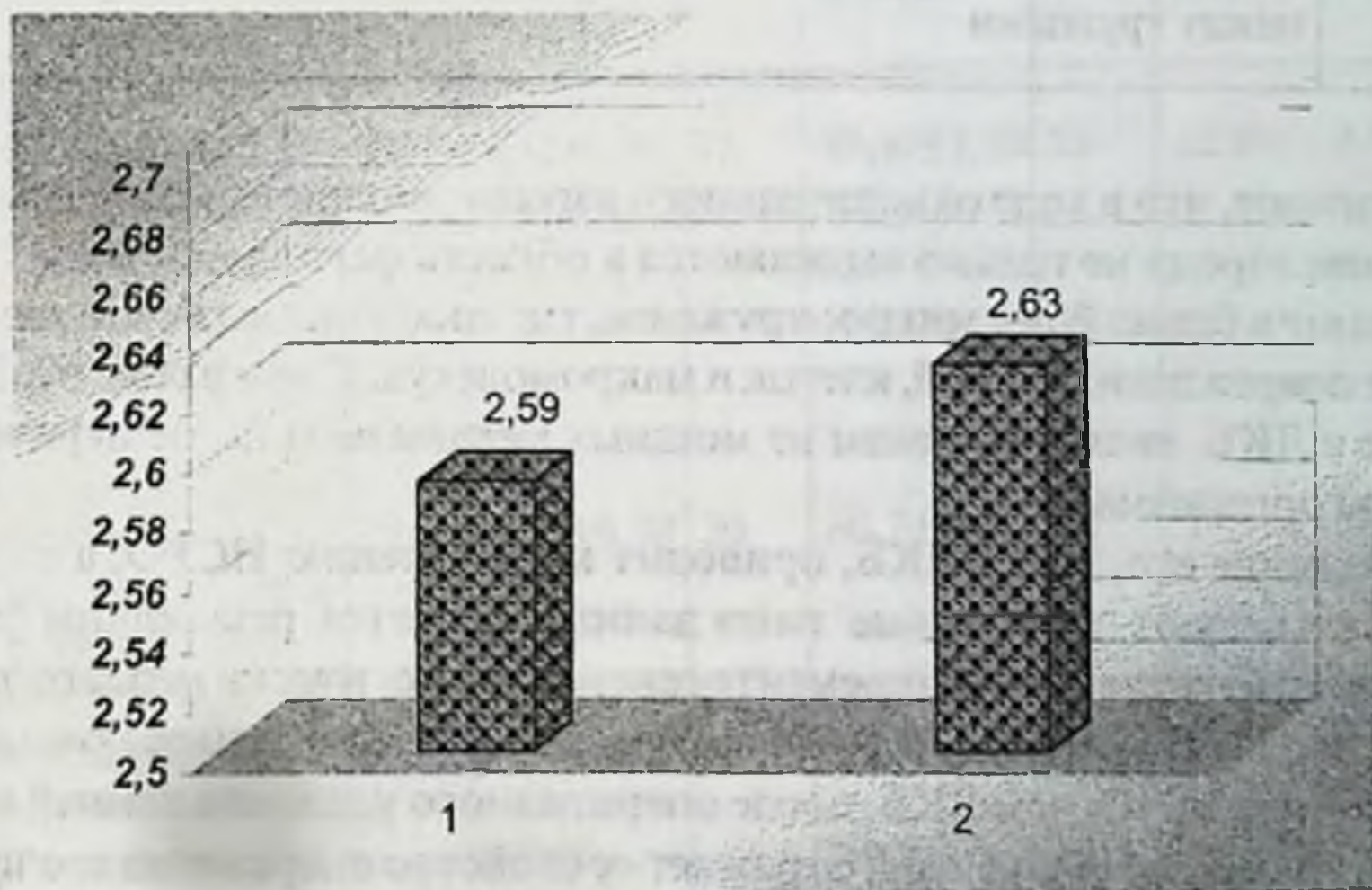


Рис. 4.3.2.11. Содержание миелопероксидазы в НГ у здоровых (1) и больных (2) после удаления камней

Как свидетельствуют литературные данные, значение МПО для защиты макроорганизма велико и обусловлено это не только большим содержанием ее в НГ {до 5% сухого вещества клетки} (221), но и высокой неспецифической активностью фермента во время воздействия на различные биологические соединения.

Табл. 4.3.2.10.

Содержание миелопероксидазы в НГ у больных после удаления камней ($M \pm m$), усл. ед.

№ п/п	Обследованная группа	Количество обследованных (n)	Показатели СЦК ЛКБ
1.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом до удаления камней	33	$2,59 \pm 0,014$
2.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом после удаления камней Р-вероятность различия между группами	20	$2,63 \pm 0,018$ <0,01

Считают, что в ходе окислительного взрыва реакционные интермедиаторы кислорода не только выделяются в область фаголизосомы НГ, но и попадают в ближайшее микроокружение, где способны вызывать необратимые повреждения тканей, клеток и макромолекул. Следовательно, МПО вместе с ЛКБ, является одним из мощных механизмов неспецифической защиты организма.

Снижение его, как и ЛКБ, приводит к ослаблению НСРО, а это, как свидетельствуют полученные нами данные, является решающим фактором, способствующим конкрементогенезу в экологически неблагоприятных условиях Приаралья. В то же время, сравнительно раннее повышение показателей МПО, чем ЛКБ, после оперативного удаления камней из мочевого тракта, по-видимому, отражает ее свойство опережающего проявления включения саногенетических механизмов в восстановительные процессы.

4.3.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков у больных после удаления камней

Изучение данных, представленных в табл. 4.3.3.11 и на рис. 4.3.3.12 показывает, что в функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ в низкоактивных, среднеактивных, а также высокоактивных клетках у больных МКБ, осложненной хроническим пиелонефритом, между данными до и после оперативного удаления камней существенных различий не отмечается ($P > 0,005$).

Табл. 4.3.3.11.

Функциональная активность НГ по содержанию лизосомальных катионных белков у больных после удаления камней ($M \pm m$), %.

№ п/п	Обследованная группа	Кол-во обсл. (n)	Классы клеток					
			I-класс- низкой функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)	II-класс- средней функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)	III-класс- высокой функцио- нальной актив- ности	Кол- во обсл. (n)
1.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом до удаления камней	33	4,82±0,60	33	82,42±1,22	33	12,76±1,37	33
2.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом после удаления камней P-вероятность различия между группами	20	5,15±0,70 >0,05	20	80,7±1,30 >0,05	20	14,15±1,65 <0,05	20

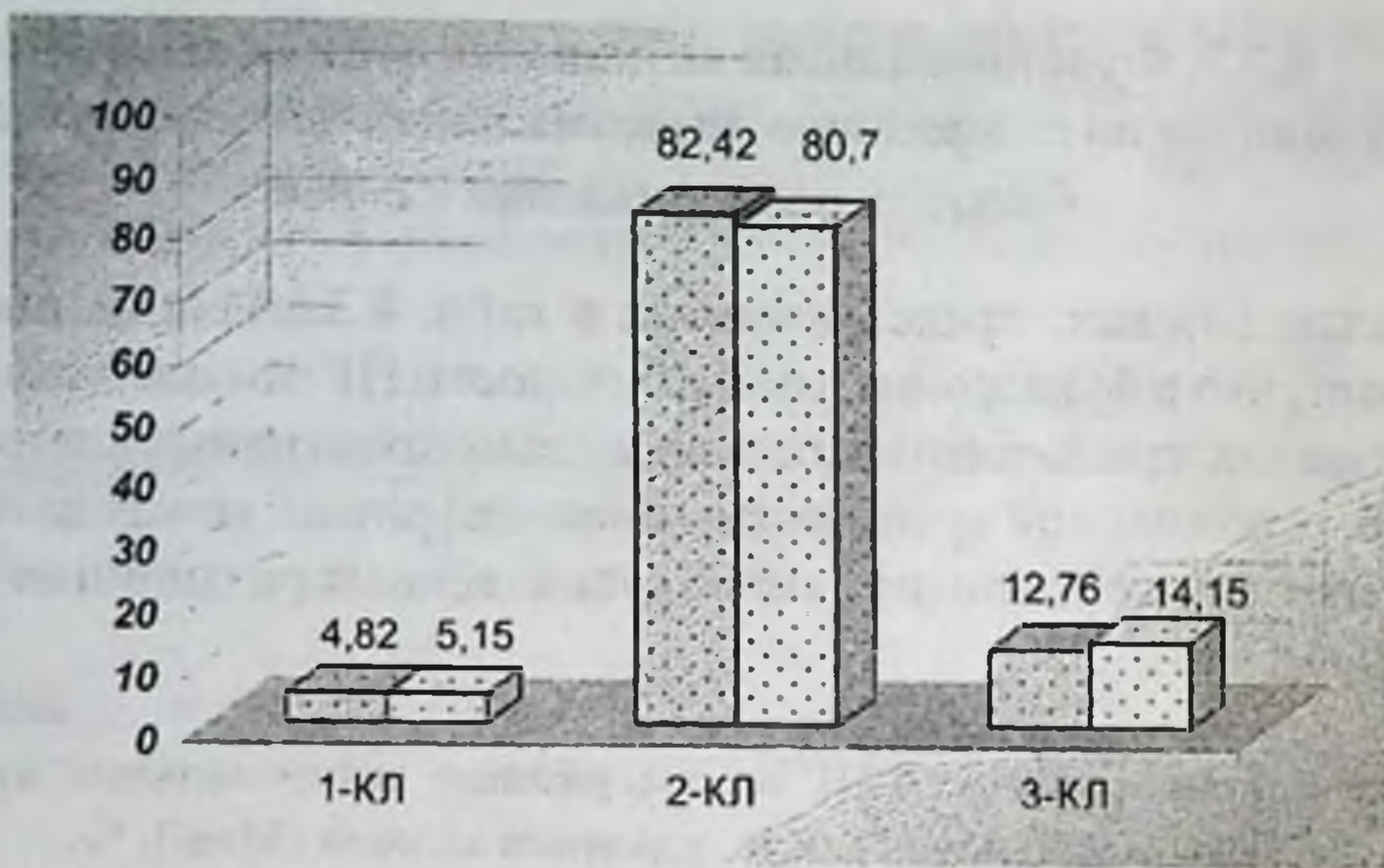


Рис. 4.3.3.12. Распределение НГ на классы по содержанию лизосомальных катионных белков у больных после удаления камней

4.3.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы у больных после удаления камней

Данные представлены в табл. 4.3.4.12. и на рис. 4.3.4.13. Из приведенных в этой таблице данных следует, что функциональная активность НГ I-класса по содержанию МПО после оперативного удаления конкрементов из мочевого тракта, по сравнению с больными до операции, нарастало еще больше, однако различие не доходило до статистически значимой величины ($P > 0,05$).

Количество среднеактивных и высокоактивных клеток II-III – классов претерпевали следующие изменения: количество среднеактивных клеток II- класса относительно данных до операции уменьшалось, хотя различие не доходило до статистического различия ($P > 0,05$). В то же время количество среднеактивных клеток, по сравнению с данными у больных до операции, существенно уменьшилось ($P < 0,001$). Количество же высокоактивных клеток III-класса по сравнению с данными у больных до операции значительно увеличилось ($P < 0,02$). Следовательно, удаление конкрементов является своего рода фактором, способствующим некоторому повышению НСРО, о чем может говорить установленное нами увеличение количества высокоактивных клеток III-класса.

Таким образом, следует отметить, что исследование функциональной активности (классы клеток) НГ по ЛКБ и МПО у больных МКБ, осложнен-

ной хроническим пиелонефритом до и после оперативного удаления камней из мочевого тракта показало, что по обоим указанным показателям у больных до операции было зарегистрировано увеличение количества низко- и среднеактивных клеток I и II-классов. Отсюда больных МКБ, осложненной хроническим пиелонефритом, по выраженности неспецифической резистентности организма, можно отнести к низко- и отчасти среднерезистентным индивидуумам. После оперативного удаления камней из мочевого тракта наблюдалась тенденция к повышению высокоактивных клеток III-класса, что может свидетельствовать о сдвигах после операции в сторону некоторого повышения неспецифической резистентности организма.

Табл. 4.2.8.12.

Функциональная активность НГ по содержанию миелопероксидазы у больных после удаления камней ($M \pm m$), %.

№ п/п	Обследованная группа	Кол-во обсл. (n)	Классы клеток					
			I-класс- низкой функциональной- актив- ности	Кол- во обсл. (n)	II-класс- средней функциональной актив- ности	Кол- во обсл. (n)	III-класс- высокой функциональной актив- ности	Кол- во обсл. (n)
1.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом до удаления камней	33	4,6±0,52	33	70,1±1,64	33	25,0±1,71	33
2.	Больные МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом после удаления камней	20	4,8±0,58	20	62,9±1,46	20	32,1±1,43	20
	P-вероятность различия между группами		>0,05		<0,001		<0,02	

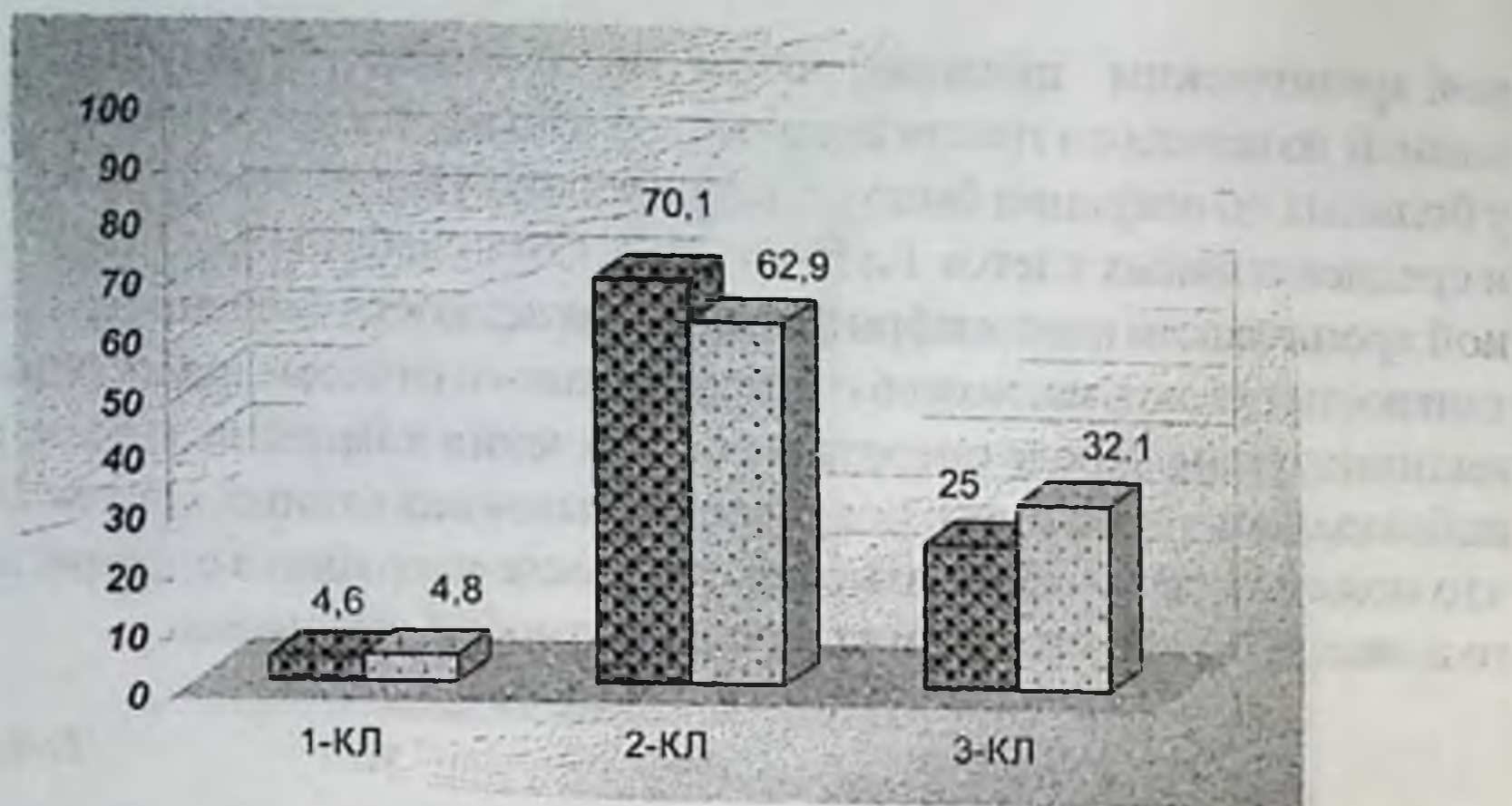


Рис. 4.3.4.13. Распределение НГ на классы по содержанию миелопероксидазы у больных после удаления камней

Подводя итоги, проведенным в данной главе исследованиям, следует отметить, что лизосомальные катионные белки (ЛКБ) и миелопероксидаза (МПО) нейтрофильных гранулоцитов (НГ), играют исключительно важную роль в защитных реакциях организма от влияния экологических факторов инфекционной и неинфекционной природы (108, 109). Установлено, что действие МПО значительно усиливается при добавлении в среду перекиси водорода и галоида, то есть катионный белок в полной мере проявляет свое свойство только при наличии МПО системы (219, 220, 221). Это обосновало необходимость параллельного определения содержания лизосомальных катионных белков и миелопероксидазы в наших исследованиях.

Немаловажное значение в оценке состояния НСРО имеет и определение функциональной активности (классы клеток) НГ, потому что по этим данным, как свидетельствуют имеющиеся в литературе работы, можно установить характер нарушения неспецифической резистентности организма в условиях воздействия на него различных экологически неблагоприятных факторов окружающей среды.

Исходя из вышеизложенного и учитывая недостаточную изученность НСРО при широко распространенной в экологически неблагоприятных условиях Приаралья МКБ, мы исследовали при этой патологии состояние НСРО, по данным изменения среднецитохимического коэффициента (СЦК) лизосомальных катионных белков (ЛКБ) и миелопероксидазы (МПО), а также функциональной активности (классы клеток) нейтрофильных гранулоцитов (НГ).

Полученные данные в этой главе свидетельствуют о том, что у больных при МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита, так и осложнившейся хроническим пиелонефритом, показатели СЦК ЛКБ и МПО по сравнению с практически здоровыми людьми, проживающих в регионе Приаралья, снижены. Причем более значительное снижение отмечалось у больных МКБ, у которых заболевание развивалась на фоне воспалительного процесса в почках.

Следовательно, полученные данные показывают, что в экологически неблагоприятных условиях Приаралья МКБ развивается на фоне значительного ослабления НСРО, «сбоя» и «полома» её лейкоцитарно-клеточного звена. Далее, наше исследование функциональной активности НГ по ЛКБ и МПО с разделением их на 3 класса, показало увеличение у больных МКБ количества низкоактивных и среднеактивных клеток при снижении количества высокоактивных нейтрофильных гранулоцитов, причем изменения были более выражены по МПО, чем ЛКБ.

Такой характер изменения активности НГ является доказательством того, что у больных МКБ в условиях Приаралья неспецифическая резистентность организма не только ослаблена и подавлена, но сами НГ в функциональном плане при мочекаменной болезни, по-видимому, неполноценны и дефектны.

Вместе с тем изучение содержания лизосомальных катионных белков по данным СЦК у здоровых людей и больных МКБ, осложненной хроническим пиелонефритом, в сравнительном плане позволило установить, что показатели СЦК ЛКБ у больных как до, так и после оперативного удаления конкрементов были значительно ниже, чем у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья. Кроме того в послеоперационном периоде отмечалась некоторая тенденция к нарастанию СЦК ЛКБ, по сравнению с дооперационным периодом.

В то же время в функциональной активности (классы клеток) НГ по ЛКБ, относительно данных здоровых людей, имело место значительное увеличение количества среднеактивных клеток II-класса, при уменьшении количества высокоактивных клеток III-класса.

В количестве же функционально низкоактивных клеток I-класса, отмечалось некоторое их снижение как в до, так и в послеоперационном периоде. Вместе с тем в послеоперационном периоде привлекало внимание некоторое нарастание функциональной активности НГ с увеличением количества высокоактивных клеток III-класса.

Это означает, что по функциональным особенностям НГ больных с МКБ, можно отнести к слабо- и, отчасти, к среднерезистентным воспалительным заболеваниям почек и конкрементогенезу индивидуумам.

Что касается изменения СЦК МПО и функциональной активности (классы клеток) НГ по МПО, то констатированы несколько иные результаты. Так, СЦК МПО у больных МКБ, осложненной хроническим пиелонефритом как до, так и после оперативного удаления камней, особенно не отличался от данных здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья. Однако в послеоперационном периоде наблюдалось достоверное увеличение СЦК МПО и этим отличался от изменения СЦК ЛКБ. Изменения же функциональной активности НГ по данным МПО характеризовались тем, что наряду с увеличением количества функционально среднеактивных клеток II-класса, как и по данным ЛКБ, достоверно увеличивалось количество функционально высокоактивных клеток III-класса.

Следовательно, в отличие от изменения функциональной активности НГ по ЛКБ, речь шла не о тенденции к увеличению, а достоверном увеличении количества функционально высокоактивных клеток III класса. Другими словами роль оперативного вмешательства в восстановлении изученных показателей ЛКЗ НСРО сказывалось по МПО в большей степени, чем по ЛКБ, то есть по данным изменения функциональной активности по МПО, в отличие от ЛКБ, можно было говорить о явном сдвиге в сторону повышения резистентности организма после оперативного удаления камней из почек.

4.4. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма при МКБ с локализацией камней в различных отделах мочевого тракта

В этой главе приводятся результаты исследования лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма (НСРО) у больных МКБ по данным СЦК ЛКБ и МПО, а также функциональной активности НГ, в зависимости от локализации камней в различных отделах мочевого тракта. Проанализированы данные 73 больных, независимо от того, развивалась ли МКБ на фоне хронического пиелонефрита, или хронический пиелонефрит был осложнением МКБ. Среди исследованных больных у 17 были камни в правой почке, у 18 – в левой почке, у 13 – в правом мочеточнике, у 22 – в левом мочеточнике и у 3 – в мочевом пузыре. Контролем служили данные практически здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья. Среди больных мужчин было 43, женщин – 30.

4.4.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах

Динамика изменений СЦК ЛКБ НГ представлена в табл. 4.4.1.13. и на рис.4.4.1.14. Анализ этих данных показывает, что СЦК ЛКБ у больных МКБ при локализации камней в правой почке, правом и левом мочеточнике и мочевом пузыре был ниже, чем у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья, ($P < 0,05-0,001$), а при локализации в левой почке различие было не существенным и не достоверным ($P > 0,05$).

В то же время сопоставление показателей СЦК ЛКБ у больных МКБ между отдельными группами, в зависимости от локализации камней в мочевом тракте, не выявило особых различий ($P > 0,05$). Это означает, что локализация камней в той и другой части мочевого тракта, по-видимому, не имеет решающего значения в изменении СЦК ЛКБ НГ. С нашей точки зрения в таком характере изменений СЦК ЛКБ, важным, скорее всего, является сам факт формирования конкрементогенеза на фоне снижения неспецифической резистентности организма в экологически неблагоприятных условиях Приаралья, а не локализация камней в мочевом тракте.

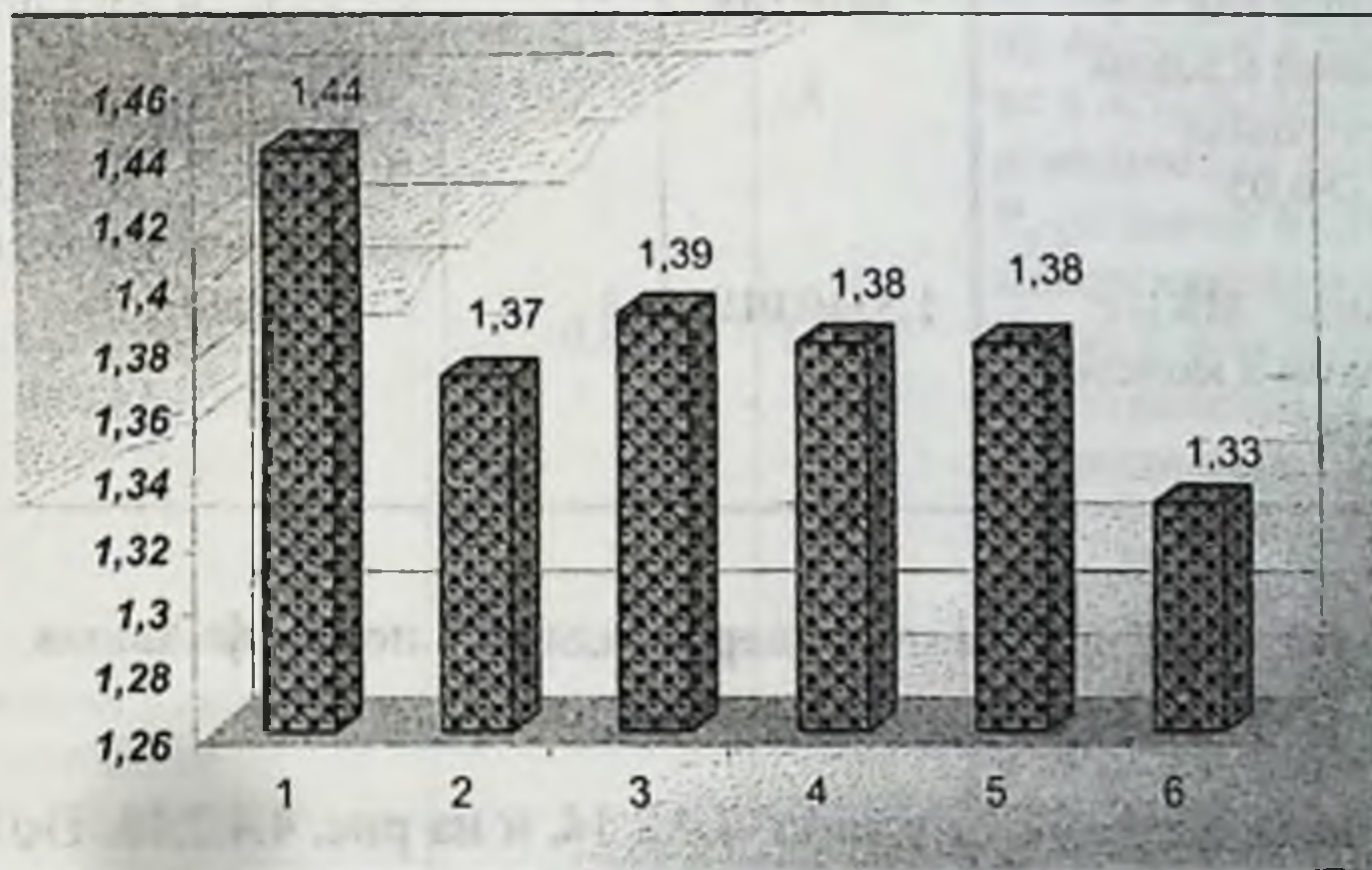


Рис. 4.4.1.14. Графическое изображение содержания лизосомальных катионных белков в НГ

Содержание лизосомальных катионных белков в НГ ($M \pm m$), усл. ед.

№	Обследованная группа	СЦК ЛКБ	Кол-во (n)	Примечание:
1	Здоровые люди $P-P_5 < 0,05-0,001$	$1,44 \pm 0,013$	21	Р-вероятность различия СЦК ЛКБ между здоровыми людьми и больными МКБ со всеми видами локализации камней. P_1 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в правой почке и остальными видами локализации камней. P_2 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в левой почке и остальными видами локализации камней. P_3 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в правом мочеточнике и остальными видами локализации камней. P_4 - P_5 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в левом мочеточнике и мочевом пузыре.
2	Больные МКБ с камнями в правой почке $P_1-P_5 > 0,05$	$1,37 \pm 0,013$	17	
3	Больные МКБ с камнями в левой почке $P_2-P_5 > 0,05$	$1,39 \pm 0,025$	18	
4	Больные МКБ с камнями в правом мочеточнике $P_3-P_5 > 0,05$	$1,38 \pm 0,024$	13	
5	Больные МКБ с камнями в левом мочеточнике $P_4-P_5 > 0,05$	$1,38 \pm 0,016$	22	
6	Больные МКБ с камнями в мочевом пузыре	$1,33 \pm 0,019$	3	

4.4.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах

Эти данные приводятся в табл. 4.4.2.14. и на рис. 4.4.2.15. По сравнению с данными здоровых людей, у больных МКБ при локализации камней в правой и левой почке, правом и левом мочеточнике, показатели СЦК МПО существенно не изменились и были статистически недостоверными ($P > 0,05$). Различие было констатировано лишь у больных с камнями

мочевого пузыря, у которых СЦК МПО был существенно ниже ($P < 0,05$), чем у здоровых людей.

Что касается изменений СЦК МПО у больных МКБ с различной локализацией камней, то сопоставление полученных данных между отдельными группами показало снижение этого показателя НСРО у больных с камнями мочевого пузыря, по сравнению с данными больных с камнями правой почки и левого мочеточника ($P < 0,05$), при отсутствии различий с другими локализациями камней ($P > 0,05$). Следовательно, в отличие от СЦК ЛКБ, изменение СЦК МПО у больных МКБ с различной локализацией камней, касались лишь отдельных групп.

Табл. 4.4.2.14.

Содержание миелопероксидазы в НГ ($M \pm m$), усл. ед.

№	Обследованная группа	СЦК ЛКБ	Кол-во (n)	Примечание:
1	Здоровые люди $P-P_5 < 0,05-0,02$	$2,62 \pm 0,014$	41	Р-вероятность различия СЦК ЛКБ между здоровыми людьми и больными МКБ со всеми видами локализации камней. P_1 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в правой почке и остальными видами локализации камней. P_2 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в левой почке и остальными видами локализации камней. P_3 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в правом мочеточнике и остальными видами локализации камней. P_4 - P_5 -различие в СЦК ЛКБ между камнями в левом мочеточнике и мочевого пузыря.
2	Больные МКБ с камнями в правой почке $P_1-P_5 < 0,05-0,001$	$2,64 \pm 0,018$	17	
3	Больные МКБ с камнями в левой почке $P_2-P_5 > 0,05$	$2,61 \pm 0,025$	18	
4	Больные МКБ с камнями в правом мочеточнике $P_3-P_5 > 0,05$	$2,61 \pm 0,016$	13	
5	Больные МКБ с камнями в левом мочеточнике $P_4-P_5 > 0,05 < 0,05$	$2,61 \pm 0,016$	22	
6	Больные МКБ с камнями в мочевом пузыре	$2,55 \pm 0,024$	3	

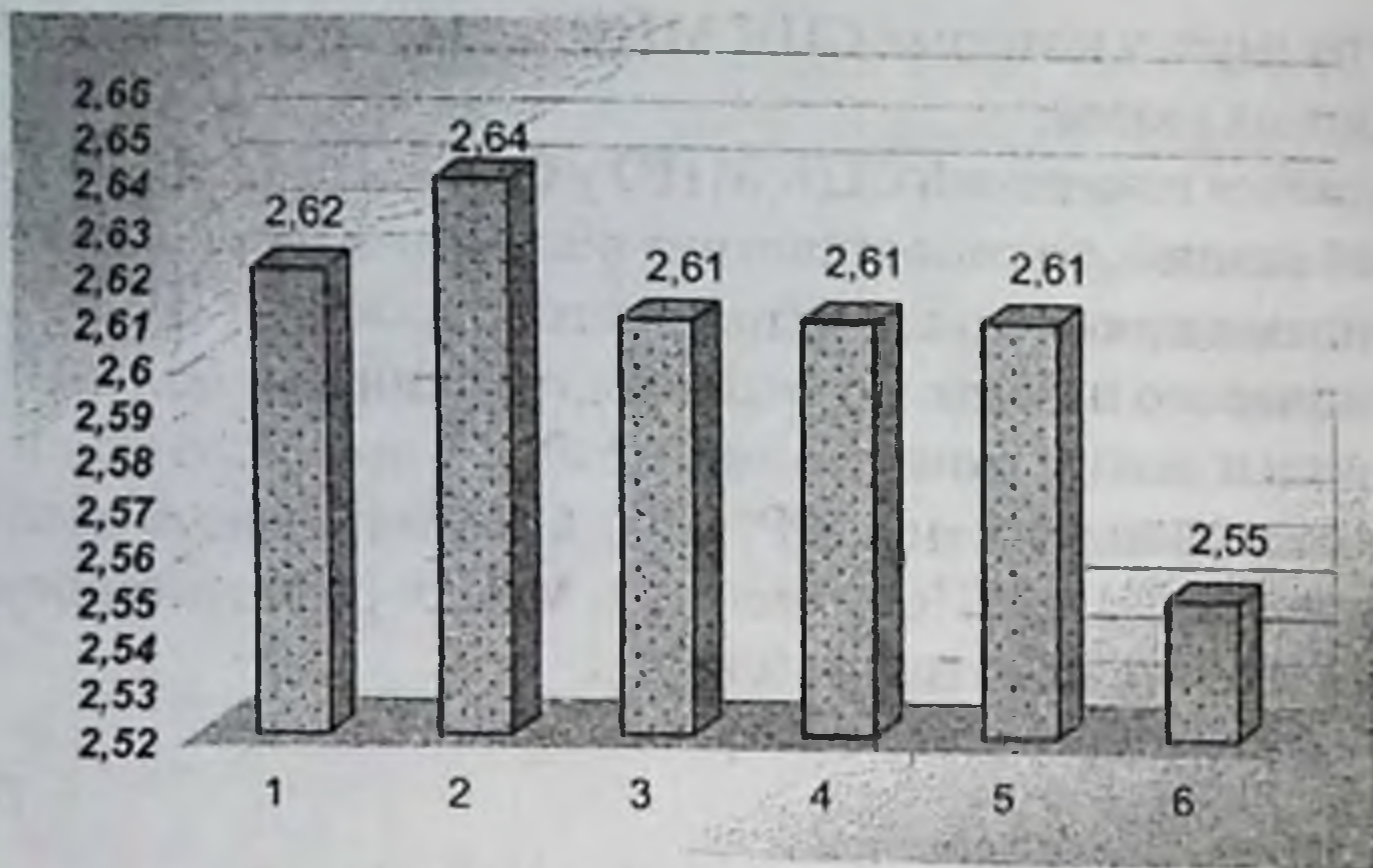


Рис. 4.4.2.15. Графическое изображение содержания миелопероксидазы в НГ

Изучение изменений СЦК ЛКБ и СЦК МПО у больных МКБ, в зависимости от места локализации камней в мочевом тракте, показало, что СЦК ЛКБ изменяется более значительно, чем СЦК МПО. При этом было установлено, что показатели СЦК ЛКБ, по сравнению с данными здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья, существенно снижены, при локализации камней в правой почке, в правом и левом мочеточнике и мочевом пузыре, а СЦК МПО лишь при локализации камней в мочевом пузыре.

При сравнительном изучении показателей СЦК ЛКБ и СЦК МПО между отдельными группами больных МКБ, в зависимости от места локализации камней в мочевом тракте, констатировано снижение СЦК МПО ЛКЗ НСРО лишь у больных с локализацией камней в мочевом пузыре, на фоне отсутствия изменений при других видах локализации камней в мочевом тракте. Полученные данные дают основания для заключения о том, что локализация камней в мочевом тракте у больных МКБ не имеет существенного значения в характере сдвигов показателей ЛКЗ НСРО.

4.4.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков

Динамика полученных данных представлена в табл. 4.4.3.15. и на рис. 4.4.3.16 (а,б,с). Как показывают эти данные, по сравнению со здоровыми людьми, проживающими в регионе Приаралья, у больных МКБ с различ-

Табл. 4.4.3.15.

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков (M±m), в %.

Классы клеток	Здоровые люди	Кол-во (n)	Камень правой почки	Кол-во (n)	Камень левой почки	Кол-во (n)	Камень правого мочеточника	Кол-во (n)	Камень левого мочеточника	Кол-во (n)	Камень мочевого пузыря	Кол-во (n)
I-класс – низко активные клетки	5,61±0,58	21	5,0±0,78	17	3,94±0,73	18	4,3±0,26	13	5,0±0,67	22	2,66±0,27	3
P			>0,05		>0,05		=0,05		>0,05		<0,001	
P ₁					>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	
P ₂							>0,05		>0,05		<0,02	
II-класс – средние активные клетки	74,6±0,81	21	81,1±0,98	17	80,7±2,42	18	82,6±2,1	13	81,6±0,95	22	85,3±1,08	3
P			<0,001		>0,05		<0,02		<0,01		<0,001	
P ₁					>0,05		>0,05		>0,05		<0,02	
P ₂							>0,05		>0,05		<0,02	
III-класс – высоко активные клетки	19,81±1,38	21	13,5±1,27	17	15,7±2,6	18	13,0±0,63	13	13,3±1,03	22	11,3±0,54	3
P			<0,01		>0,05		<0,001		<0,001		<0,001	
P ₁					>0,05		<0,001		<0,001		<0,001	
P ₂							>0,05		>0,05		>0,05	

Примечание: в табл. 3.3.3.12 и 3.3.3.13. P – вероятность различия между здоровыми людьми и больными МКБ с различной локализацией камней в мочевом тракте. P₁ и P₂ – вероятность различия между группами больных МКБ с различной локализацией камней в мочевом тракте

ной локализацией камней в мочевом тракте, среди отдельных классов клеток отмечалось достоверное снижение количества низкоактивных клеток I-класса при локализации камней в правом мочеточнике ($P=0,05$) и в мочевом пузыре ($P<0,01$), а при локализации камней в правой и левой почке, в левом мочеточнике, показатели функциональной активности НГ I-класса существенно не отличались от таковых у здоровых людей, проживающих в этом регионе ($P>0,05$).

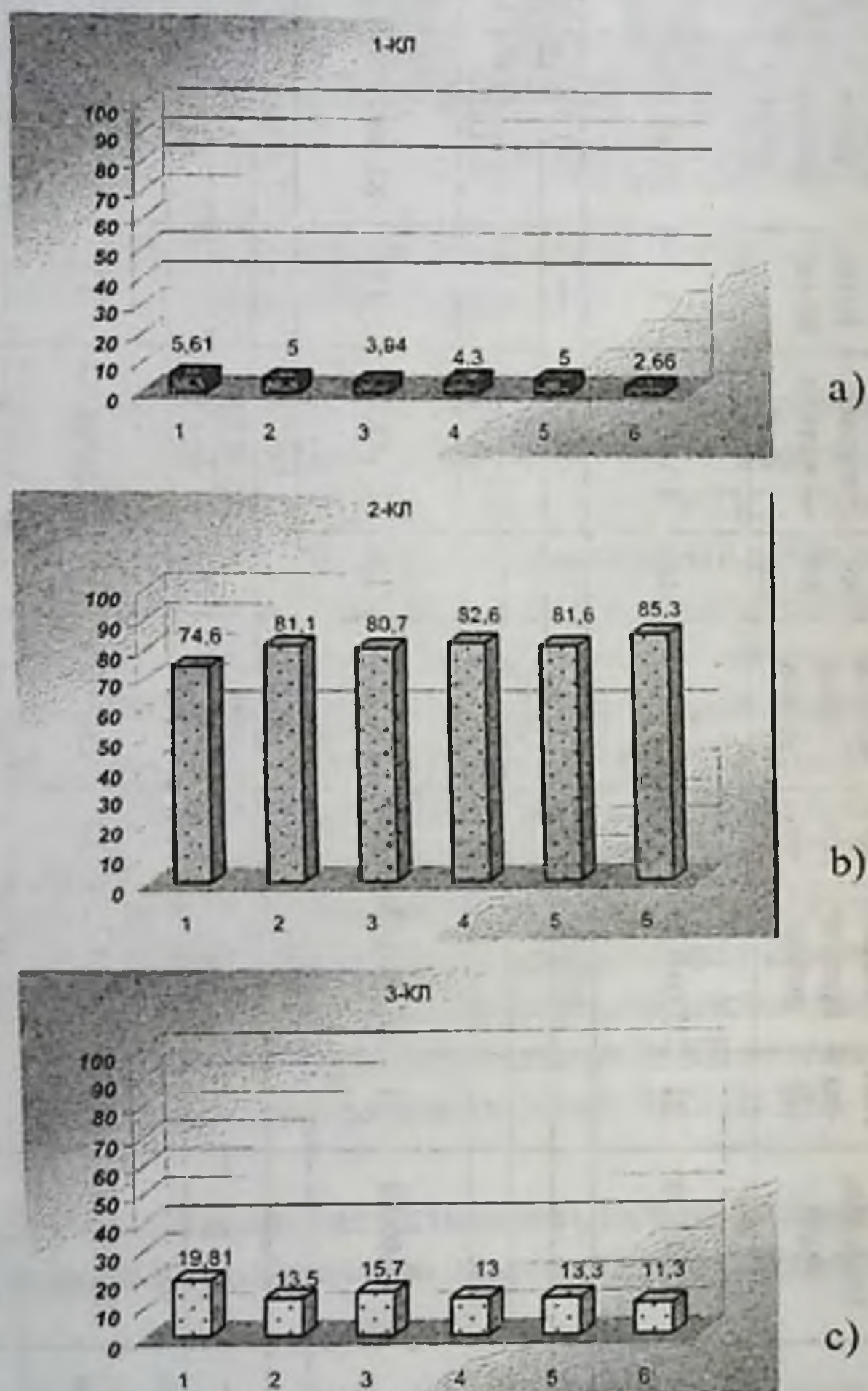


Рис. 4.4.3.16. (а,б,с). Распределение НГ на классы по содержанию лизосомальных катионных белков

Вместе с тем, у исследованных больных, по сравнению со здоровыми людьми, отмечалось значительное увеличение количества функционально среднеактивных клеток II-класса ($P < 0,02$, $P < 0,001$), особенно у больных МКБ с локализацией камней в правой почке, в правом и левом мочеточнике и в мочевом пузыре при снижении количества функционально высокоактивных НГ III-класса ($P < 0,01$, $P < 0,001$). Исключение в этом плане составляли больные с локализацией камней в левой почке, где различие в количестве клеток как II-класса, так и III- класса особенно не отличалось от таковых у здоровых людей ($P > 0,05$).

Следовательно, отличительной особенностью изменения количества НГ разных функциональных классов у больных МКБ с локализацией камней в различных отделах мочевого тракта было то, что в подавляющем большинстве случаев отмечалось увеличение количества функционально среднеактивных клеток II-класса и уменьшение функционально высокоактивных клеток III-класса и низкоактивных клеток I- класса.

Таким образом, полученные данные дают основания для заключения о том, что больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья, по характеру изменения функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ, при всех формах локализации камней в мочевом тракте, можно отнести к слаборезистентным индивидуумам.

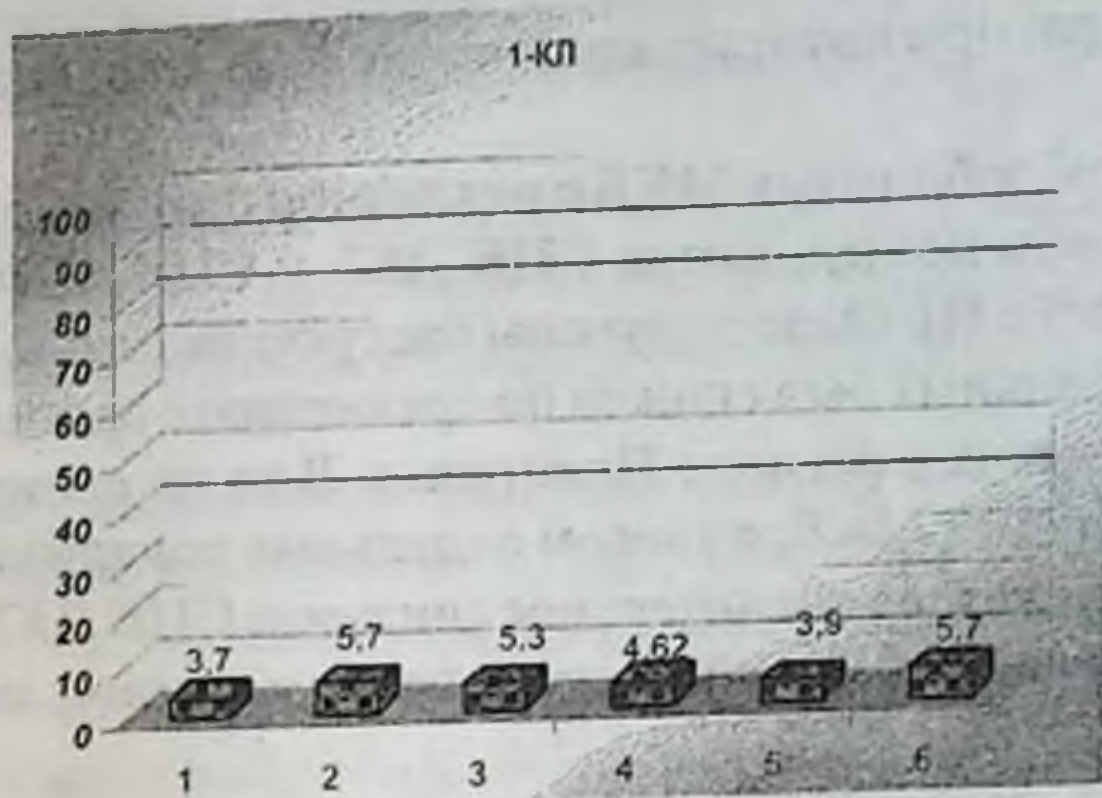
4.4.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы

Эти данные приводятся в табл. 4.4.4.16. и на рис. 4.4.4.17 (а,б,с). Как видно из этой таблицы и рисунка, функциональная активность НГ по содержанию МПО у больных МКБ с различной локализацией камней в мочевом тракте, особенно не отличаются от данных здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья ($P > 0,05$).

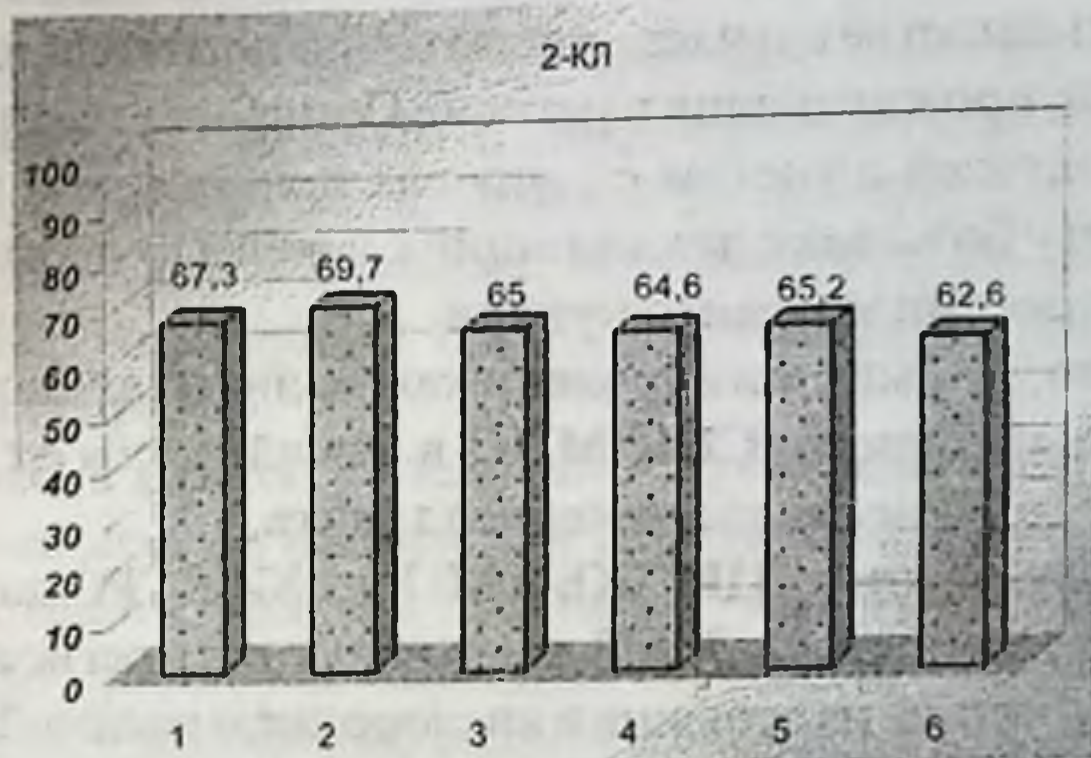
Вместе с тем, при анализе изменений функциональной активности отдельных классов НГ выявлено снижение количества среднеактивных клеток II-класса у больных МКБ с камнями правого мочеточника и мочевого пузыря, по отношению к данным больных с камнями правой почки ($P < 0,05$). Следовательно, в проведенных исследованиях, в отличие от изменения функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ, не выявлены существенные сдвиги в функциональной активности НГ по содержанию МПО как относительно к данным здоровых людей, так и больных МКБ с различной локализацией камней в мочевом тракте. Исключение составляли лишь больные с камнями правого мочеточника

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы ($M \pm m$), в %.

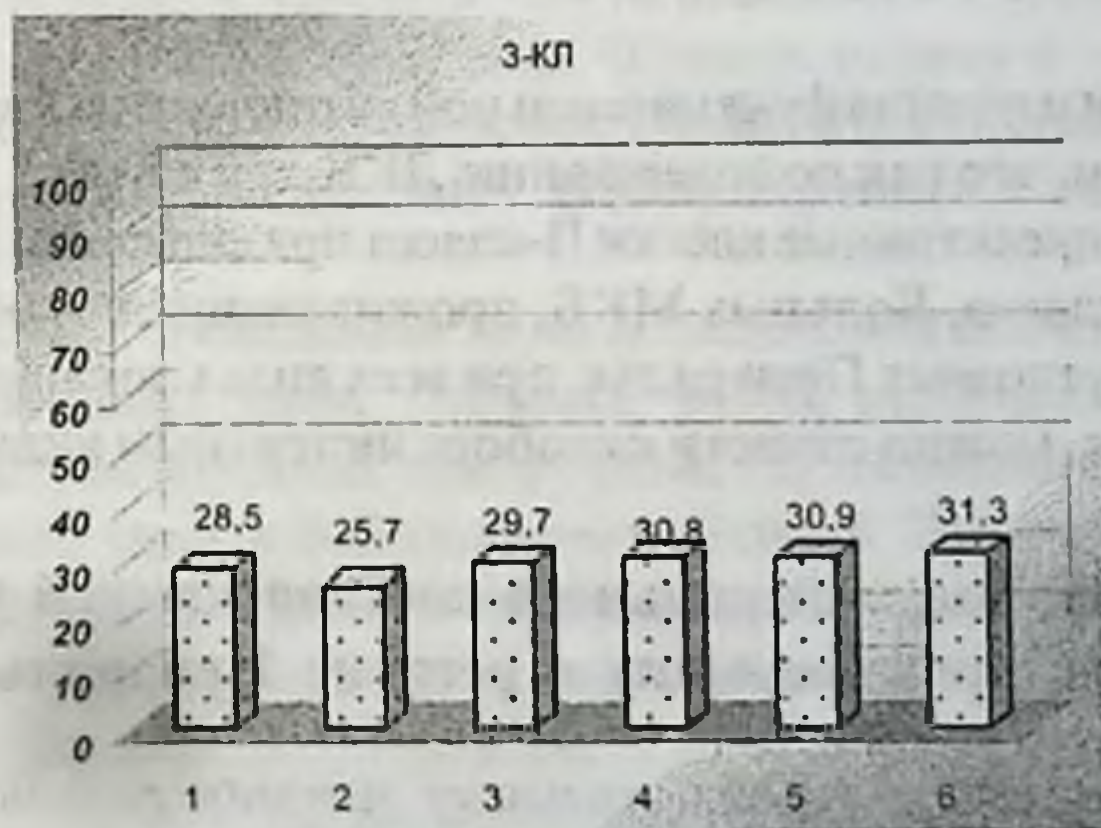
Классы клеток	Здоровые люди	Кол-во (n)	Камень правой почки	Кол-во (n)	Камень левой почки	Кол-во (n)	Камень правого мочеточника	Кол-во (n)	Камень левого мочеточника	Кол-во (n)	Камень мочевого пузыря	Кол-во (n)
I-класс — низко активные клетки	3,7 ± 0,3	41	5,7 ± 0,71	17	5,3 ± 0,94	18	4,62 ± 0,78	13	3,9 ± 0,34	22	5,7 ± 1,65	3
P			>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
P ₁					>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
P ₂							>0,05		>0,05		>0,05	
II-класс — средние активные клетки	67,3 ± 1,1	41	69,7 ± 1,56	17	65,0 ± 2,4	18	64,6 ± 1,67	13	65,2 ± 1,53	22	62,6 ± 2,6	3
P			>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
P ₁					>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
P ₂							>0,05		>0,05		>0,05	
III-класс — высоко активные клетки	28,5 ± 1,1	41	25,7 ± 1,52	17	29,7 ± 2,49	18	30,8 ± 1,73	13	30,9 ± 1,55	22	31,3 ± 4,6	3
P			>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
P ₁					>0,05		<0,05		>0,05		<0,05	
P ₂							>0,05		>0,05		>0,05	



a)



b)



c)

Рис. 4.4.4.17 (а,б,с). Распределение НГ на классы по содержанию мнелопероксидазы

и мочевого пузыря, при которых количество этих клеток даже несколько снижалось.

Таким образом, у больных МКБ с различной локализацией камней в мочевом тракте при исследовании СЦК ЛКБ и СЦК МПО и функциональной активности НГ были получены следующие данные: СЦК ЛКБ у исследованных больных был снижен по сравнению с данными здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья. В то же время сравнительный анализ у больных МКБ, с учетом отдельных локализаций камней в мочевом тракте показало значительное снижение СЦК ЛКБ у больных с локализацией камней в правой почке, в правом и левом мочеточнике и мочевом пузыре.

СЦК МПО у больных МКБ с различной локализацией камней в мочевом тракте, в большинстве случаев, значительно не отличался от такового у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья. При сравнении же изменений показателей с учетом отдельных локализаций камней, СЦК МПО был снижен у больных с локализацией камней в правом мочеточнике, по сравнению с камнями мочевого пузыря.

Следовательно, не было установлено каких-либо закономерных сдвигов в развитии нарушений СЦК МПО в зависимости от локализации камней в том или другом отделе мочевого тракта.

Особенности изменений СЦК ЛКБ и МПО ЛКЗ НСРО дают основание для заключения, что у больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья, выявляются более четкие нарушения в кислороднезависимой форме бактерицидных механизмов НСРО – ЛКБ, чем в кислородзависимой форме – МПО.

На основании изучения функциональной активности НГ можно сделать заключение о том, что как по содержанию ЛКБ, так и МПО, в количестве преобладали среднеактивные клетки II-класса при снижении высокоактивных клеток III-класса. Больных МКБ, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Приаралья, при всех видах локализации камней в мочевом тракте, можно отнести к слаборезистентным индивидуумам.

4.5. Исследование минерального состава камней у больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья

Ознакомление с литературой показывает, что минеральный состав камней у больных мочекаменной болезнью (МКБ) в регионе Приаралья не достаточно исследован. Между тем изучение этого вопроса имеет большое значение при применении консервативных методов лечения и метафилакти-

тики МКБ. Более того, изучение химического состава камней поможет выяснению причин происхождения конкрементов при МКБ (31, 37, 92, 195, 223, 275).

Нами исследован химический состав камней у 53 больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья. Минеральный состав камней, извлеченных из мочевого тракта, определяли с помощью спектрального анализа.

Полученные данные представлены в табл. 4.5.17. При изучении минерального состава камней мочевого тракта больных МКБ нас интересовал вопрос о частоте встречаемости, а также минеральный состав однородных и смешанных по составу камней. С этой целью полученные нами данные мы сопоставляли с исследованиями, проведенными в других регионах и городах (223).

Сравнительный анализ наших данных с данными других авторов (табл. 4.5.17.) показывает, что у больных с МКБ в регионе Приаралья чаще встречаются камни, состоящие из вевеллита (66%), урицита (28,3%), гидроксиапатита (20,7%) и урата аммония. В то же время камни, состоящие из ведделлита (18,9%), струвита (7,5%) встречаются реже, чем у больных МКБ из других городов.

Кроме этого, в наших исследованиях установлены также различия в частоте встречаемости и минеральном составе однородных и смешанных по составу камней (табл. 4.5.18). Так, у больных МКБ из региона Приаралья, по сравнению с другими городами, чаще встречаются камни, состоящие из урецита (без водной мочевой кислоты) в 11,3%, струвита – в 3,8%, вевеллита + урицита – 5,7%, вевеллита + урицита + дигидромочевой кислоты – в 3,8% случаев. Однако, наряду с этим у больных, проживающих в регионе Приаралья, значительно меньше встречаются камни из вевеллита + ведделлита (9,4%), струвита + карбонат апатита (9,4%).

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что у исследованных нами больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья, встречаются как однородные, так и смешанные камни, состоящие в основном из мочевой кислоты и её солей. Это может указывать на нарушение у больных обмена мочевой кислоты в виде мочекислового диатеза с последующим развитием уратурии и образованием на фоне снижения рН мочи уратных (мочевых) камней.

Преимущественное образование уратных камней на примере кристаллурии у жителей Приаралья наблюдали и другие авторы (143). В этих исследованиях мочекислая (уратная) кристаллурия была обнаружена у

жителей поселка Гандимян Хорезмского вилоята в 10,2%, оксалатная – в 4,0%, фосфатная – в 2,5%, а трипельфосфатная кристаллурия – в 1,7% случаев.

Табл. 4.5.17.

Частота встречаемости различных минералов в мочевых камнях по нашим данным и данным других авторов (Г. Шуберт и соавт., 1990) в %

Тип минерала	Узбекистан (регион Приаралья) n = 53	Киргизия n = 127	Москва n = 325	Берлин n = 100
Вевеллит	66,0	33,8	59,8	80,9
Ведделлит	18,9	24,0	32,3	51,7
Урицит	28,3	17,2	19,7	8,4
Струвит	7,5	41,2	20,5	17,3
Карбонатапатит	3,8	52,3	52,8	49,8
Урат аммония	13,2	7,4	2,4	1,7
Гидроксиапатит	20,7			
Дигидрат мочевой кислоты	7,5	1,2	2,4	3,7
Моногидрат мочевой кислоты	1,9			

Мы считаем, что преимущественное образование мочевых камней у больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья, может быть связано и с канальцевой дисфункцией почек с последующим нарушением реабсорбции мочевой кислоты (37) в результате токсического воздействия на почки экологически неблагоприятных факторов Аральской катастрофы.

Доказательством этому является обнаружение корреляционной связи между общей заболеваемостью детского населения в региона Приаралья, в том числе и патологией мочевыделительной системы, и степенью загрязнения состава питьевой воды, а также пестицидной нагрузкой окружающей среды (2, 7, 66, 67, 70, 102, 113).

Минеральный состав однородных и смешанных по составу камней по нашим данным и данным других авторов (Г. Шуберт и соавт., 1990) в %

Минеральный состав камней	Узбекистан (регион Приаралья)	Москва	Берлин
Вевеллит + ведделит	9,4	12,0	33,2
Ведделит	22,6	6,5	24,9
Урицит (безводная мочева кислота)	11,3	10,5	2,3
Струвит + карбонат апатит	3,8	15,3	70,0
Урицит + дигидрат мочева кислота	3,8	1,3	3,9
Вевеллит + урицит	5,7	2,5	2,9
Вевеллит + урицит + дигидрат мочева кислоты	3,8	0,2	1,8
Струвит	3,8	2,2	0,4
Вевеллит + урат аммоний	11,3		
Вевеллит + ведделлит + урицит + гидроксиапатит	1,9		
Гидроксиапатит	7,5		
Вевеллит + гидроксиапатит	5,7		
Вевеллит + ведделлит + гидроксиапатит	5,7		
Урат аммония	3,8		

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высыханием Аральского моря, приведшим к возрастанию влияния на организм различных экологически вредных факторов, к которым можно отнести повышение засоленности воды и почвы, изменение химического состава воды, её кислотности и повышение содержания в ней нитратов, солей тяжелых металлов, пестицидов и др. (1, 9, 22, 78, 97, 114). в регионе Приаралья из года в год увеличивается заболеваемость туберкулезом, неспецифическими воспалительными заболеваниями легких, анемией, желчнокаменной болезнью, опухолевыми заболеваниями и др. (80, 100, 101, 192, 196, 197). Растет уровень общей заболеваемости детей (102). Обращает на себя внимание неуклонный рост в регионе Приаралья урологических заболеваний, в частности, мочекаменной болезни (МКБ). По данным литературы в Хорезмском вилояте к 1994 году интенсивные показатели заболеваемости населения МКБ возросли в 1,9 раза, а спустя 3 года в вилояте было зарегистрировано 3200 случаев мочекаменной болезни (80). Согласно данным статистического управления МЗ РУз, в 2006 году число больных МКБ по Республике составило 48,29 человек на 100 тыс. населения. Ведущее место по этому показателю занимает Хорезмский вилоят – 225,15 человек на 100 тыс. населения (42).

Следует отметить, что в своем выступлении Президент нашей республики И.А.Каримов на открытии в 2006 году в Хорезмском вилояте филиала Республиканского Специализированного Научного Центра урологии особо обратил внимание на рост заболеваемости почек в регионе Приаралья. Поэтому в настоящее время детальное изучение механизма возникновения, развития и течения различных заболеваний почек в регионе Приаралья приобретает исключительно большое значение. Однако работ, посвященных исследованию особенностей возникновения, механизмов развития и течения МКБ и пиелонефрита у людей, проживающих в регионе Приаралья, в доступной литературе мы не встретили. Совершенно неизученным у больных МКБ и пиелонефритом, является состояние неспецифической резистентности организма (НСРО), особенно её защитных и бактерицидных факторов, связанных с нейтрофильными гранулоцитами (НГ) периферической крови, т.е. лейкоцитарно-клеточное звено (ЛКЗ) НСРО.

Как известно, НСРО определяет устойчивость организма ко многим отрицательным экологическим факторам внешней среды инфекционной и неинфекционной природы (149, 192). Если эта резистентность снижается, соответственно увеличивается склонность к развитию различных заболеваний, особенно воспалительного генеза.

Установлено, что ослабление НСРО способствует длительному поддержанию и хронизации очага воспалительного процесса в мочеполовой системе и легких (192, 200), а воспалительный процесс в почках, как известно ещё со времен работ Elstein, Nicolager (цит. по О.Л. Тиктинскому) увеличивает риск развития МКБ. Об этом свидетельствуют и работы последних лет (10, 50, 186). Однако, конкретная роль воспалительного процесса в почках в конкрементогенезе с точки зрения изменения НСРО не выяснена, не изучен и состав камней у больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья.

Поэтому мы в своих исследованиях исходили из того, что изучение состояния НСРО и ее ЛКЗ у больных МКБ и пиелонефритом, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Приаралья, поможет выяснению особенностей развития МКБ и механизмов конкрементогенеза при этой болезни и тем самым способствует выработке патогенетического подхода к лечению и метафилактике МКБ.

В настоящей работе нами изучено в общей сложности состояние ЛКЗ НСРО у 85 больных МКБ и пиелонефритом. Контролем служили данные 21 практически здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья. Таким образом, в работе всего было исследовано 106 человек, среди которых мужчин было 66, женщин – 40. Возраст больных колебался в пределах от 16 до 76 лет.

Состояние ЛКЗ НСРО изучалось на основании определения среднецитохимического коэффициента (СЦК) лизосомальных катионных белков (ЛКБ) и миелопероксидазы (МПО) нейтрофильных гранулоцитов (НГ) периферической крови. Кроме этого, исследовалась функциональная активность НГ, путем деления их на 3 класса: низкоактивные клетки (1 класс), среднеактивные клетки (2 класс) и высокоактивные клетки (3 класс).

Исследованные больные в зависимости от характера сочетания МКБ с пиелонефритом были условно разделены на 2 группы. Первую группу составили больные, у которых МКБ развивалась на фоне хронического пиелонефрита. Таких больных было 32. Вторую группу составили больные с МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом (53 человека). У некоторых больных исследовалось ЛКЗ НСРО до и после оперативного удаления камней из мочевого тракта для выяснения динамики восстановления факторов НСРО после удаления камней. В работе, кроме этого, были исследованы особенности изменения ЛКЗ НСРО у больных МКБ в зависимости от локализации камней в различных отделах мочевого тракта, а также изучен состав камней, извлеченных из мочевого тракта.

Прежде всего, следует отметить, что проведенные нами исследования факторов НСРО у здоровых людей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Приаралья, показали, что СЦК ЛКБ и СЦК МПО НСРО были у них ниже, чем у здоровых людей, проживающих вдали от Аральской катастрофы, например, в Самарканде (192)* (см. табл. 3.1.20 с. 93). Это свидетельствует о том, что у практически здоровых людей, проживающих в условиях Приаралья, НСРО по сравнению с людьми, которые проживают вдали от региона Приаралья, была ослаблена. К тому же, при изучении соотношения классов НГ периферической крови у этих людей было установлено преобладание среди НГ слабо- и среднеактивных клеток 1 и 2 классов и по этому признаку их можно было отнести, по классификации В.В. Пастушенкова, к низко- и, отчасти, к среднерезистентным индивидуумам (149).

Эти данные дают основание для заключения: у практически здоровых людей, проживающих в Приаралье, НСРО по данным СЦК ЛКБ и МПО, оказалась сниженной. Поэтому, с определенной долей уверенности, можно сказать, что у практически здоровых людей, которые проживают в регионе Приаралья, в результате длительного контакта с экологически неблагоприятными факторами окружающей среды, видимо, формируется своего рода преморбидный фон, способствующий более частому возникновению и развитию различных заболеваний, в том числе, и МКБ.

Что касается результатов исследования больных МКБ и пиелонефритом, проживающих в регионе Приаралья, то у больных как первой группы с МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита, так и второй группы с МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, показатели СЦК ЛКБ НСРО были ниже, чем у практически здоровых людей этого региона, что свидетельствует о нарушениях функционирования у исследованных больных факторов ЛКЗ НСРО. Особенно резкое снижение СЦК ЛКБ отмечалось у больных первой группы с МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита.

Сравнительный анализ данных изменений факторов НСРО у больных с МКБ первой и второй группы дает основание для заключения: у больных первой группы присоединение камнеобразования к пиелонефриту, видимо, ещё больше угнетает НСРО и создает благоприятные условия для конкрементогенеза и ускорения развития МКБ, так как в о с п а л и т е л ь н ы й п р о ц е с с (разрядка наша), наряду с другими факторами, является

* Исследование здоровых людей в Самарканде проводилось О.С. Турдиевой.

одним из активаторов камнеобразования в почке (10, 50, 186). Более того, при хроническом пиелонефрите воспаление, как типичный патологический процесс, теряет свое биологическое защитно-приспособительное значение (122), следовательно, приводит к еще большему угнетению неспецифической защитной реакции организма. На эти особенности в литературе, при трактовке механизма развития МКБ на фоне хронического пиелонефрита, обращают недостаточное внимание.

В последние годы накопилось большое число работ, свидетельствующих о ведущей роли НГ в НСРО (44, 108, 156). Содержащиеся в НГ ЛКБ и МПО обладают мощными бактерицидными свойствами, поэтому считают, что НГ являются главными составляющими НСРО. В настоящее время, в литературе появилось понятие лейкоцитарно-клеточное звено (ЛКЗ) НСРО, которое включает, прежде всего, функционирование кислороднезависимой (ЛКБ) и кислородзависимой (МПО) системы этой формы резистентности (211).

Как известно, ЛКБ НГ, получившим свое название благодаря высокому заряду молекулы, свойственны выраженные антимикробные и другие защитные свойства, поэтому формирование, уровень и эффективность проявления НСРО определяются, прежде всего, содержанием ЛКБ в НГ.

В ряде публикаций по изменению ЛКБ НГ при патологических процессах, приводятся данные о значительном снижении содержания ЛКБ в НГ периферической крови у больных при гепатитах различной этиологии, аппендиците, холецистите, пневмонии, ОРЗ и др. заболеваниях (58, 59, 127, 135, 136). По данным исследования ЛКБ в НГ у больных, проживающих в регионе Приаралья, с острой и хронической пневмонией, острым и хроническим бронхитами, отмечается существенное снижение СЦК ЛКБ и МПО в НГ периферической крови (192). Более того, в НГ больных с бронхолегочными заболеваниями, как результат нарушения гранулогенеза, особенно при острой пневмонии, выявляются так называемые аномальные гранулы, причем число их тем больше, чем ниже показатель СЦК ЛКБ.

Исследование МПО (лейкоцитарной пероксидазы) в наших исследованиях показало несколько иные результаты. Показатели СЦК МПО у обеих исследованных групп больных с МКБ были достоверно ниже, чем у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья, что также свидетельствует о снижении у них НСРО. Причем, между больными пиелонефритом и МКБ (первая группа) и МКБ, осложненной пиелонефритом (вторая группа) особых различий установлено не было.

Следовательно, по показателю СЦК МПО, можно также констатировать значительное снижение НСРО у обеих групп больных, по сравнению

со здоровыми людьми. В связи с этим создаются определенные условия, способствующие развитию воспалительного процесса (пиелонефрита), как активатора образования камней в почках.

По литературным данным СЦК МПО значительно снижается при ИБС, инфаркте миокарда, ревматизме, туберкулезе, опухолях, а у больных хроническим миелолейкозом, особенно в его терминальной стадии, этот показатель уменьшается до очень низких цифр (96, 116, 137, 188, 220, 221).

Как известно, значение МПО для защиты макроорганизма велико и обусловлено это не только большим содержанием ее в НГ, но и высокой неспецифической активностью в реакциях с различными биологическими соединениями. В ходе окислительного взрыва реакционные интермедиаторы кислорода не только выделяются в область фаголизосомы НГ, но и попадают в ближайшее микроокружение, где способны вызывать необратимые повреждения тканей, клеток и макромолекул (89, 90, 285). Участвуя в окислительных процессах, МПО отщепляет от H_2O_2 , образовавшейся в процессе жизнедеятельности клеток, атомарный кислород. Последний является сильным окислителем и используется клеткой в окислительно-восстановительных процессах (24, 287-300). Считают, что наиболее сильным кислородзависимым антимикробным фактором нейтрофилов является система МПО – H_2O_2 – Cl^- (49).

Как отмечают, МПО, содержащейся в азурофильных гранулах нейтрофилов катализирует реакцию между ионом галогена (обычно хлора) и перекисью водорода, что приводит к образованию хлорноватистой кислоты (гипохлоритного аниона OCl^-):

Миелопероксидаза



Гипохлорид сам по себе оказывает выраженное бактерицидное влияние. Кроме того, он может реагировать с аммонием или аминами, образуя бактерицидные хлорамины. Следовательно, система МПО – H_2O_2 – Cl^- является наиболее сильным кислородзависимым антимикробным фактором нейтрофилов (49).

В литературе имеются работы экспериментального и клинического характера, свидетельствующие о роли МПО и перекиси водорода (H_2O_2) в развитии воспалительных процессов в различных органах, в частности, в почках. Так, сообщается о двух случаях быстро прогрессирующего гломерулонефрита с ограниченной и системной склеродермией, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) к МПО (282).

Выявлена положительная корреляция между мезангиокапиллярным гломерулонефритом, имеющим, как правило, тяжелое клиническое течение и неблагоприятный прогноз, и наличием антител к МПО в сыворотке крови (21). АНЦА, как считают многие авторы, снижая активность МПО или через блокирование её, подавляет деятельность сосудистой активности и влияет, таким образом, на васкулит с его почечным проявлением (280). Поэтому имеется мнение о том, что АНЦА к МПО являются важным диагностическим маркером системного васкулита при серповидном гломерулонефрите (293).

АНЦА к МПО вызывают острое воспаление и микроскопический некроз, увеличению объема органов, особенно почек, что приводит к ренальному повреждению и к смерти (294). В экспериментальных исследованиях введение мышам специфических к МПО АНЦА вызывает у них развитие некротического серповидного гломерулонефрита и некротического васкулита (313). Доказана также роль МПО НГ в уничтожении бактериальных колоний, выделенных у больных с инфекцией мочевого тракта (гноеродная псевдомонада и 3 других её вида).

Циркулирующие антинейтрофильные цитоплазматические антитела (Р – АНЦА) со специфичностью к МПО часто обнаруживаются у больных с иммунонекротизирующим гломерулонефритом. При этом показано, что повреждение почек оказывается менее активным у больных с МПО – неспецифическими Р – АНЦА, чем у больных с МПО – специфическими Р – АНЦА (286). Вместе с тем, изучение МПО – положительных и внеклеточных МПО в клубочках МПО – АНЦА – ассоциированного гломерулонефрита показало, что активированные МПО – положительные клетки, включающие нейтрофилы и моноциты, вызывают повреждение капилляров в почечных клубочках через освобождение МПО. Причем МПО – положительные клетки увеличиваются в количестве в зависимости от степени острого гломерулярного повреждения (269).

Имеются данные о том, что эндогенная МПО локально способствует не только повреждению клубочков при нейтрофил - медицированном гломерулонефрите, но и ослабляет возникновение адаптивной иммунной реакции, вызывая усиливающийся в аутологусной фазе гломерулонефрита подавление Т – клеточной пролиферации, образования цитокинов и соотношения Тх1: Тх2 (282).

Установлено, что кислородные радикалы, образованные системой миелопероксидаза – перекись водорода – производные галогена, активируют протеолитические ферменты (протеиназы), которые разрушают коллаген и другие компоненты внеклеточной матрицы, присутствующих в ба-

зальной мембране клубочков и мезангии. Эти кислородные радикалы и протеиназы могут вызывать и усиливать повреждение клубочков. Они действуют как вторичные активаторы цитокинов через фактор транскрипции Γ – каппа В, стимулируют образование ФНО – альфа, ИЛ – 1, ИЛ – 6 и влияние экспрессии моноцито-специфических цитокинов (СГ – 1 и МСР – 1) (311).

В аспекте приведенных литературных данных, с учетом того, что при пиелонефрите повреждается не только интерстициальная ткань почек, чашки и лоханки, но и клубочковый аппарат, нам представляется, что зарегистрированное снижение СЦК МПО у исследованных нами больных с МКБ обеих групп, имеет непосредственное отношение к развитию хронического пиелонефрита, вследствие нарушения функционирования этой важнейшей противомикробной защиты организма.

При исследовании функциональной активности НГ по ЛКБ и МПО у больных МКБ первой и второй группы были получены данные, свидетельствующие о том, что у них значительно больше, чем у практически здоровых людей, проживающих в условиях Приаралья, возросло число неактивных клеток 2 класса, при резком снижении количества высокоактивных клеток 3 класса и фактически не измененном уровне низкоактивных НГ 1 класса.

Следовательно, можно подчеркнуть, у больных первой группы с МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита, и второй группы с МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, заболевание протекает фактически при функционировании в организме слабых и дефектных НГ. Это, возможно, явилось причиной не только ускоренного развития МКБ у больных первой группы, но и возможно стало причиной осложнения МКБ пиелонефритом с последующей хронизацией воспалительного процесса в чашечно-лоханочной системе почек у больных второй группы.

Таким образом, как показывают представленные нами данные, снижение и угнетение факторов НСРО у больных МКБ способствует развитию воспалительного процесса в почках – хронического пиелонефрита, который играет роль активатора камнеобразования.

Однако, перед нами возник другой вопрос – что является конкретным субстратом, морфологической основой этой активации? Если иметь в виду, что конкрементогенез начинается с образования матрицы, состоящей из белка, то за счет какого белка формируется эта матрица камня? В литературе на этот вопрос длительное время не было конкретного ответа. Речь шла только о том, что воспалительный процесс способствует образованию белковой матрицы будущего камня. Какой это белок – вопрос оставался

без ответа. Лишь исследования последних лет стали приближаться к решению этого важнейшего вопроса.

При изучении литературы о значении МПО мы обратили внимание на очень любопытный факт. В одном из исследований был детально изучен и проведен тандемный анализ состава мочевых камней. Эти исследования показали, что в мочевых камнях обнаруживаются белки, идентифицированные как А цепь миелопероксидазы, альфа дефенсин и калгранулин (283). Сопоставление этих данных с данными наших исследований об изменении содержания МПО, как одного из факторов ЛКЗ НСРО, показало, что результатом подавления ЛКЗ НСРО, по-видимому, является не только развитие воспалительного процесса – хронического пиелонефрита, но и, как при любой воспалительной реакции, разрушение НГ с выходом из них миелопероксидазы, дефенсина и др. белков. Эти вещества идут, видимо, на построение матрицы, участвуя в процессе нуклеации камня при МКБ.

Последующие этапы развития процесса конкрементогенеза и формирования камня у больных МКБ в регионе Приаралья зависят от многих факторов. Среди этих факторов, прежде всего, нам следует назвать роль перенасыщения мочи солями, нарушение соотношения коллоидно-кристаллоидного равновесия и роль тубулопатии.

Следует отметить, что, по литературным данным, засоленность земель южного Приаралья изучалась путем проведения территориальной дифференциации (166). Согласно этому, весь этот регион делится на две зоны: катастрофическую и критическую, каждая из которых подразделяется ещё на две подзоны. Хорезмский вилоят относится к первой подзоне второй критической зоны, из различных районов которого больные МКБ поступают в урологическое отделение Хорезмского филиала РНЦЭМП, где мы проводили свои исследования. Для этой территории характерна очень высокая степень засоления земель, а основным источником водоснабжения – река Амударья, загрязнена еще коллекторно-дренажными водами. Показатели качества воды в Хорезмском вилояте за последние 10 лет ухудшились в 1,5-2 раза. Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воде превышает норму в 2-3 раза, фенолов в 6-14 раз (69, 162).

Опираясь на данные, имеющиеся в литературе, можно выделить несколько параметров окружающей среды, которые влияют на рост МКБ в регионе Приаралья (100, 101). Это: 1) повышенная минерализация воды и почвы (избыточное содержание Cl^- , SO_4^{2-} , жесткость), избыточное содержание солей тяжелых металлов, загрязнение пестицидами; 2) запыленность воздуха – золотый перенос солей, токсичность солей пыли.

Роль высокой концентрации солей в воде и почве в конкрементогенезе подтверждается тем, что в результате Аральской катастрофы ежегодно увеличивается площадь осушенного дна Аральского моря и соответственно возрастает количество золотой пыли – солевого переноса (9). При изучении количества пыли и солей в трех зонах южного Приаралья, которые примыкают к Хорезмскому вилояту (экстремально-экологического кризиса, среднего экологического кризиса и нормальной экологической зоны), было установлено, что в первой зоне выпадало в среднем от 8-10 т/га пыли и соли, из них, водорастворимых солей – от 100 до 150 кг/га. В зоне среднего экологического кризиса – 5-7 т/га, из них 70-100 кг/га – водорастворимые соли, а в нормальной экологической зоне, соответственно, 1,5-2,0 т/га пыли и 50-60 кг/га соли (9).

Естественно, что выпадение такого огромного количества солей, приводит к увеличению количества солей в воде и в почве, повышению жесткости воды. Это, естественно, негативно сказывается на здоровье человека и животных, изменяя содержание различных биологически активных соединений в их организме, ослабляя НСРО и, в конечном итоге, приводит к росту заболеваемости МКБ. В настоящее время по некоторым данным в регионе Приаралья, в частности в Хорезмском вилояте, мочекаменная болезнь составляет 193,0%, что превышает эпидемиологические показатели даже Турции, для которой традиционно характерным считается высокий уровень заболеваемости МКБ (41).

Следовательно, приведенные литературные данные и данные собственных исследований показывают, что Аральская катастрофа привела к ряду изменений в организме человека, способствующих ускоренному развитию и росту мочекаменной болезни в регионе Приаралья. К ним, по нашему мнению, с одной стороны относится ослабление НСРО и нарушение функционирования её лейкоцитарно-клеточного звена, что способствовало развитию воспалительного процесса в почках с образованием белкового каркаса (матрицы) будущего камня из миелопероксидазы и других белков. С другой стороны, перенасыщение мочи различными солями способствует другому процессу – изменению коллоидно-кристаллоидного равновесия мочи с осаждением кристаллов различных солей вокруг белковой матрицы образуемого конкремента.

Доказательством оседания солей вокруг белкового каркаса (матрицы) будущего камня может быть тот факт, что сейчас в регионе Приаралья резко возрастает количество больных с так называемым преуролитиазом (ПУЛ). В литературе приводятся данные о том, что, например, в поселке Гандимян Хорезмского вилоята ПУЛ, который протекает также с почечной коликой, составляет 16,8% (143).

Таким образом, на основании собственных исследований и литературных данных установлено, что у больных первой группы МКБ, у которых она развивалась на фоне хронического пиелонефрита, заболевание протекало по следующей схеме: ослабление в регионе Приаралья неспецифической резистентности организма, подавление её ЛКЗ → воспаление почек (хронический пиелонефрит) → образование белкового каркаса (матрицы) камня из миелопероксидазы и других белков → высокая концентрация солей в почве и воде (как результат высыхания Аральского моря) → перенасыщение мочи различными солями → нарушение коллоидного-кристаллоидного равновесия мочи → оседание солей вокруг белкового каркаса → преуролитиаз (ПУЛ) → уrolитиаз (УЛ).

Что касается механизма образования камней у больных второй группы с МКБ, осложненной хроническим пиелонефритом, то здесь нельзя исключить, по-видимому, роль метаболических нарушений в связи с дисфункцией почечных канальцев – тубулопатией (10), связанной с наследственной отягощенностью по МКБ и токсическим влиянием экологических факторов Аральской катастрофы непосредственно на канальцевый аппарат почек.

Как известно, образованию камней на фоне дисфункции почечных канальцев способствуют климатические, геохимические и генетические условия, а именно, температура и влажность воздуха, состав питьевой воды, насыщенность её минеральными солями, генеологический анамнез и воспалительный процесс в почке (53, 194).

В этом отношении особо следует подчеркнуть значение перенасыщения воды различными минеральными солями в связи с высыханием Аральского моря и роль генеологического анамнеза. В Каракалпакстане у 78,4% детей в моче обнаруживаются различные соли и генеологический анамнез семей в 80% случаев был отягощен по МКБ (66, 67).

Употребление высокоминерализованной воды влияет на минеральный баланс в организме человека, что является причиной увеличения в регионе Приаралья заболеваемости выделительной системы (113). Установлена корреляционная связь между ростом общей заболеваемости детей и содержанием хлоридов ($r = 0,56$) и сульфатов ($r = 0,68$) в воде (102).

Нам представляется, что указанные экологически вредные факторы, связанные с высыханием Аральского моря, являются причиной создания в почке еще до формирования конкремента определенных нарушений в виде дисфункции почечных канальцев – тубулопатии, приводящих к мочекишечному диатезу. В литературе подчеркивается тесная связь тубулопатии с развитием МКБ (10). Вместе с тем, эти же факторы ослабляют и НСРО,

подавляют её ЛКЗ, результатом которого может быть развитие у больных воспалительного процесса в виде хронического пиелонефрита, как осложнения МКБ.

Следовательно, у больных второй группы с МКБ, осложнившейся развитием хронического пиелонефрита, процесс конкрементогенеза можно представить схематично в следующем виде: воздействие на организм экологически вредных факторов Аральской катастрофы → дисфункция почечных канальцев в виде тубулопатии → перенасыщение мочи различными солями → преуролитиаз (ПУЛ) → уrolитиаз (УЛ) → ослабление НСРО, подавление её ЛКЗ → воспалительный процесс в почках → развитие хронического пиелонефрита, как осложнение МКБ.

В последующих наших исследованиях было изучено изменение НСРО и её ЛКЗ после оперативного удаления конкрементов из мочевого тракта у больных второй группы с МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом.

Вопрос этот возник в связи с выяснением состояния саногенетических механизмов, направленных на восстановление нарушенной НСРО и её ЛКЗ после удаления конкрементов из мочевого тракта. Эти исследования показали, что после оперативного удаления конкрементов в сроки до 15 дней, по данным СЦК ЛКБ, происходит лишь некоторая тенденция к восстановлению, в то время как, по данным СЦК МПО, был зарегистрирован явный сдвиг в сторону восстановления этого показателя.

При дифференцированном подходе к анализу функциональной активности НГ, как к проявлению восстановительных процессов, то при оценке НГ по ЛКБ, отмечалась некоторая тенденция в сторону увеличения количества высокоактивных клеток 3 класса, а по МПО – даже достоверное их увеличение. Другими словами, оперативное удаление камней из мочевого тракта, больше сказывалось на восстановлении показателей СЦК МПО и функциональной активности НГ по МПО, чем СЦК ЛКБ и функциональной активности НГ по ЛКБ. Следовательно кислородзависимый компонент бактерицидных свойств НГ восстанавливается быстрее, чем их кислороднезависимый компонент.

В литературе приводятся сведения об исследовании бактерицидных компонентов НГ у больных с аденомой предстательной железы и почечно-клеточным раком до и после аденомэктомии и оперативного удаления рака. При этом на 14 день после аденомэктомии отмечалось снижение антибактериальных факторов в лейкоцитах (содержания гранул ЛКБ и активности щелочной пероксидазы), что приводило к резкому угнетению фагоцитарной активности и не завершенности фагоцитоза, то есть на 14 день после

оперативного удаления аденомы не было ещё отмечено явного восстановления бактерицидных компонентов нейтрофильных лейкоцитов (200).

При исследовании восстановительных процессов в такие же сроки после оперативного удаления почечно-клеточного рака, по данным кинетики и уровня хемилюминесцентного ответа, также не наблюдалось полного восстановления функциональной активности НГ (222). Исследование пероксидазной активности и катионных белков фагоцитирующих полиморфноядерных лейкоцитов у детей раннего возраста в норме и при острой респираторной вирусной инфекции показало, что в периоде выздоровления у больных ОРВИ не происходит полной нормализации исследованных факторов (29).

Таким образом, результаты собственных исследований и литературные данные свидетельствуют о том, что для восстановления бактерицидных свойств лейкоцитов после оперативного вмешательства, видимо, требуется продолжительное время. С другой стороны, восстановление факторов НСРО после оперативного вмешательства в полном объеме может быть одной из причин поддержания воспалительного процесса в мочевом тракте и хронизации воспалительного процесса, а в случае с мочекаменной болезнью, как в наших исследованиях причиной рецидива камнеобразования.

В литературе широко обсуждаются вопросы конкрементогенеза при МКБ. В частности, в клинико-экспериментальных исследованиях ряда авторов подробно изучены механизмы генеза кальций оксалатных (CaOx) и кальций фосфатных (CaP) мочевых камней. В эксперименте у крыс CaOx камни вызывались введением им гидрокси – Л – пролина (ГЛП) – самого распространенного ингредиента многих диет в течение 63 дней, который приводил к гипероксальурии, CaOx кристаллурии и нефролитиазу (271). Считают, что CaOx вызывают повреждение эпителиальных клеток почек реактивным кислородом, так как у крыс отмечалась повышенная экскреция перекиси водорода.

Установлено, что повреждение эпителиальных клеток почек может вызвать также фосфат кальция (234). Это повреждение осуществляется при участии реактивного кислорода. Кристаллы CaP оказывают повреждающее действие на клетки как проксимальных, так и собирательных протоков. Кроме того, эти кристаллы могут реагировать независимо с почечным эпителием, способствовать появлению участков для образования кристаллов, а затем росту в созревших камнях CaP или созданию участков для нуклеации кристаллов CaOx , ретенции их и образованию камней.

Идентификация белков из внутреннего тела и внешней матрицы почечных камней, содержащих оксалат кальция (CaOx) показала, что во внутреннем теле камней и в моче у больных с мочевыми камнями содержатся белки низкого молекулярного веса (12 – 14 кДа). Тандемный анализ этих камней с применением масс спектрометрии выделял их как А цепь миелопероксидазы (МПО – А), альфа дефенсин и калгранулин. Анализ помутнения при этом показал, что эти белки низкого молекулярного веса в почечных камнях способствуют агрегации кристаллов CaOx (283). Таким образом, устойчивая гипероксалурия приводит к повреждению канальцевого эпителия, что вызывает освобождение указанных противовоспалительных белков. Эти белки могут затем абсорбироваться на кристаллах CaOx и становятся частью процесса нуклеации, приводящего к образованию внутренней матрицы камней.

Следовательно, в этих исследованиях было показано, что в образовании почечных камней принимают участие и противовоспалительные белки в виде миелопероксидазы и др. белков, образующихся в результате повреждения клеток почечного эпителия при их воспалении.

Сопоставление этих данных с нашими данными о составе камней и данными других авторов (143), исследовавших характер кристаллурии у больных при МКБ, проживающих в регионе Приаралья показало, что в регионе Приаралья у больных МКБ преимущественно наблюдаются уратные, т.е. мочекислые кристаллурии вследствие уратурии. Стойкая кристаллурия у больных МКБ в регионе Приаралья (посёлок Гандимян Хивинского тумана) в этих исследованиях было выявлено в 57,1% случаев.

Эти данные, в сопоставлении с приведенными выше литературными, дают основание для предположения, что у больных МКБ в регионе Приаралья в результате стойкой кристаллурии уратами, по-видимому, также повреждаются клетки почечного эпителия с освобождением белков, как миелопероксидаза и др., которые могут участвовать в образовании камней, являясь частью процесса нуклеации, приводящего к образованию внутренней матрицы будущих камней.

При анализе литературы, посвященной патогенезу воспалительных заболеваний почек, мы отмечали, что гломерулонефрит и пиелонефрит, в частности, могут развиваться в результате образования антинейтрофильных цитоплазматических антител МПО. Как было выяснено, эти антитела могут содержаться как внутриклеточно – МПО – положительные клетки, так и внеклеточно (270). Оба эти вида антител, вызывая инактивацию миелопероксидазы, способствуют снижению антимикробной защиты организма и, следовательно, развитию воспалительного процесса в почках.

Таким образом, приведенные нами результаты собственных исследований и литературные данные свидетельствуют о том, что мнелопероксида проявляет себя не только как противовоспалительный антимикробный фактор, составляющий важное звено НСРО, но и как белок низкого молекулярного веса, участвующий в процессе нуклеации конкрементогенеза.

Изучение особенностей изменений факторов НСРО у больных МКБ с наличием камней в тех или других отделах мочевого тракта показало, что при всех видах локализации камней в мочевом тракте показатели ЛКБ и МПО были значительно снижены по сравнению с данными здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья. Однако, при сравнении данных не было выявлено особых различий в изменениях показателей факторов НСРО между отдельными локализациями камней в мочевом тракте, за исключением мочевого пузыря. Это наводит на мысль, что локализация камней, видимо, не имеет существенного значения в специфике изменений факторов НСРО при МКБ, так как в большинстве случаев камни образуются первично в почках, продвигаясь в дальнейшем в те или другие отделы мочевого тракта.

Что касается результатов проведенного нами спектрального анализа камней, удаленных из мочевого тракта у больных МКБ, проживающих в Приаралье, то эти камни в большинстве случаев состояли из мочевой кислоты и её солей. По данным ряда авторов, которые проводили свои исследования также в Хорезмском вилояте, кристаллурия у больных с МКБ более чем в половине случаев приходится на лица с мочекислотной кристаллурией (143). Следовательно, наши данные по изучению состава камней у исследованных больных МКБ, в сопоставлении с литературными данными, свидетельствуют о несомненной роли тубулопатии в виде мочекислового диатеза в развитии МКБ у больных, проживающих в регионе Приаралья.

Таким образом, проведенный нами спектральный анализ состава камней, удаленных из мочевого тракта, свидетельствует о том, что в развитии МКБ в условиях Приаралья, кроме воспалительного процесса в почках, как активаторов камнеобразования, играет значение и мочекислый диатез. Его возникновение связано не только с наследственной отягощенностью, но и с нарушением канальцевой реабсорбции уратов, по-видимому, вызванной влиянием на организм экологически вредных факторов Аральской катастрофы.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ

ВВЕДЕНИЕ

Трагедия Аральского моря заключается в глобальной экологической катастрофе. Беспрецедентное, в течение более 30 лет, сокращение притока речной воды в море, как отмечалось в первой части монографии, значительно снизило его уровень. Следует отметить и то, что многие годы в Аральском регионе применялись огромные дозы, запрещенных во всем мире ядохимикатов (ДДТ, гексахлоран, бутифос, пропанил и др.), а также минеральные удобрения, действие которых на организм человека мало изучено (4, 45, 74, 83, 209, 217).

Негативные последствия экологической катастрофы в Приаралье выходят далеко за рамки не только региона, но и страны, приобретая планетарный характер. Так, уносимые ветрами с высохшего дна моря миллионы тонн едкой пыли уже выпадают солеными дождями в ряде областей Российской Федерации, в Белоруссии, Литве и других более отдаленных местах, а ведь солепестицидная пыль обладает канцерогенными свойствами (45). Не удивительно, что на территории, непосредственно охваченной экологическим бедствием, уровень заболеваемости растет с каждым годом (76).

За последние 20 лет общая смертность населения в этом регионе увеличилась вдвое, 80% женщин детородного возраста страдают анемией, заболеваемость гипертонией увеличилась в 60 раз, анемией – 550, бронхолегочными заболеваниями и ИБС – в 10, желчнокаменной болезнью и холециститом – в 6, заболеваниями почек – в 3 раза (25, 210).

В Приаралье в несколько раз выше, чем в Узбекистане в целом, частота хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких, в то же время не достаточно изучены механизмы развития этих болезней с точки зрения нарушения неспецифической резистентности организма. Поэтому исследование этой формы резистентности при бронхолегочных заболеваниях у больных, проживающих в регионе Приаралья, имеет большое значение с точки зрения понимания механизмов частого распространения тяжелого и осложненного их течения, а также выработки методов коррекции наблюдаемых нарушений.

ГЛАВА I. КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О ИЗМЕНЕНИЯХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

В настоящее время общепризнано существование довольно тесной и прямой связи между состоянием окружающей среды и здоровьем людей (72, 73). Химические факторы внешней среды через пищу, воздух, воду могут оказывать неблагоприятное влияние на организм человека (198). Согласно номенклатуре ВОЗ, к числу наиболее опасных загрязнителей природы относится большинство тяжелых металлов – кадмий, цинк, свинец и другие. Эти вещества угнетают активность ряда ферментов, подавляя синтез белка, снижают активность макро- и микрофагов (разрядка наша), клеточно-зависимый иммунитет, вызывают хроническое отравление в организме (в первую очередь в органах кроветворения), артериальную гипертонию, остеопороз, оказывают нейротоксическое и эмбриотоксическое воздействие (87, 111, 151, 281, 301). Загрязненный воздух с пылью, ядохимикатами, спорами грибов, микробов отрицательно действует на организм человека (144, 217).

Вредные факторы окружающей среды, прежде всего тропны к иммунной системе. Ее дисфункция вызывает развитие самых разнообразных воспалительных процессов, в частности, хронических воспалительных заболеваний бронхолегочного аппарата, онкозаболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, аутоиммунных и аллергических поражений (23, 30, 35, 63, 72, 104, 139, 164, 178, 196).

Интегрально суммарным выражением состояние здоровья служат показатели, характеризующие иммунобиологический статус организма: состояние неспецифической и специфической резистентности (64, 144, 171). Предрасположение к различным воспалительным поражениям и особенности их клинического течения во многом связаны с иммунной системой (215). В связи с этим, становится очевидным актуальность изучения особенностей иммунологического состояния организма в экологически неблагоприятных зонах Приаралья. Известно, что вредное влияние окружающей среды является одним из ведущих факторов в возникновении бронхолегочных заболеваний (143, 207, 264, 308). Несомненно, что при заболеваниях бронхолегочного аппарата в иммунной системе происходят сложные изменения, выражающиеся в дефекте какого-либо звена иммунитета. Причиной этого могут быть, как первичные нарушения иммунного ответа вследствие действия различных факторов, так и вторичные, возникающие при воспалительных заболеваниях легких под влиянием

ем различных патогенных воздействий на первоначально неизмененную систему иммунитета (28).

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост заболеваемости хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями легких (ХНЗЛ). В настоящее время ХНЗЛ занимают 3-4-е место среди причин смертности населения, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям (11, 124). Заболеваемость населения в зонах Сибири и Дальнего Востока составляет 20-30%, на ХНЗЛ приходится 2/3 всех дней нетрудоспособности (173). В условиях аридной зоны Туркменистана удельный вес ХНЗЛ среди заболеваний органов дыхания составляет 7,2% (11).

В Узбекистане, как и во всем мире, отмечается рост хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких (ХНЗЛ): они в 10-15 раз превышают заболеваемость туберкулезом. Частота временной нетрудоспособности вследствие ХНЗЛ в Республике ежегодно увеличивается на 12%, а инвалидизация – на 3%, смертность превышает соответствующий показатель по СНГ в 1,5 раза (19, 61, 197).

По данным ряда авторов (86, 174) в развитии ХНЗЛ и хронической обструктивной болезни (ХОБЛ), особенно в сельской местности, играет роль экологически неблагоприятные факторы. В частности, в развитии ХНЗЛ у механизаторов установлена роль пыли, содержащей свободную двуокись кремния, выхлопных газов, пестицидов, неблагоприятных метеорологических условий, а у животноводов – пыли, содержащей примеси органических веществ (пыльца растений, перхоть, шерсть, добавки к кормам), пары вредных химических веществ (сероводород, аммиак) (20, 86, 89).

Имеются данные о роли загрязнения атмосферного воздуха в развитии ХОБЛ. В комплексном эпидемиологическом и в клиническом исследовании установлено, что у 56% обследованных была диагностирована ХОБЛ, из них, у 18% – это заболевание зарегистрировано впервые. При опросе 72% больных отмечали загрязнение воздуха газом, 40% – пылью, 24% – сажой (174). Таким образом, антропогенное загрязнение атмосферного воздуха в настоящее время может рассматриваться в качестве одного из ведущих факторов развития болезни органов дыхания.

Факторами риска в развитии ХОБЛ являются росто-весовые показатели и уровень гемоглобина. Болезнь чаще развивается у детей с дефицитом росто-веса коэффициента (более 10%) и низким содержанием гемоглобина (ниже 70 г/л). Следовательно, росто-весовые показатели и уровень гемоглобина могут быть маркерами хронизации процесса (54).

Следует отметить, что обострение хронических заболеваний органов дыхательной системы имеет прямую зависимость от состояния окружаю-

шей среды (215). Наиболее агрессивными поллютантами являются диоксид серы, азота, озон и черный дым. Сейчас в проводимых исследованиях российских ученых внимание приковано к проблеме мелких респирабельных частиц, которые могут проникать глубоко в дыхательные пути и депонироваться в легочных структурах. С этим связывают сейчас стремительный рост рака легкого в женской популяции. Считают, что доминирующими болезнями текущего столетия будут болезни экологически обусловленные, среди которых болезни органов дыхания займут лидирующее место (216).

Установлено, что в Приаралье в несколько раз выше, чем в Узбекистане в целом, не только частота хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких, но болезней сердечно-сосудистой системы, гепатитов, гастритов, желче- и мочекаменной болезни. Вызывает серьезную тревогу высокая детская и материнская смертность. Не дает должного эффекта борьба с туберкулезом, анемией; наблюдается рост злокачественных опухолей, при этом обращает на себя внимание значительное ослабление иммунитета (1, 2, 62, 63, 114, 133, 141, 142, 169, 173, 201). Поэтому исключительно важным является не только подробное изучение состояния специфической и неспецифической резистентности организма, но и особенности возникновения и течения отдельных нозологических форм и болезней. В регионе Приаралья одним из факторов риска возникновения ХНЗЛ является снижение иммунобиологической реактивности (196, 197).

Анализ публикаций показывает, что экологически неблагоприятные факторы влияют также на неспецифическую резистентность организма. Однако их влияние у здоровых людей, тем более на больных, проживающих в зоне Аральского кризиса, изучено недостаточно. Кроме того не объяснены механизмы нарушения НСРО при различных патологических процессах и заболеваниях. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению состояния неспецифической резистентности у здоровых людей и у больных с бронхолегочными заболеваниями, проживающих в экологически неблагоприятных условиях Приаралья. В частности, не изучены особенности изменения ЛКЗ НСРО при остром и хроническом бронхите, пневмонии, при осложненном их течении, при бронхиальной астме.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Материалы исследования

В исследование ЛКЗ НСРО включено 177 человек: 63 здоровых лица и 114 больных бронхолегочной патологией (65 мужчин и 49 женщин) в возрасте 17-70 лет. Больных с острым бронхитом было 22, острой пневмонией – 20, хроническим бронхитом – 62 и бронхиальной астмой – 10 человек. Диагноз устанавливали с помощью общепринятых клинико-лабораторных и рентгенологических методов.

Формы и течение болезни уточняли клиническими проявлениями и данными лабораторных исследований. В момент обследования больные находились на стационарном и амбулаторном лечении в различных лечебных учреждениях Хорезмской области (пульмонологическое отделение областной клинической больницы № 1, терапевтическое отделение Ургенчской районной больницы, Ургенчская городская и районная поликлиника, сельская врачебная амбулатория Ургенчского района). Здоровые лица составили 2 контрольные группы: 1 – студенты и служащие Ургенчского филиала ТашГосМИ, 2 – из СамМИ.

Это было связано с тем, что показатели неспецифической резистентности практически здоровых людей, проживающих в районах Приаралья (контроль 1), оказалась ниже опубликованных (табл.3.1.19.). Поэтому пришлось провести исследования в районах, значительно отдаленных от Приаралья. С этой целью мы выбрали Самарканд (контроль 2).

2.2. Методы исследования

Так как ряд методов, использованных для изучения лейкоцитарно-клеточного звена (ЛКЗ) неспецифической резистентности организма (НСРО), такие, как определение лизосомально-катионных белков (ЛКБ), миелопероксидазы (МПО) в нейтрофильных гранулоцитах (НГ) периферической крови, были подробно изложены в первой части монографии, здесь мы остановимся лишь на методах определения в НГ перекиси водорода и количества аномальных гранул, использованных в данной работе.

2.2.1. Изучение эндогенной перекиси

Фиксирующую жидкость приготавливали непосредственно перед использованием. В мерный цилиндр наливали 24 мл трис – буфера с рН – 7,6 и 1 мл глютаральдегида. Затем готовили красящий раствор из 3 мг ДАБ

(диаминобензидин $C_{12}H_{14}N_4 \cdot 4HCl \cdot 2H_2O$), растворенного в 10 мл трис-буфера.

Высушенные на воздухе мазки крови в течение 1–2 мин. закрепляли в фиксирующем растворе, промывали в проточной воде, раскладывали в чашки Петри и заливали красящим раствором. Окрашивали в инкубационных условиях в течение 1 час. Краситель смывали дистиллированной водой, докрасивали азуром А 15 – 30 сек, снова промывали и высушивали. Препарат рассматривали при иммерсионной системе микроскопа. Эндogenous H_2O_2 окрашивается в темно-зеленый (болотный) цвет. Показатель эндогенной H_2O_2 в виде СЦК подсчитывали по формуле Астальди – Верга.

При сочетании в цитоплазме бледно-зеленых и единичных гранул ставили – 0 баллов, при появлении 9 – 10 темных гранул – 1, в цитоплазме (в основном по краям клетки) гранулы темно-зеленого цвета, сливаясь образуют черноватые гранулы – 2, в клетки много равномерно распределенных темных сливающихся гранул – 3 балла.

2.2.2. Выявление аномальных гранул

При исследовании ЛКБ по методу В.Е.Пигаревского и соавт. легко выявлялись аномальные гранулы, окрашивающиеся в сиреневый цвет азуром А. Создавался контраст сиреневого и зеленого цветов. Мы их подсчитывали и определяли среднее количество в клетке.

Все цифровые данные подвергнуты статистической обработке по методике, приведенной в первой части монографии.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

3.1. Исследование факторов неспецифической резистентности у здоровых людей

Изучая факторы неспецифической резистентности у практически здоровых людей из Приаралья, мы установили, что их показатели значительно ниже нормы, представленной в публикациях (табл. 3.1.19.).

Табл. 3.1.19.

Показателя НСРО у здоровых людей (данные литературы) и у жителей Приаралья (M+m)

Исследования	Год	СЦК, усл. ед.		
		ЛКБ	МПО	H ₂ O ₂
Пигаревский В.Е. и соавт.	1983	1,58±0,02		
Мильков Б.О. и соавт.	1991	1,75±0,02		
Мельниченко П.И. и соавт.	1992	1,58±0,01		
Данные НИИЭМ (Санкт-Петербург)	1996	1,58±1,63	2,8 – 2,9	2,7 -2,8
Наши данные	1998	1,45±0,011	2,62±0,014	2,5±0,017

Примечание: показатель достоверности – $P < 0,001$.

Более того, изучение изменений СЦК и содержания ЛКБ в НГ среди отдельных групп показало, что наиболее низкие показатели отмечаются у живущих в районах, близко расположенных к Аральскому морю (Гурленский и Ургенчский районы Хорезмской области, Берунийский район Каракалпакстана). У жителей Гурленского и Берунийского районов СЦК ЛКБ составляет 1,42 и 1,39 усл.ед., соответственно, а по мере удаления от Арала он повышается, приближаясь к норме. В Ургенче и Кушкупирском районе Хорезмской области он равен 1,43 – 1,53 и 1,6 усл.ед.

Аналогичная диагностика выявлена при подсчете СЦК МПО. У здоровых людей Приаралья он также ниже. Наиболее низкие величины обнаружены у лиц, проживающих в Ургенчском районе – 2,36 – 2,54 усл.ед.; в то время как у жителей г. Ургенча показатели были выше – 2,66 – 2,70 усл.ед.

Содержание эндогенной H_2O_2 у практически здоровых людей Хорезмской области в среднем составляет $2,5 \pm 0,017$ усл.ед., т.е. существенно ниже нормы. Изменение СЦК H_2O_2 среди отдельных лиц было аналогично изменениям СЦК МПО.

Изучение состояния НСРО у здоровых людей, проживающих в значительной отдаленности от региона Приаралья (в Самарканде) показало иные результаты (табл.3.1.20.).

Табл. 3.1.20.

Показатели НСРО у здоровых людей, проживающих в районах Приаралья и Самарканда

Группа	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Контроль 1	$1,45 \pm 0,011$	$2,62 \pm 0,014$	$2,5 \pm 0,017$
Контроль 2	$1,62 \pm 0,0014$	$2,82 \pm 0,095$	$2,69 \pm 0,038$

Примечание: Достоверность показателей – $P < 0,001$.

Показатели СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у практически здоровых самаркандцев оказались достоверно выше, чем у жителей Приаралья. Особенно это было наглядно видно при анализе содержания ЛКБ МПО и H_2O_2 по интенсивности их окрашивания в баллах.

В регионе Приаралья у большинства обследуемых выявлены среднеактивные НГ по ЛКБ (2 класс), между тем как у людей, проживающих в г. Самарканде, клеток с высокой активностью было почти в 2 раза выше, что указывает на более высокую функциональную активность НГ людей, живущих в отдалении от Приаралья (табл.3.1.21 и рис. 3.1.18. а,б,в).

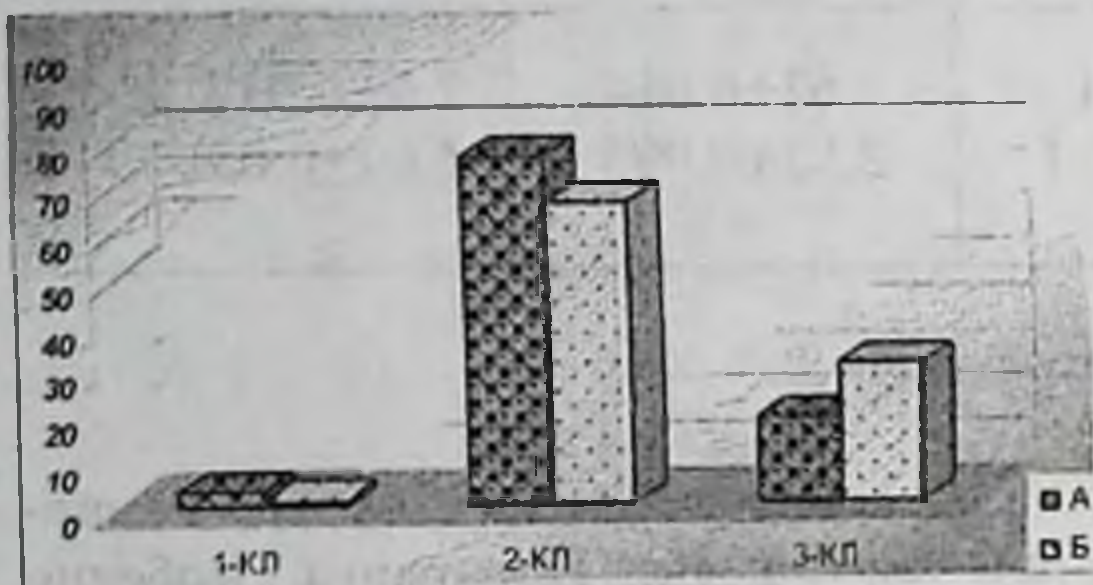
Аналогичную картину отметили и при разделении НГ на классы: по активности МПО и по содержанию H_2O_2 : содержание высокоактивных клеток (3 класс) у жителей г. Самарканда соответственно на 17,2 и 13,7% выше, чем в Приаралье.

Табл. 3.1.21.

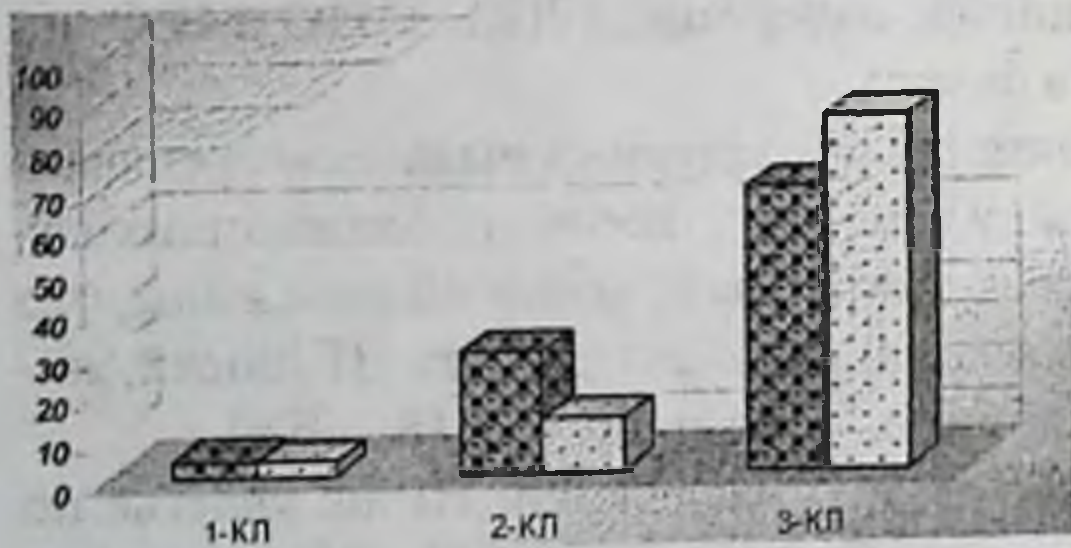
Распределение НГ на классы по содержанию ЛКБ, МПО, H_2O_2 у здоровых людей, проживающих в Приаралье и Самарканде ($M \pm m$)

Группа	ЛКБ			МПО			H_2O_2		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Контроль 1	3.6± 0.2	76.8± 0.7	18.9± 0.7	3.7± 0.3	28.5± 1.1	67.3± 1.1	9.0± 0.5	30.6± 1.2	0,0± 1.3
Контроль 2	1,6± 0.2	66.7± 0.9	30.8± 0.6	2.9± 0.3	12.7± 0.5	84.5± 0.6	5.7± 0.3	42.2± 0.8	73.7± 0.5

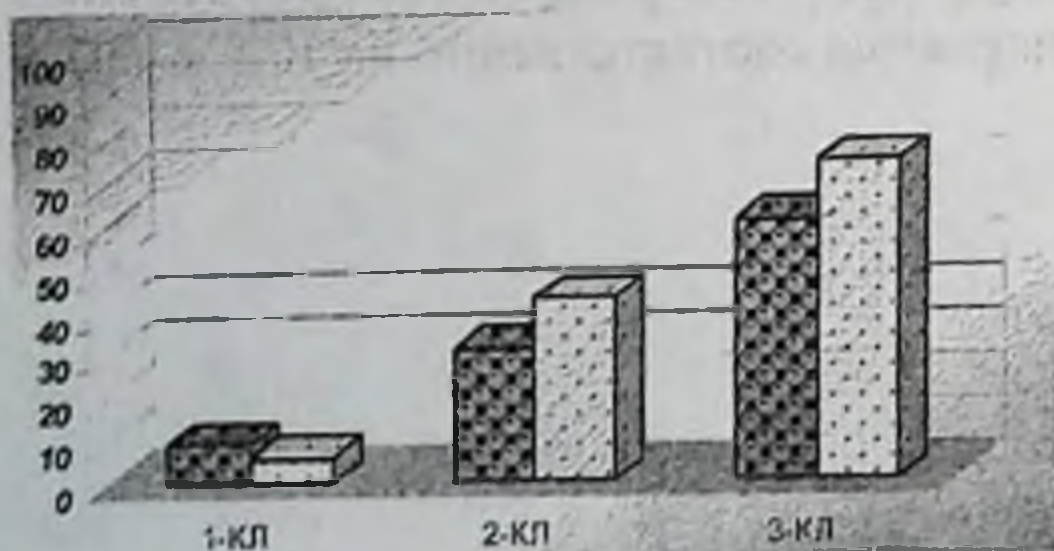
Примечание: То же, что и к табл. 3.1.20.



а)



б)



в)

Рис. 3.1.18. Распределение НГ по ЛКБ (а), МПО (б) и H_2O_2 (в) на отдельные классы у здоровых, проживающих в Приаралье (А) и в Самарканде (Б)

Таким образом, установлены существенные различия между показателями СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 в контрольных группах 1 и 2, проживающих в Приаралье и г. Самарканде.

Поэтому здоровых людей из региона Приаралья по классификации В.В. Пастушенкова (149) можно отнести к низко- и отчасти к среднерезистентным, а живущих в Самарканде – к высокорезистентным индивидуумам.

3.2. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных острым бронхитом

Среди 22 больных острым бронхитом (возраст – 15 – 41 год: 10 женщин и 12 мужчин) у 14 – установлено остротекущее, у 8 – затяжное течение процесса. Показатели НСРО у 12 больных исследовали при поступлении, у 10 – в динамике (в периоды разгара болезни и выздоровления).

3.2.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси

Мы установили, что у больных острым бронхитом достоверно (в 1,1 – 1,3 раза) снижается СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 , по сравнению с контролем 1 и 2 (табл. 3.2.1.22.).

Табл.3.2.1.22.

СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у практически здоровых людей и больных острым бронхитом ($M \pm m$), усл.ед.

Группа	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Контроль 1	1,45±0,011	2,62±0,014	2,5±0,017
Контроль 2	1,62±0,01	2,82±0,015	2,69±0,008
Больные	1,31±0,015	2,5±0,012	2,35±0,011

Примечание: Достоверность различий показателей от контроля 1 и 2 – $P < 0,001$.

Анализ изменения среднецитохимического коэффициента ЛКБ и МПО в зависимости от вариантов течения болезни (табл. 3.2.1.23.) показал, что он наиболее низок у больных с затяжным течением процесса. Лишь в пока-

зателе СЦК H_2O_2 особых различий в зависимости от варианта течения не установлено.

Табл. 3.2.1.23.

СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 больных острым бронхитом в зависимости от вариантов течения ($M \pm m$), усл.ед.

Течения болезни	Количество больных	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Остротекущее	14	$1,34 \pm 0,02$	$2,52 \pm 0,01$	$2,34 \pm 0,02$
Затяжное	8	$1,27 \pm 0,01$	$2,47 \pm 0,018$	$2,35 \pm 0,01$
P		<0,001	<0,05	>0,05

Примечание: P – достоверность различий между вариантами течения болезни.

Определение СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 в динамике заболевания, а именно в разгар болезни и период выздоровления, показало достоверное их повышение в период выздоровления (табл. 3.2.1.24.).

Табл. 3.2.1.24.

СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 больных в динамике заболевания ($M \pm m$), усл.ед.

Период болезни	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Разгар	$1,24 \pm 0,006$	$2,45 \pm 0,01$	$2,30 \pm 0,01$
Выздоровление	$1,37 \pm 0,01$	$2,59 \pm 0,007$	$2,43 \pm 0,01$

Примечание: Достоверность различия показателей – $P < 0,001$.

Таким образом, у больных острым бронхитом в НГ периферической крови изменяется содержание ЛКБ, МПО и эндогенная H_2O_2 . При этом их средне цитохимический коэффициент достоверно ниже, чем у практически здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья и Самарканда. Отмечены определенные сдвиги в содержании ЛКБ и МПО в зависимости от вариантов течения острого бронхита: при затяжном течении СЦК ЛКБ и МПО снижается более выражено, чем при остroteкущем; СЦК H_2O_2 при

этом особых изменений не претерпевает. У больных острым бронхитом, по мере их выздоровления, отмечены восстановительные сдвиги – повышения СЦК всех трех изученных веществ.

3.2.2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси

Мы изучили соотношения нейтрофильных гранулоцитов с различной функциональной активностью. Напомним, что в зависимости от интенсивности окрашивания НГ, содержащих по ЛКБ, МПО и H_2O_2 , мы разделили их на 3 класса: 1 – слабоактивные, 2 – среднеактивные и 3 – высокоактивные.

Сравнение (табл.3.2.2.25 и рис. 3.2.2.19. а,б,в) функциональной активности НГ у больных острым бронхитом и контрольных групп 1 и 2 по данным ЛКБ, МПО и H_2O_2 показало, что у больных повышается содержание слабо- и среднеактивных клеток (1 – 2 кл.), уменьшается – высокоактивных (3 кл.).

Табл.3.2.2.25.

Функциональная активность НГ у здоровых людей и больных острым бронхитом по содержанию ЛКБ, МПО и H_2O_2 ($M \pm m$), %

Группа	ЛКБ, класс			МПО, класс			H_2O_2 , класс		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Контроль 1	3,6± 0,2	76,8± 0,7	18,9± 0,7	3,7± 0,3	28,5± 1,1	67,3± 1,1	9,0± 0,5	30,6± 1,2	60,0± 1,3
Контроль 2	1,6± 0,2	66,7± 0,9	30,8± 0,6	2,9± 0,3	12,7± 0,5	84,5± 0,6	5,7± 0,3	20,6± 0,5	73,7± 0,5
Больные	5,6± 0,6	84,4± 1,8	9,2± 0,8	4,8± 0,5	39,0± 1,4	56± 1,1	9,6± 0,5	44,8± 0,9	5,3± 0,8

Примечание: Достоверность различий от контроля 1 и 2 – $P < 0,001$

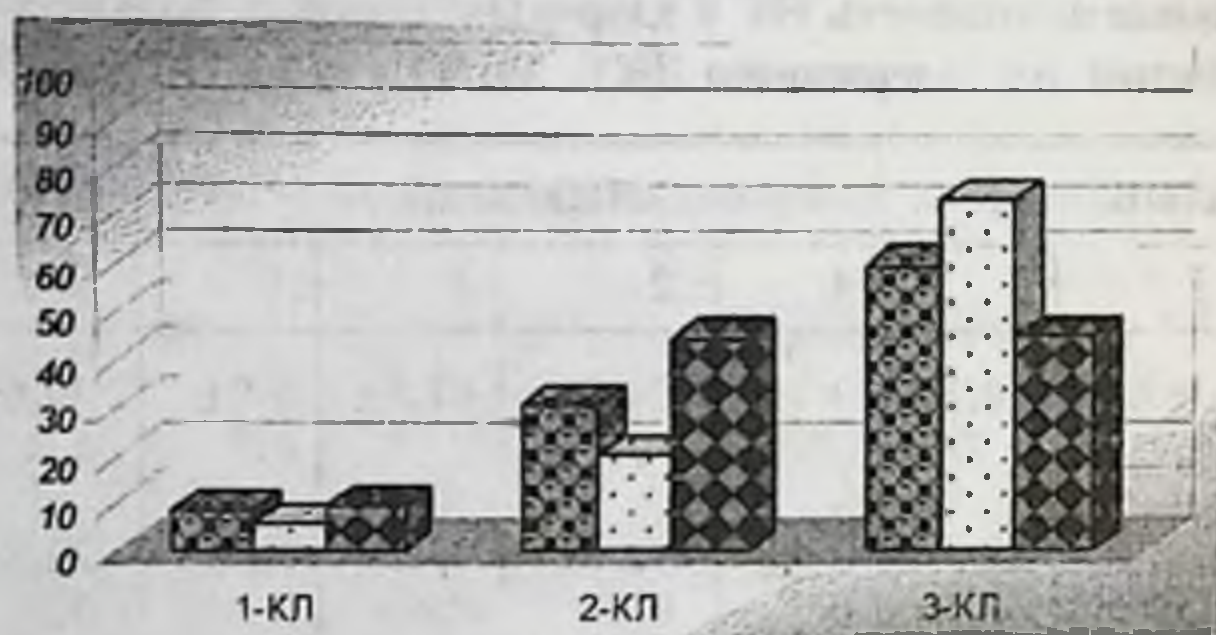
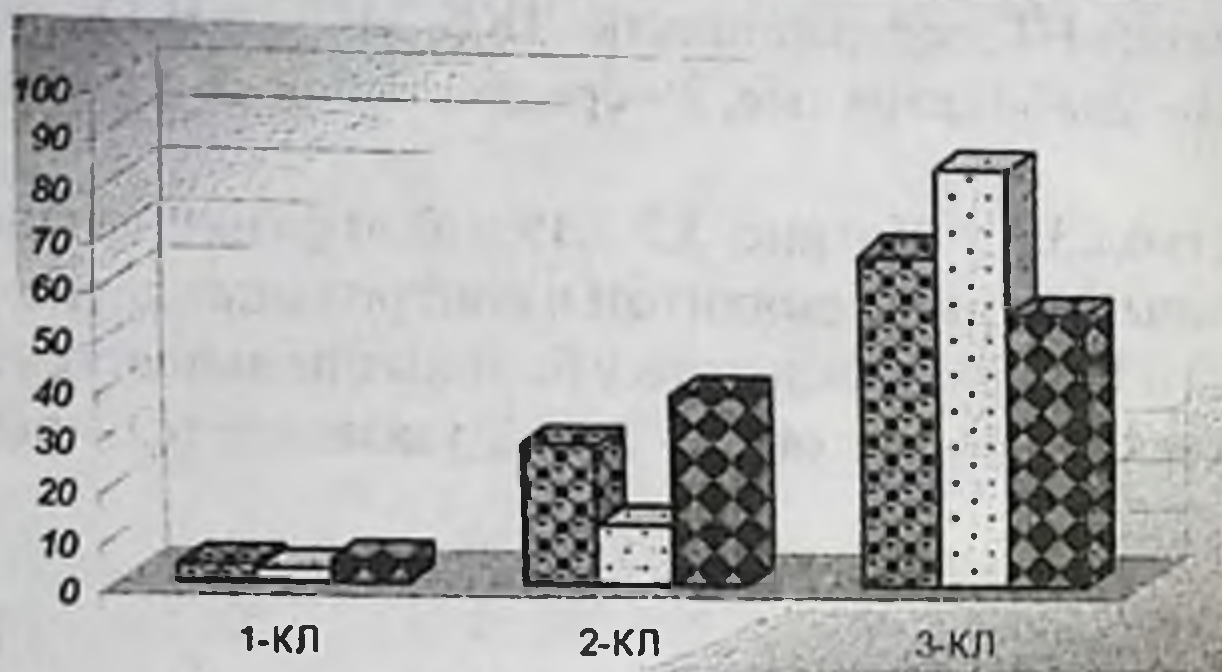
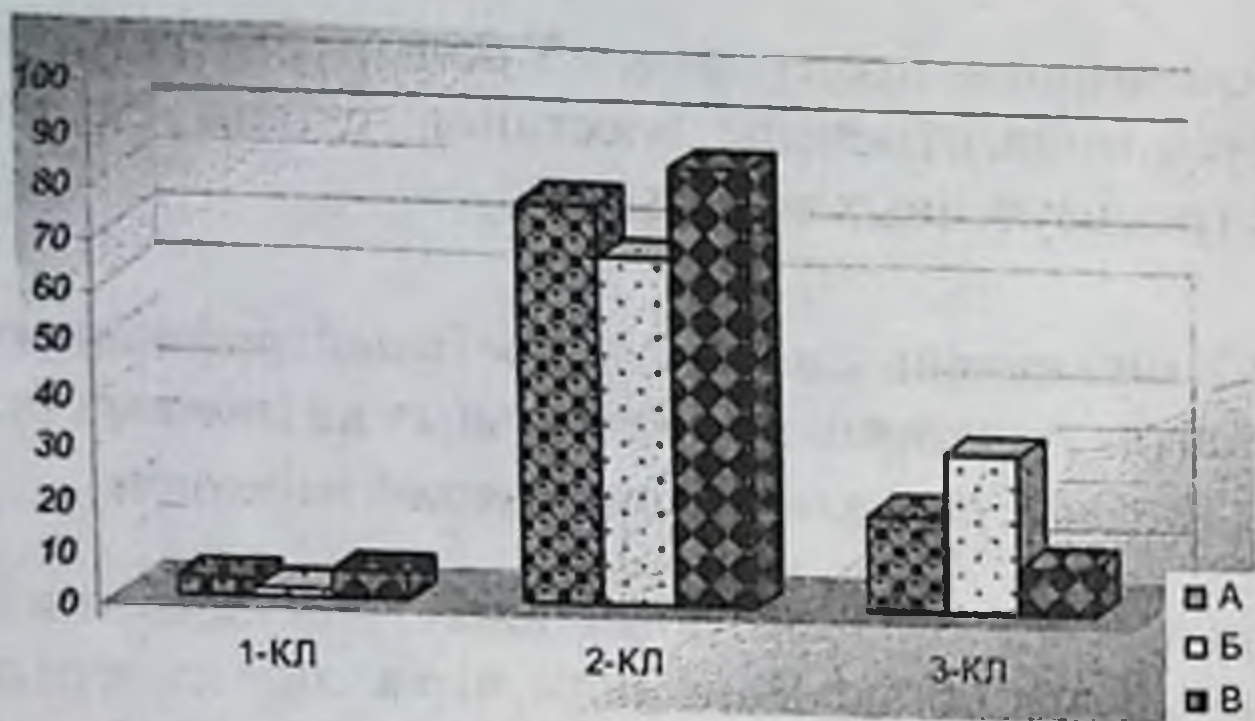


Рис. 3.2.2.19. Функциональная активность НГ по содержанию ЛКБ (а), МПО (б) и H_2O_2 (в) у здоровых и больных людей с острым бронхитом.

А, Б – здоровые, В – больные

Распределение НГ по классам в зависимости от течения бронхита (табл.3.2.2.26.) показало наибольшее снижение высокоактивных клеток (3 кл.) по ЛКБ, МПО и H_2O_2 при затяжном варианте болезни с той лишь разницей, что по данным ЛКБ это происходит на фоне слабоактивных клеток (1 кл.), а МПО и H_2O_2 – увеличения среднеактивных клеток (2 кл.).

Табл. 3.2.2.26.

Функциональная активность НГ в зависимости от варианта течения острого бронхита (M±m),%

Течение болезни	ЛКБ, класс			МПО, класс			H ₂ O ₂ класс		
	1 кл.	2 кл.	3 кл.	1 кл.	2 кл.	3 кл.	1 кл.	2 кл.	3 кл.
Остро-текущее	5,0± 0,9	84,5± 1,2	10,5± 0,7	5,3± 0,6	36,4± 1,6	58,2± 1,3	10± 0,8	43,8± 0,8	46± 0,9
Затяжное	8,9± 0,6	84,4± 2,0	7,7± 1,1	5,0± 0,8	43,6± 1,7	51,4± 1,4	10,4± 1,0	45,7± 1,5	43,9± 1,7
P	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P – достоверность различий показателей.

Исследование функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ МПО в динамике заболевания (табл. 3.2.2.27, рис. 3.2.2.20. а, б, в) существенно снижается ЛКБ и H₂O₂. Это происходит на фоне увеличения у больных МПО среднеактивных клеток (2 кл.). Для периода выздоровления характерным было увеличение количества НГ 3 класса, при уменьшении слабо- и среднеактивных клеток.

Табл. 3.2.2.27.

Функциональная активность НГ по содержанию ЛКБ, МПО и H₂O в динамике болезни (M±m),%

Периоды болезни	ЛКБ, класс			МПО, класс			H ₂ O ₂ класс		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Разгар	8,0± 1,1	85,7± 2,0	6,3± 0,7	6,2± 0,6	41,3± 1,9	52,4± 1,4	11,3± 0,7	46± 1,4	45,5± 1,1
Вызд-ния	4± 0,7	83± 1,0	13± 1,0	6,3± 0,5	29± 2,0	64,3± 1,3	8± 0,5	43± 1,0	0,5± 0,8
P	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание то же, что и к табл. 3.2.2.26.

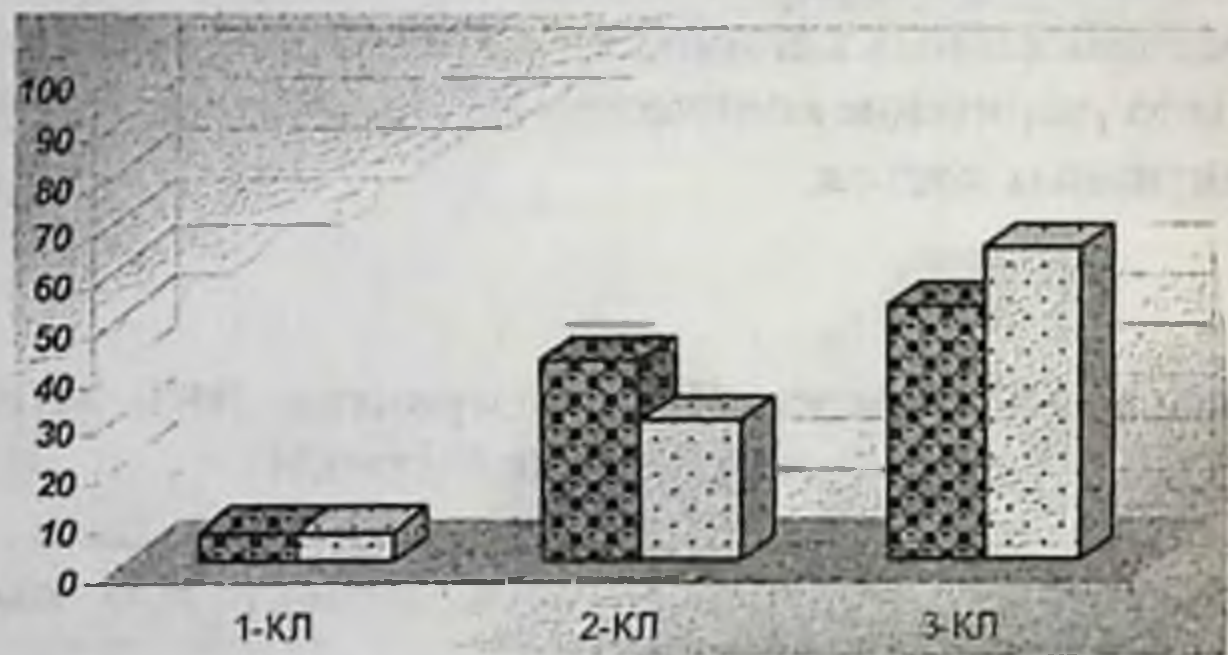
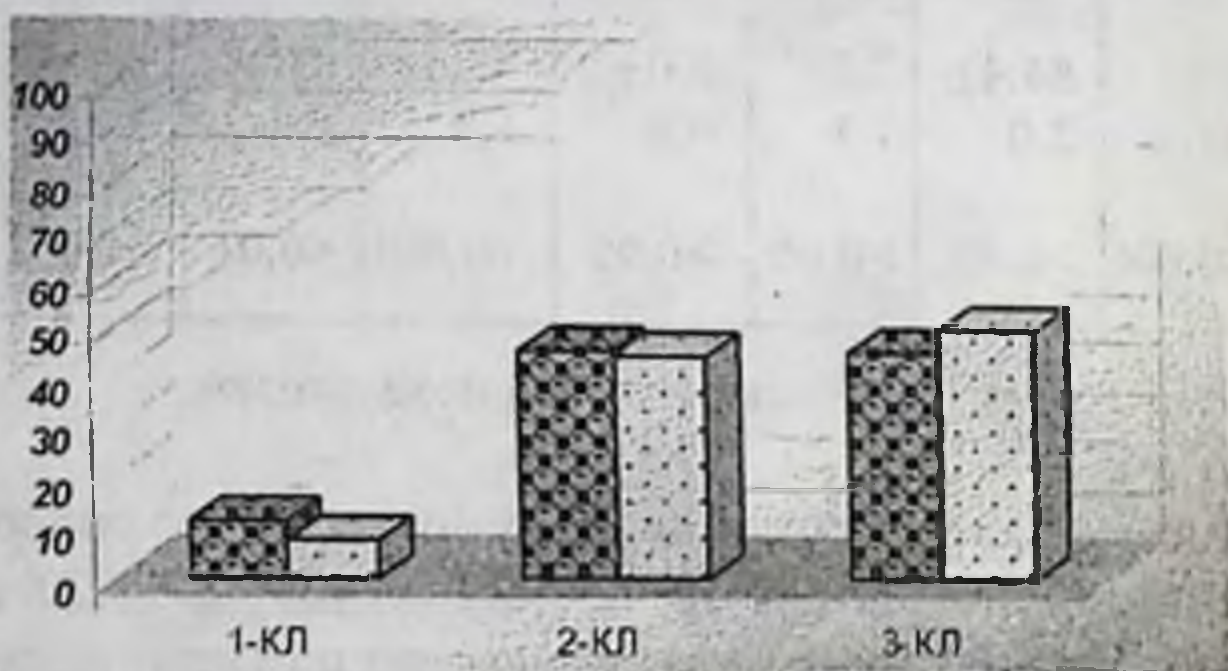
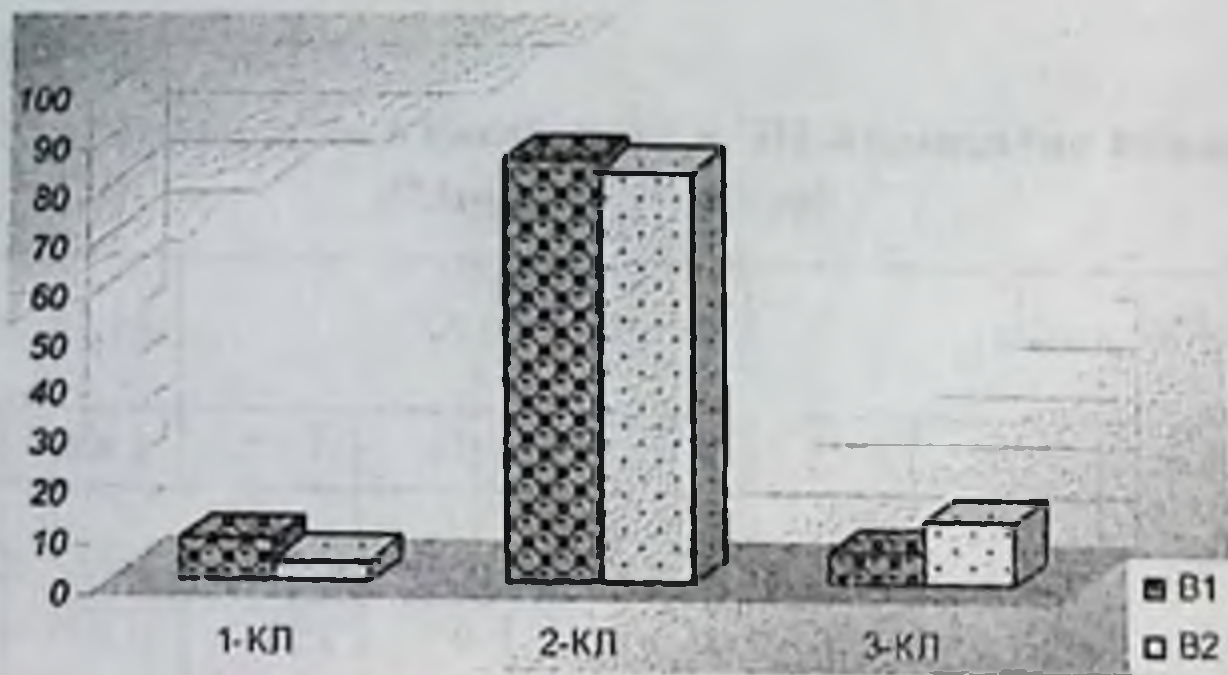


Рис. 3.2.2.20. Функциональная активность НГ у больных острым бронхитом по содержанию ЛКБ (а), МПО (б) и H_2O_2 (в) в динамике болезни. B_1 – разгар болезни, B_2 – период выздоровления.

Таким образом, исследование функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ у больных острым бронхитом выявило следующее: по сравнению с контрольными группами у больных активность НГ была снижена, что проявлялось в уменьшении количества высокоактивных клеток, при увеличении количества средне- и слабоактивных НГ.

Кроме этого, можно было проследить определенную зависимость между уменьшением активности НГ при изучении ЛКБ и вариантами течения болезни при остroteкущей форме. Изменение активности НГ по H_2O_2 в зависимости от течения болезни не констатировано. Функциональная активность НГ было низка в разгар болезни и восстанавливалась по мере улучшения состояния больного.

Обобщая результаты исследования состояния НСРО у 22 больных острым бронхитом по изменению СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 и функциональной активности НГ и сравнивая их с данными здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья и Самарканде, можно отметить следующую закономерность. Все исследованные показатели у больных острым бронхитом оказались значительно сниженными по сравнению со здоровыми, что свидетельствует о глубоком подавлении у них лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма. Однако эти изменения были неоднотипными при различных вариантах течения болезни, в период её разгара и выздоровления. Больше всего нарушений отмечалось при затяжном течении острого бронхита и в период разгара болезни, особенно в содержании ЛКБ. Во всех случаях бросалось в глаза заметное увеличение количества слабоактивных НГ I класса, которые, по-видимому, не обладают достаточной бактерицидной активностью. Что интересно, функциональная активность НГ несколько повышалась по мере выздоровления и улучшения состояния больного.

3.3. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных хроническим бронхитом

Обследованы 62 больных хроническим бронхитом (возраст – 17 – 68 лет; 24 женщины и 38 мужчин). По функциональной характеристике у 40 больных установлен необструктивный хронический бронхит, у 22 – обструктивная форма болезни. У ряда больных заболевание протекало с осложнениями: у 7 – выявлен астмоидный синдром, у 6 – эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. У 9 больных обнаружена сопутствующая патология: гипертоническая болезнь – 1, ИБС – у 5, хронический пиелонефрит – у 3. Почти у четверти больных заболевание сопровождалось различной степенью дыхательной недостаточности. В период исследования показателей НСРО больные находились в фазе клинической ремиссии.

3.3.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси

Установлено, что у больных хроническим бронхитом СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 снижен по сравнению со здоровыми людьми (табл. 3.3.1.28).

Индивидуальный анализ СЦК ЛКБ показал, что его изменения имеют свои особенности. Обращало внимание, прежде всего, высокая вариация данных. В целом, у 34 больных показатели СЦК ЛКБ были повышенными, т. е. выше среднего уровня. Из этого количества примерно 82% составляли больные необструктивной формой хронического бронхита и 18% – с обструктивной формой. Ниже среднего уровня показатели СЦК ЛКБ выявлены у 28 больных, среди которых более 60% были с обструктивной формой и менее 40% – с необструктивной. Таким образом, низкие цифры СЦК ЛКБ выявлялись чаще у больных с обструктивной формой хронического бронхита. Такая особенность изменений СЦК ЛКБ у больных хроническим бронхитом послужила основанием акцентировать внимание в дальнейшем на изменении СЦК ЛКБ в зависимости от наличия или отсутствия обструкции в бронхах (табл. 3.3.1.29.).

Табл. 3.3.1.28.

СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у здоровых и больных хроническим бронхитом (M±m), усл.ед.

Группа	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Контроль 1	1,45±0,011	2,62±0,014	2,5±0,017
Контроль 2	1,62±0,01	2,82±0,009	2,69±0,008
Больные	1,31±0,01	2,56±0,01	2,35±0,008

Примечание: Достоверность различий показателей от контроля 1 и 2 – $P < 0,001$.

У больных с обструктивным хроническим бронхитом СЦК ЛКБ оказался достоверно ниже, чем у больных с необструктивной его формой.

Анализ СЦК МПО больных с необструктивным и обструктивным хроническим бронхитом выявил существенные различия между группами. СЦК H_2O_2 у больных с необструктивным хроническим бронхитом был значительно выше, чем у больных с обструктивной формой.

Таким образом, исследование показателей неспецифической резистентности у больных хроническим бронхитом показало снижение СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 от нормы. Однако отмечены определенные различия в зависимости от характера поражения бронхов. Так, значительное снижение наблюдалось у больных с обструктивной формой хронического бронхита по СЦК ЛКБ и H_2O_2 , тогда как по СЦК МПО существенных различий не обнаружено. Следовательно, у больных, имеющих стойкие обструктивные изменения бронхов, значительные сдвиги констатированы в основном по СЦК ЛКБ и H_2O_2 .

Табл. 3.3.1.29

СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у больных с различными формами хронического бронхита ($M \pm m$), усл.ед.

Группа	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Необструкт.хр.бронхит	$1,35 \pm 0,006$	$2,57 \pm 0,01$	$2,38 \pm 0,008$
Обструкт.хр.бронхит	$1,28 \pm 0,023$	$2,54 \pm 0,03$	$2,27 \pm 0,027$
P	$<0,01$	$>0,05$	$<0,001$

Примечание: P – достоверность различий между формами бронхита.

3.3.2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси

Результаты изучения функциональной активности НГ по данным всех трех изучаемых факторов (табл.3.3.2.30. и рис. 3.3.2.21. а, б, в) показали, что у больных хроническим бронхитом, в основном, увеличено количество средне- и слабоактивных НГ 2 и 3 класса, по сравнению с контролем, на фоне уменьшения клеток 3 класса. Отмечено значительное повышение клеток 1 класса лишь по данным H_2O_2 по сравнению с контролем 2.

Функциональная активность НГ у больных хроническим бронхитом
($M \pm m$), %

Группа	ЛКБ, класс			МПО, класс			H ₂ O ₂ класс		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Контроль 1	3,6± 0,2	76,8± 1,0	18,9± 0,7	3,7± 0,3	28,5± 1,1	67,3± 1,1	9,0± 0,5	30,6± 1,2	60,0± 1,3
Контроль 2	1,6± 0,2	66,7± 0,9	30,8± 0,6	2,9± 0,3	12,7± 0,5	84,5± 0,6	5,7± 0,3	20,6± 0,5	73,7± 0,5
Больные	5,6± 0,3	84,3± 0,7	9,3± 0,5	5,4± 0,3	32,3± 1,1	62± 1,1	10,7± 0,8	42,2± 0,9	46,7± 0,7
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P₁ и P₂ – достоверное отличие от контроля 1 и 2, соответственно.

Распределение НГ по классам у больных обеими формами хронического бронхита по данным содержания ЛКБ и МПО (табл. 3.3.2.31) не выявило существенных различий в зависимости от формы заболевания.

По данным содержания H₂O₂ отмечено увеличение слабо- и среднеактивных клеток (1 и 2 кл.) – при обструктивной форме, и большее количество высокоактивных клеток (3 кл.) – при необструктивной.

Таким образом, распределение НГ по классам у больных хроническим бронхитом показало, что функциональная активность НГ у больных по сравнению с практически здоровыми людьми понижена по всем трем показателям НСРО. Это проявлялось в достоверном увеличении количества слабо- и среднеактивных клеток (1 и 2 кл.) и уменьшении – высокоактивных (3 кл.).

Что касается изменений функциональной активности клеток при различных формах хронического бронхита, то уменьшение активности НГ у больных обструктивным хроническим выявлена лишь по данным H₂O₂.

Можно сделать вывод, что у больных хроническим бронхитом СЦК ЛКБ, МПО и H₂O₂ снижен, причем более выражено по содержанию ЛКБ и H₂O₂ у больных обструктивным хроническим бронхитом. Видимо, стойкие нарушения бронхиальной проходимости при хроническом бронхите в виде обструкции сопровождаются более выраженным подавлением НСРО.

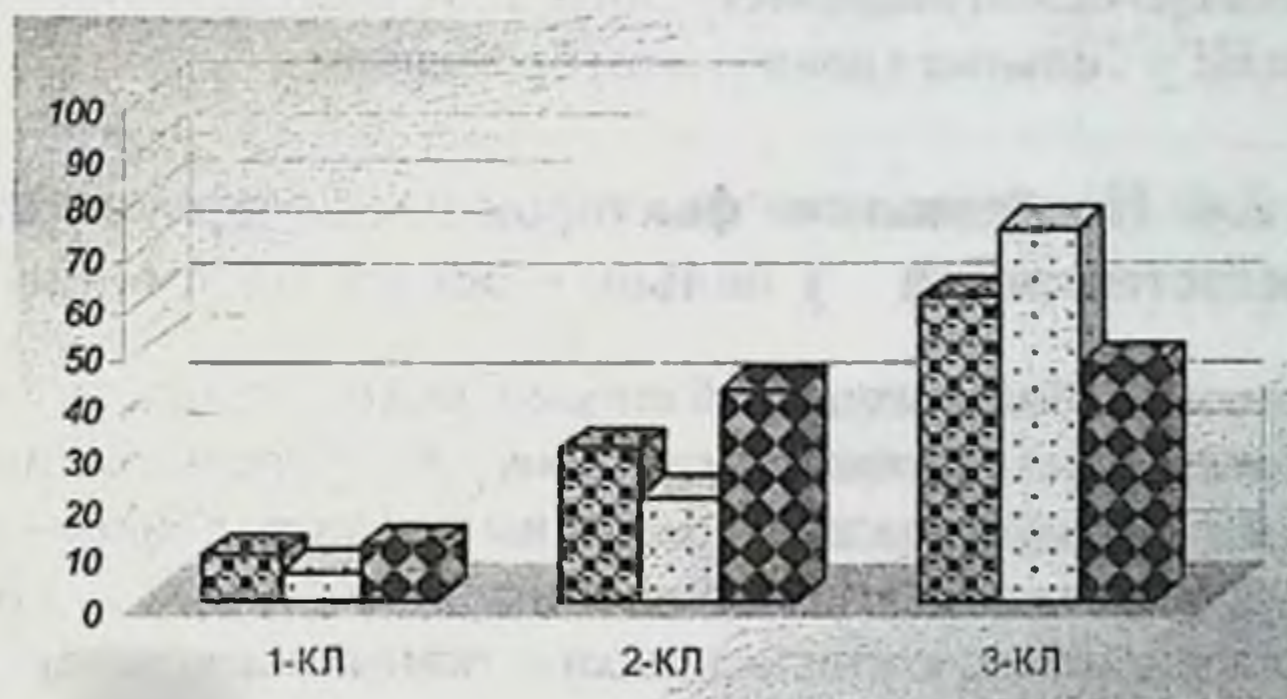
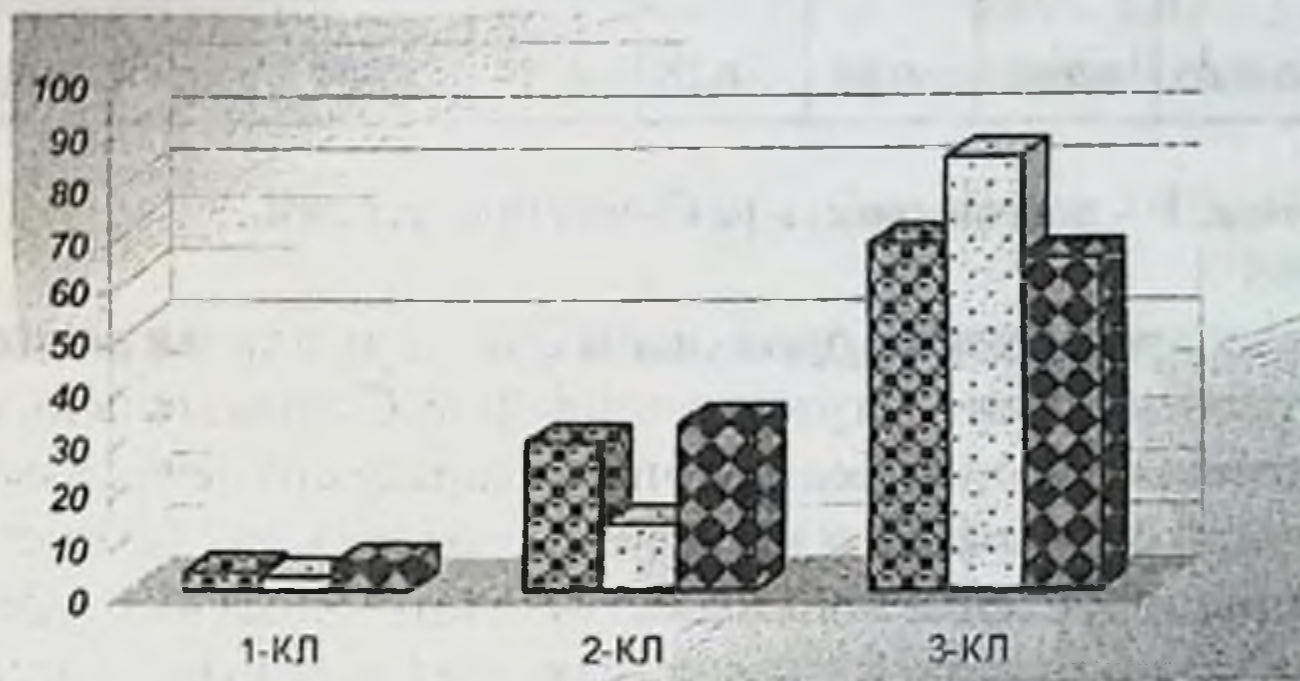
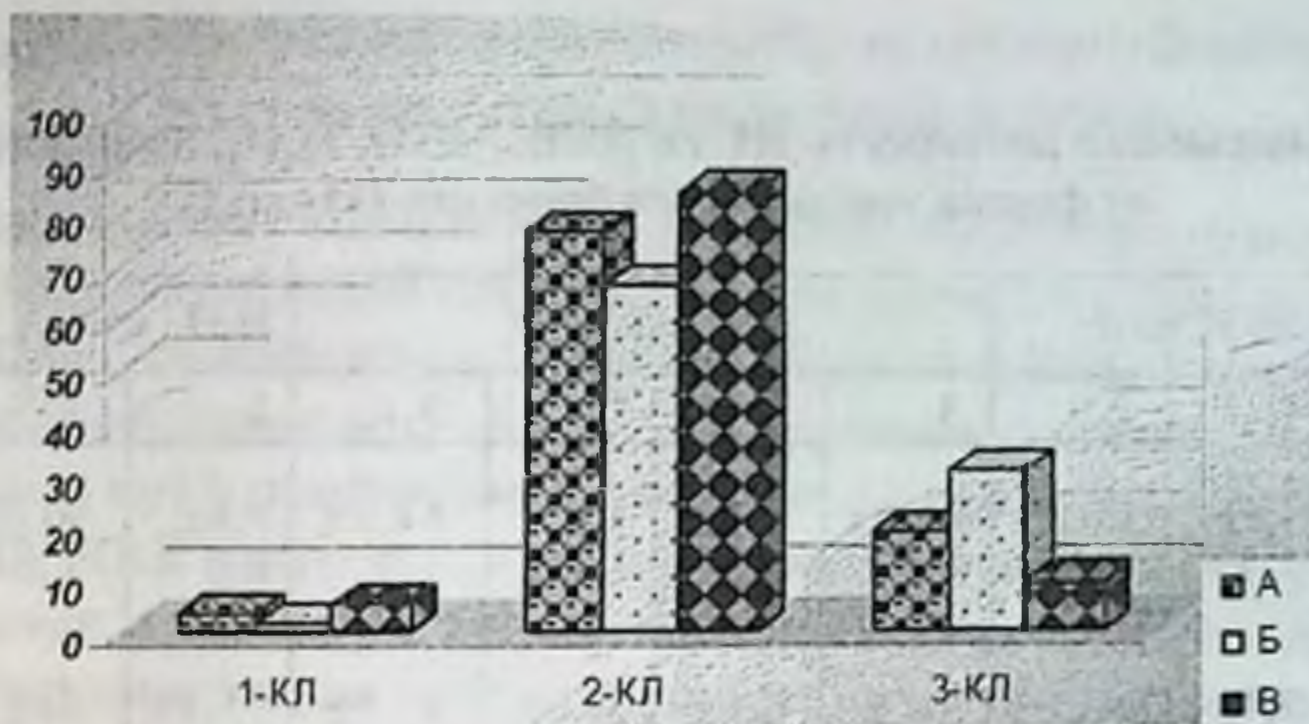


Рис. 3.3.2.21. Распределение НГ на классы по содержанию ЛКБ (а), МПО (б) и H_2O_2 (в) у здоровых (А, Б) и больных хроническим бронхитом (В)

Функциональная активность НГ по ЛКБ, МПО, H_2O_2 , в зависимости от формы хронического бронхита ($M \pm m$), %

Группа	ЛКБ, класс		МПО, класс			H_2O_2 , класс			
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Необст. хр. бронхит	4,6± 0,3	85,7± 0,9	10,0± 0,5	4,7± 0,3	33± 1,2	62,0± 1,2	9,6± 0,5	41,0± 1,0	49± 0,8
Острук. хр. бронхит	5,4± 0,7	86,2± 1,3	7,7± 1,2	6,1± 0,7	31,3± 2,3	62,0± 2,6	11,3± 0,5	45± 1,3	43± 1,1
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001

Примечание: P – достоверность различий показателей.

У больных хроническим бронхитом функциональная активность НГ понижена, особенно при обструктивной форме. Следовательно, в хронизации воспалительного процесса в бронхах, наряду с отмеченными нарушениями функций реснитчатого эпителия и реологических свойств бронхиального секрета, снижение деятельности альвеолярных макрофагов, явлениях бронхиальной дискинезии, имеет значение и установленное нами нарушение неспецифической защиты организма со снижением функциональной активности НГ у больных хроническим бронхитом.

3.4. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных острой пневмонией

Обследовано 20 больных острой пневмонией (12 женщин и 8 мужчин): у 16 – диагностирована очаговая пневмония, у 4 – крупозная. Двустороннее поражение легких наблюдалось у 6 больных, левостороннее – у 8, правостороннее – у 6. Затяжное течение болезни сформировалось у 4 больных. У 4 больных пневмония осложнилась экссудативным плевритом, у 1 – абсцедированием. У всех больных заболевание протекало с различной степенью дыхательной недостаточности.

Показатели НСРО у всех больных исследовали при поступлении, у 10 – в динамике заболевания: в периоды разгара и выздоровления.

3.4.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси

У больных острой пневмонией по сравнению с контрольными группами 1 и 2 были значительно снижены все три изучаемых показателя (табл. 3.4.1.32). Следует отметить, что в зависимости от формы и продолжительности течения болезни обращал на себя внимание тот факт, что у отдельных больных крупозной формой пневмонии и при затяжном течении болезни СЦК ЛКБ находился ниже установленного среднего уровня для групп, составляя 1,2 и 1,22 усл.ед., соответственно, а у больных с очаговым процессом в легких он был в большинстве случаев выше среднего уровня. Аналогично низкие показатели СЦК МПО обнаружены при крупозной и двусторонней очаговой пневмонии легких – 2,32 – 2,37 и 2,32 – 2,34 усл.ед., соответственно, а СЦК H_2O_2 – еще и при затяжном течении процесса.

Табл. 3.4.1.32.

СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у здоровых и больных острой пневмонией ($M \pm m$), усл.ед.

Группа	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Контроль 1	1,45 \pm 0,011	2,62 \pm 0,014	2,5 \pm 0,017
Контроль 2	1,62 \pm 0,01	2,82 \pm 0,009	2,69 \pm 0,008
Больные	1,26 \pm 0,017	2,44 \pm 0,016	2,32 \pm 0,018

Примечание: Достоверность различия показателей от контроля 1 и 2 – $P < 0,001$.

Исследование 10 больных (9 – с очаговой пневмонией, 1 – с крупозной) в динамике (табл. 3.4.1.33) показало, что в период разгара болезни СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 значительно снижен. Но и в период выздоровления СЦК ЛКБ у большинства больных (около 80% случаев) не поднимался до уровня контроля.

**СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у больных острой пневмонией в динамики
заболевания ($M \pm m$), усл.ед.**

Период болезни	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Разгар	$1,19 \pm 0,007$	$2,38 \pm 0,01$	$2,26 \pm 0,02$
Выздоровление	$1,34 \pm 0,01$	$2,54 \pm 0,01$	$2,43 \pm 0,008$

Примечание: Достоверность различий показателей – $P < 0,001$.

Таким образом, в период выздоровления показатели НСРО: СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 восстанавливались медленно. По-видимому, клиническое и рентгенологическое выздоровление при острой пневмонии не совпадает с полным восстановлением пораженных структур в легких. О длительном сохранении этих изменений свидетельствуют низкие цифры показателей НСРО, отмеченные нами у больных перед выпиской, что диктует необходимость проведения дальнейших реабилитационных мероприятий.

**3.4.2. Функциональная активность нейтрофильных
гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков,
миелопероксидазы и эндогенной перекиси**

Исследование функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ и МПО показало (табл. 3.4.2.34 и рис. 3.4.2.22, а,б,в), что у больных острой пневмонией по сравнению с контролем 1 и 2 в 2,5 – 4 и в 1,3 – 1,6 раза, соответственно, снижено количество высокоактивных клеток 3 класса ($P < 0,001$), при значительном увеличении слабо- и среднеактивных. Аналогичная картина получена по данным H_2O_2 , но здесь отмечено увеличение содержания слабоактивных клеток по сравнению с контролем 2.

Анализ функциональной активности НГ по содержанию всех компонентов НСРО в динамике заболевания (табл. 3.4.2.35 и рис. 3.4.2.23, а,б,в) показал, что в период разгара заболевания значительно увеличивалось содержание слабоактивных клеток 1 класса, существенно не изменялось – среднеактивных и значительно снижалось содержание высокоактивных клеток. В период выздоровления количество высокоактивных клеток 3 класса значительно увеличивается.

Функциональная активность НГ по содержанию ЛКБ, МПО и Н₂O₂
у здоровых и больных острой пневмонией (M±m),%

Группа	ЛКБ, класс		МПО, класс			Н ₂ O ₂ , класс			
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Контроль1	3,6± 0,2	76,8± 1,0	18,9± 0,7	3,7± 0,3	28,5± 1,1	67,3± 1,1	9,0± 0,5	30,9± 1,2	60,0± 1,3
Контроль2	1,6± 0,2	66,7± 0,9	30,8± 0,6	2,9± 0,3	12,7± 0,5	84,5± 0,6	5,7± 0,3	20,9± 0,5	73,7± 0,5
Больные	7,6± 1,0	85,0± 1,2	7,2± 0,8	7,4± 0,8	39,0± 1,7	53,0± 1,5	9,6± 0,7	45,8± 1,0	3,7± 0,9
P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P₁, P₂ – достоверность различий показателей.

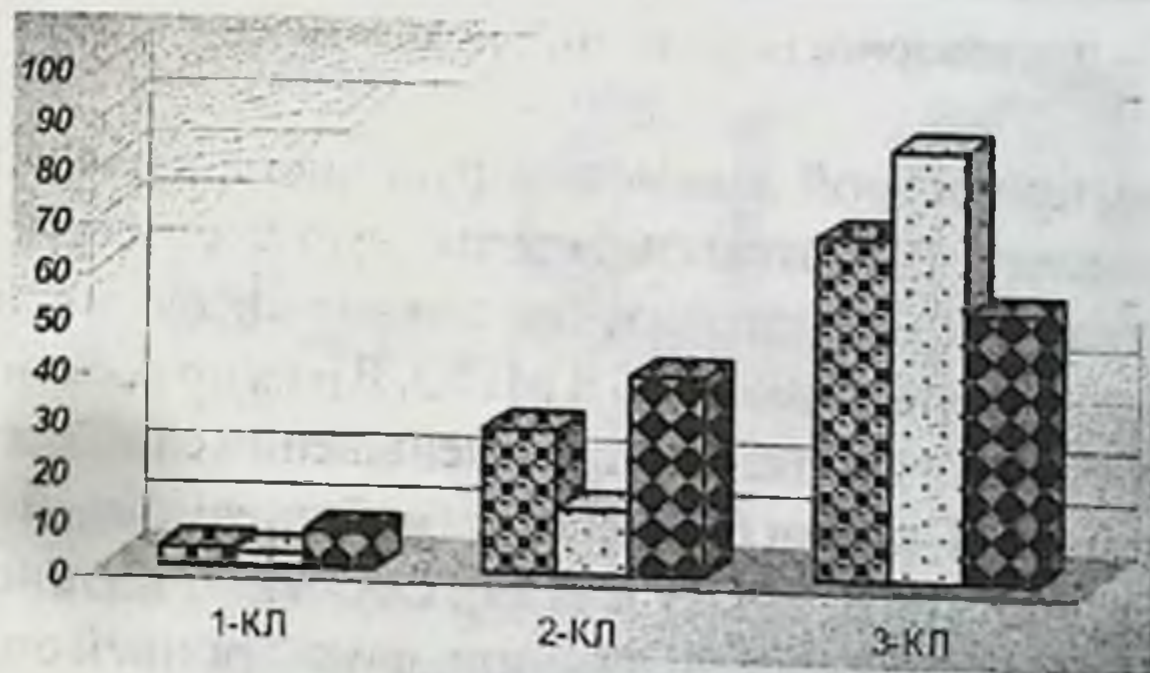
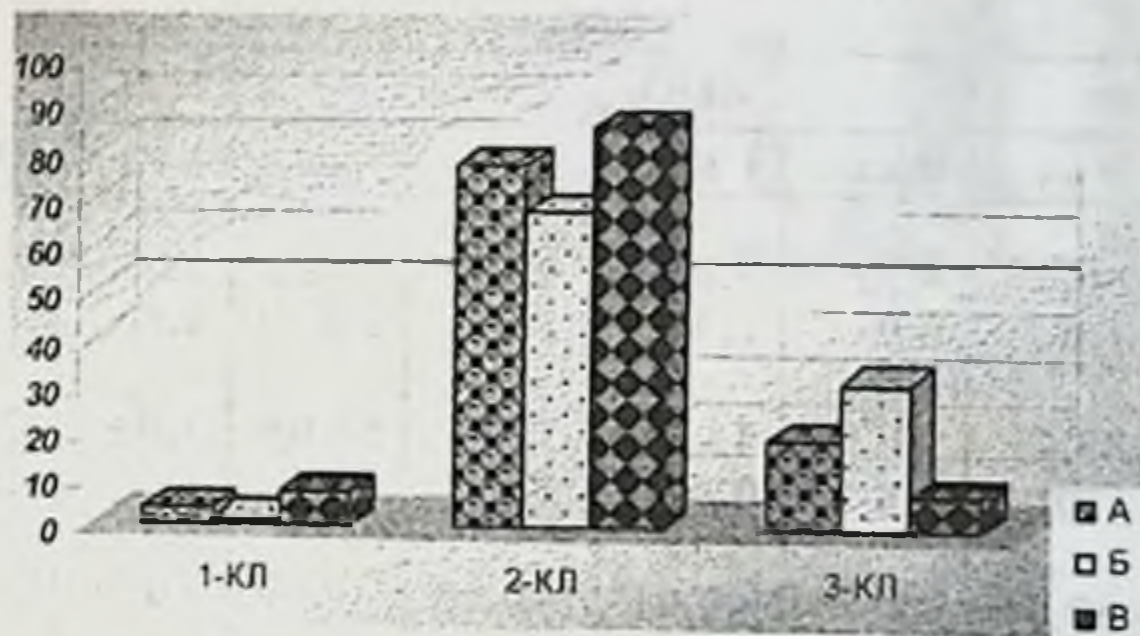


Рис. 3.4.2.22 (часть 1). Распределение НГ на классы по содержанию ЛКБ (а), МПО (б) и Н₂O₂ (в) у здоровых людей (А, Б) и больных острой пневмонией (В)

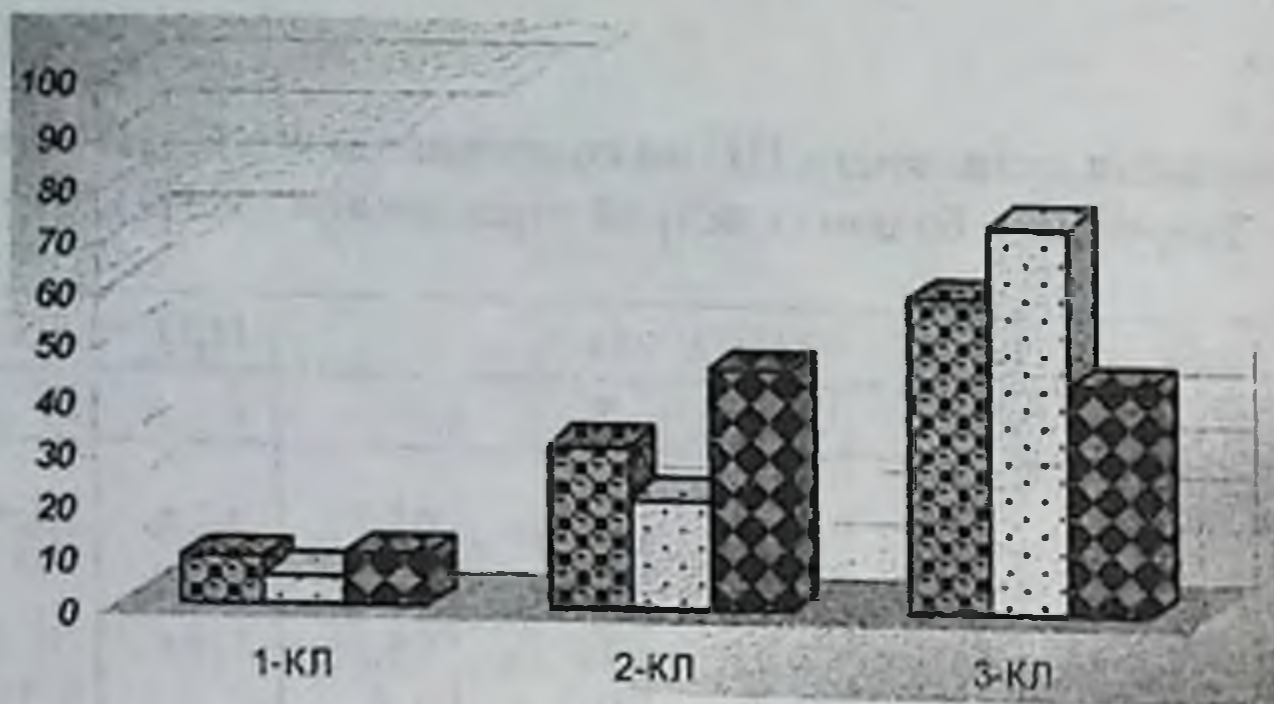


Рис. 3.4.2.22 (часть 2). Распределение НГ на классы по содержанию ЛКБ (а), МПО (б) и Н₂О₂ (в) у здоровых людей (А,Б) и больных острой пневмонией (В)

Табл. 3.4.2.35.

Функциональная активность НГ по содержанию ЛКБ, МПО и Н₂О₂ в динамике болезни (M±m),%

Период болезни	ЛКБ, класс		МПО, класс			Н ₂ О ₂ , класс			
	1 кл.	2 кл.	3 кл.	1 кл.	2 кл.	3 кл.	1 кл.	2 кл.	3 кл.
Разгар	9,0± 0,9	86,5± 1,6	4,5± 0,9	9,6± 1,3	41,6± 3,0	49,0± 2,1	12,3± 0,8	46± 1,5	41,2± 1,2
Выздо-е	6,0± 0,7	83,4± 1,0	10,7± 1,0	4,0± 0,6	37,5± 1,2	58,6± 0,9	7,0± 0,5	43± 1,3	50,0± 1,0
P	<0,05	>0,05	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05

Примечание: P – достоверность различий показателей.

Следовательно, при острой пневмонии функциональная активность НГ значительно уменьшается, об этом свидетельствует достоверное снижение у больных количества высокоактивных, увеличение средне- и слабоактивных клеток, особенно по содержанию ЛКБ и МПО. В разгар болезни нарушение показателей еще более усугубляется, при уменьшении слабоактивных НГ.

Таким образом, в НГ крови больных острой пневмонией существенно снижается содержание ЛКБ, МПО и Н₂О₂. Особенно низкие показатели выявлены при острой крупозной пневмонии, двусторонней очаговой пневмонии и затяжном течении процесса. Исследование больных в динамике заболевания показало, что СЦК ЛКБ, МПО, Н₂О₂ значительно снижается

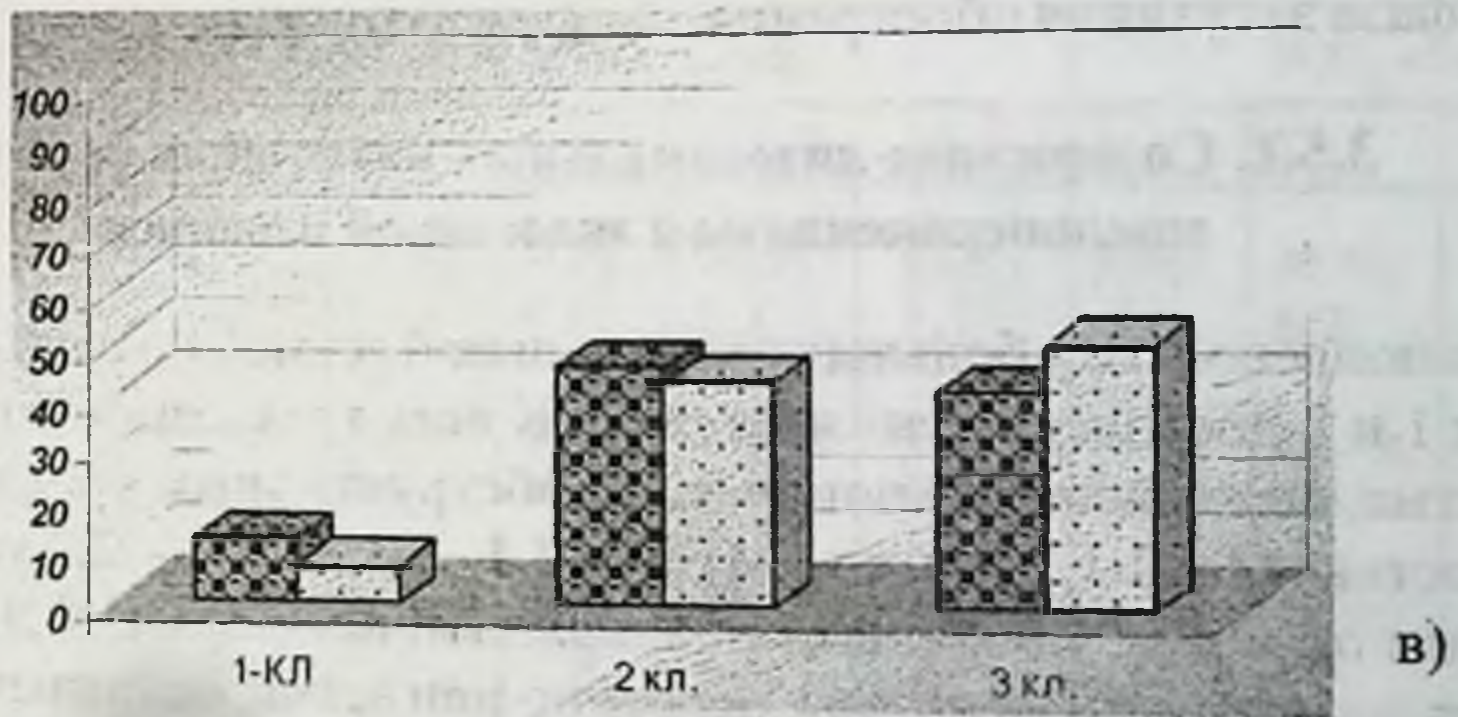
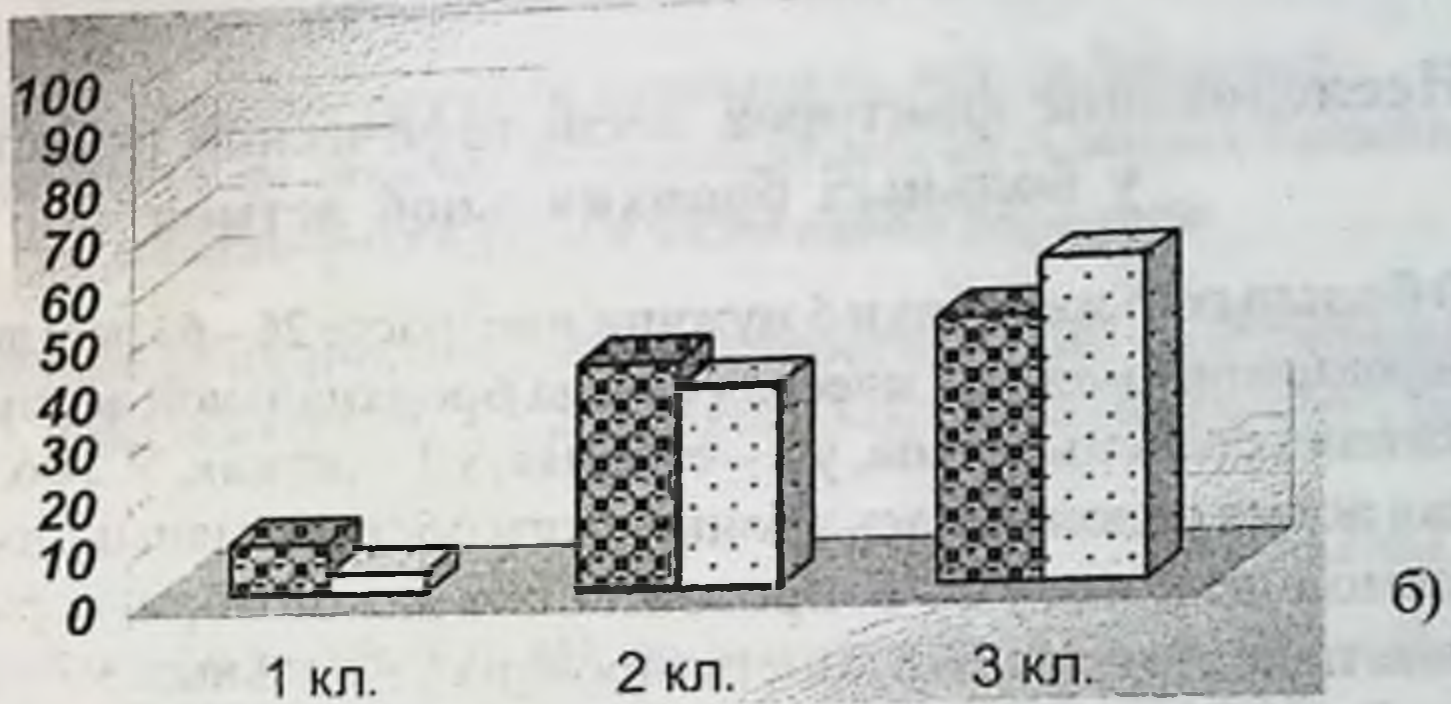
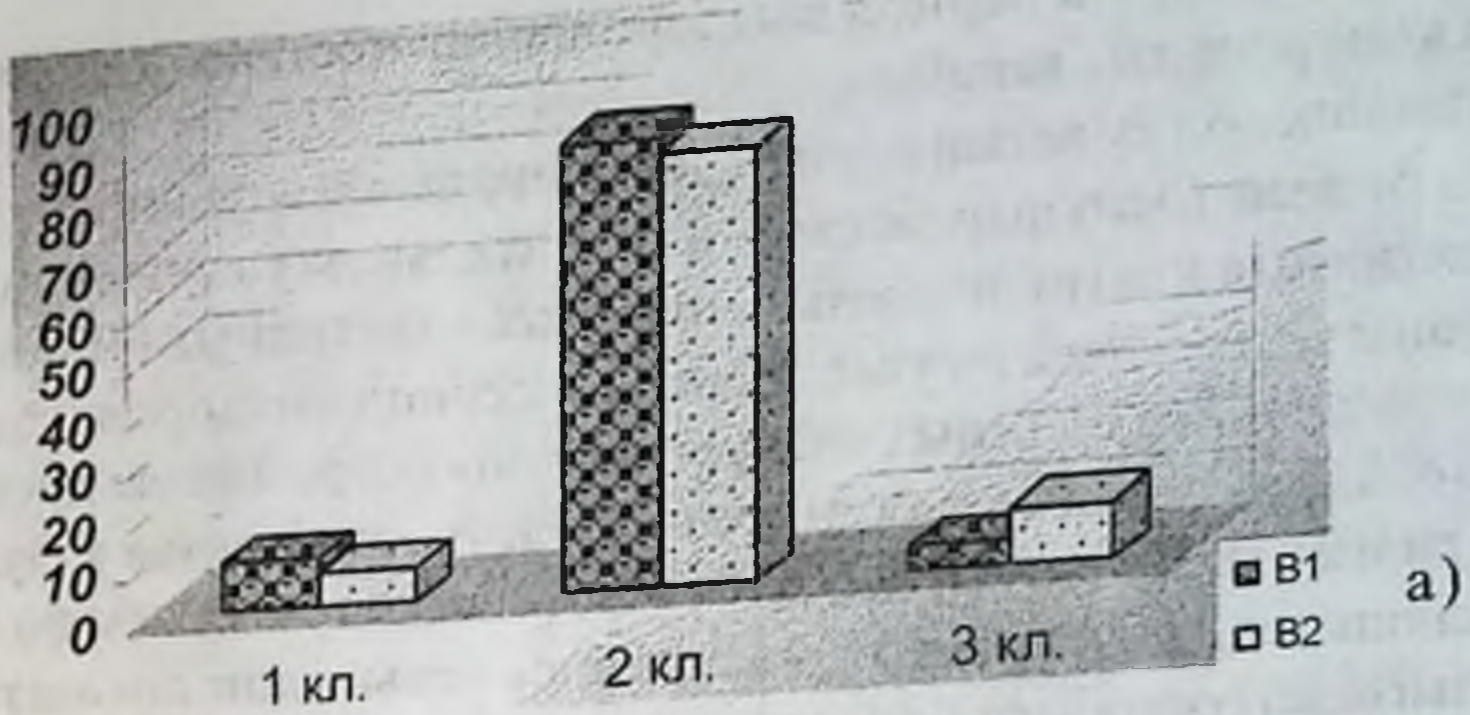


Рис. 3.4.2.23. Распределение НГ по содержанию ЛКБ (а), МПО (б) и H_2O_2 (в) у больных острой пневмонией в динамике болезни: в период разгара (B_1) и в период выздоровления (B_2)

в разгар болезни, а в период выздоровления постепенно повышается до уровня контрольных величин.

Установлено также снижение функциональной активности НГ в период разгара болезни, что выражалось в значительном увеличении количества слабоактивных клеток и уменьшении высокоактивных НГ в крови, с последующим медленным их увеличением в период выздоровления.

Из приведенных данных следует, что для острой фазы пневмонии, как правило, характерно выраженное снижение содержания и функциональной активности НГ по ЛКБ, МПО, H_2O_2 , а с наступлением фазы разрешения воспалительного процесса – медленное повышение показателей НСРО, что возможно совпадает с восстановлением морфологической и функциональной целостности поврежденной ткани легких.

3.5. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных бронхиальной астмой

У 10 больных (5 женщин и 5 мужчин в возрасте 26 – 63 лет) диагностирована инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы: у 7 – отмечена тяжелая степень астмы, у 2 – средняя, у 1 – легкая. У 2 больных бронхиальная астма осложнилась хроническим обструктивным бронхитом, у 4 – эмфиземой легкого, у 1 – сопровождалась вазомоторным ринитом. Дыхательная недостаточность констатирована у 9 больных: у 7 – II, у 2 – II-III степени. Все больные гормонозависимые. Обследование больных проводили в фазе затухания обострения.

3.5.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси

Установлено, что у больных бронхиальной астмой по сравнению с контролем 1 и 2 достоверно снижается СЦК всех трех компонентов НСРО. При астме, осложненной хроническим обструктивным бронхитом, СЦК ЛКБ составлял 1,2-1,3 усл. ед., МПО – 2,3 - 2,4, H_2O_2 – 2,3 усл. ед.

Таким образом, у больных бронхиальной астмой СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 значительно ниже нормы, особенно при астме, осложненной хроническим обструктивным бронхитом. Видимо, гиперреактивное состояние бронхов, нарушение бронхиального дренажа из-за ухудшения мукоцилиарного транспорта, отека стенок бронхов и пробок вязкого секрета, способствующих задержке инфекции в бронхах – столь свойственные обструктивному бронхиту, значительно подавляют исходно сниженную неспецифическую резистентность организма (табл. 3.5.1.36).

Табл. 3.5.1.36

СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у практически здоровых людей и больных бронхиальной астмой ($M \pm m$), усл.ед.

Группа	СЦК ЛКБ	СЦК МПО	СЦК H_2O_2
Контроль 1	1,45±0,011	2,62±0,014	2,5±0,017
Контроль 2	1,62±0,01	2,82±0,009	2,69±0,008
Больные	1,32±0,01	2,43±0,027	2,39±0,02

Примечание: Достоверность различия показателей от контроля 1 и 2 $P < 0,001$.

3.5.2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси

Исследование функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ, МПО и H_2O_2 показало (табл. 3.5.2.37 и рис. 3.5.1.24, а, б, в), что у больных

Табл. 3.5.2.37

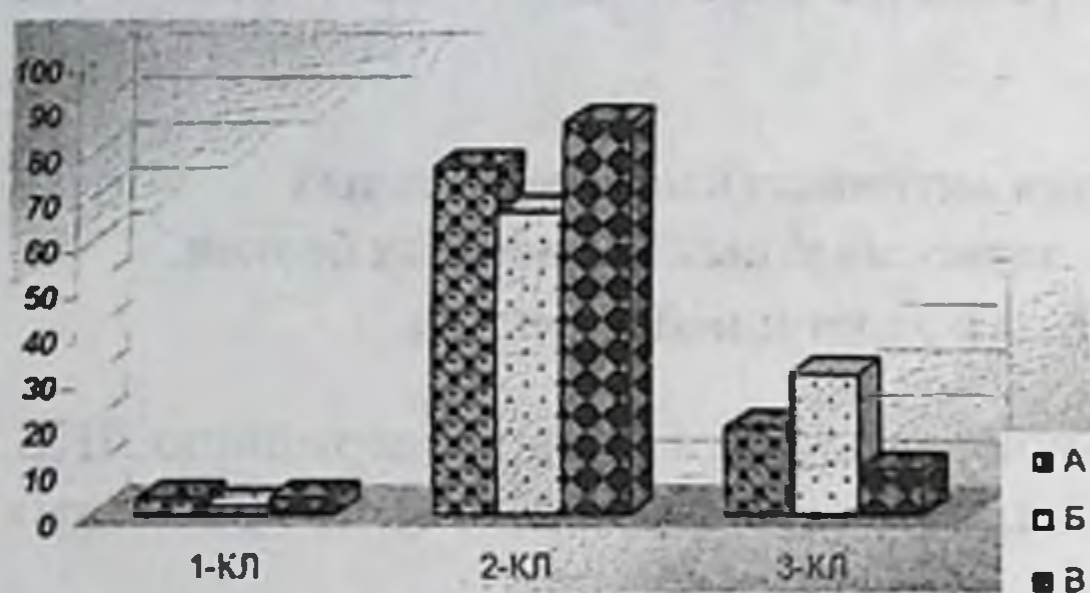
Функциональная активность НГ по содержанию ЛКБ, МПО и H_2O_2 у здоровых и больных бронхиальной астмой ($M \pm m$), %

Группа	ЛКБ. класс			МПО. класс			H_2O_2 класс		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Контроль 1	3,6± 0,2	76,8± 1,0	18,9± 0,7	3,7± 0,3	28,5± 1,1	67,3± 1,1	9,0± 0,5	30,9± 1,2	60,0± 1,3
Контроль 2	1,6± 0,2	66,7± 0,9	30,8± 0,6	2,9± 0,3	12,7± 0,5	84,5± 0,6	5,7± 0,3	20,9± 0,5	73,7± 0,5
Больные	4,0± 0,5	86,0± 1,1	9,7± 1,1	4,5± 0,8	48,5± 2,0	46,5± 1,7	9,7± 0,6	40,9± 2,4	9,4± 1,7
P_1	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P_2	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

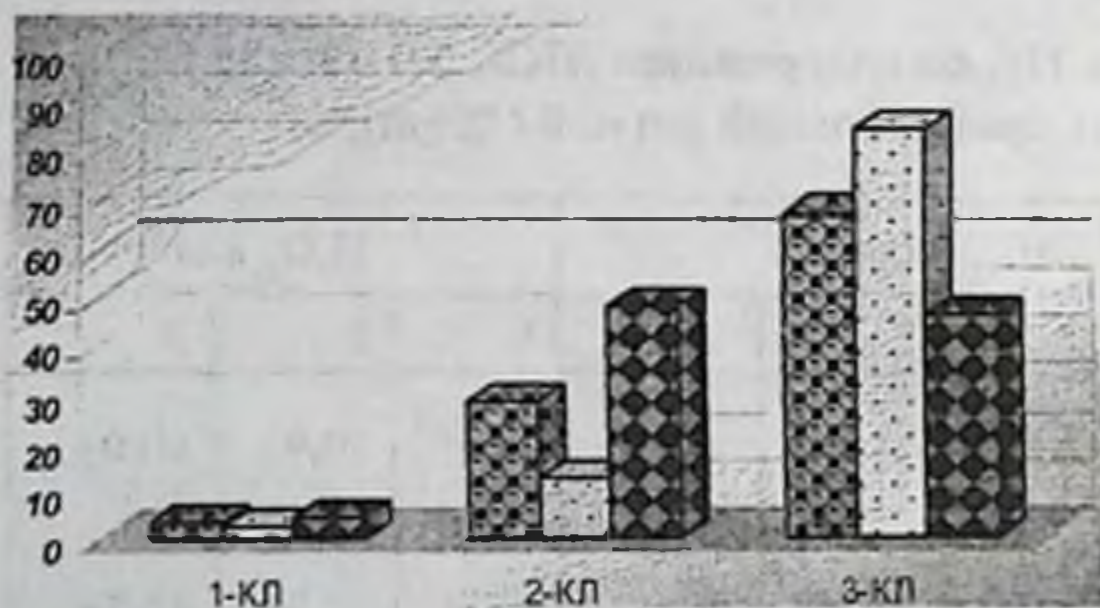
Примечание: P_1 – достоверность различий от контроля 1, P_2 – от контроля 2

бронхиальной астмой по сравнению с контрольными группами 1 и 2 более чем в 2; 1,4-1,9 и 1,2-1,5 раза, соответственно, снижено количество высокоактивных клеток 3 класса, при увеличении среднеактивных (2 кл.) – в 1,1-1,3; 1,7-3,8 и 1,3-1,9 раза. Существенных отличий в количестве клеток 1 класса между больными и контролем 1 не обнаружено. Лишь по данным ЛКБ и H_2O_2 количество слабоактивных клеток превышало показатель контроля 2.

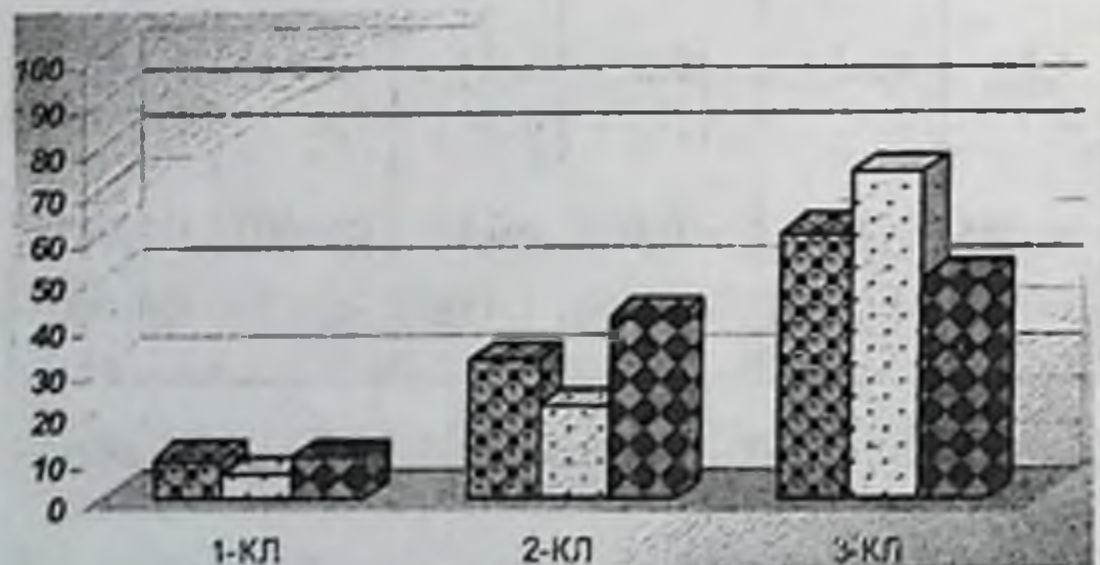
Таким образом, у больных бронхиальной астмой функциональная активность НГ значительно ослаблена. Это проявилось в основном в значи-



а)



б)



в)

Рис. 3.5.2.24. Распределение НГ на классы по содержанию ЛКБ (а), МПО (б) и H_2O_2 (в) у здоровых (А, Б) и больных бронхиальной астмой (В)

тельном снижении у больных высокоактивных клеток 3 класса и увеличении количества среднеактивных клеток 2 класса. Количество слабоактивных клеток 1 класса по всем показателям НРСО существенно не изменялось по сравнению с контрольной группой 1 и по МПО – по сравнению с контрольной группой 2.

Обобщая результаты исследования, можно отметить, что все исследованные показатели у 10 больных бронхиальной астмой значительно снижены по сравнению со здоровыми людьми, что говорит о существенном подавлении у больных лейкоцитарно-клеточного звена НСРО. Об этом свидетельствует и снижение функциональной активности НГ у больных, которое проявлялось в уменьшении количества высокоактивных клеток 3 класса, на фоне увеличения среднеактивных клеток 2 класса.

3.6. Выявление аномальных гранул в нейтрофильных гранулоцитах здоровых людей и больных бронхолегочными заболеваниями

3.6.1. Выявление аномальных гранул в нейтрофильных гранулоцитах крови здоровых людей

При исследовании мазков периферической крови, окрашенных на ЛКБ, мы установили, что при сочетании прочного зеленого с азуром А в НГ выявляются гранулы, дающие отрицательную реакцию. Они окрашиваются азуром А в сиреневый цвет и названы в литературе аномальными.

Их изучение в НГ крови здоровых людей, проживающих в Приаралье, показало (табл. 3.6.1.38.), что, в среднем, в 5-ти из 100 исследованных НГ выявлялись $2,8 \pm 0,2$ аномальных гранул (АГ). В контрольной группе 2 (Самарканд) АГ не выявлены.

Это свидетельствует о том, что экологически неблагоприятные факторы высыхания Арала, видимо, влияют на внутриклеточные механизмы гранулогенеза (синтеза, транспорта и упаковки ЛКБ в гранулы), в результате чего в НГ появляются АГ.

Табл. 3.6.1.38.

Частота выявления АГ в НГ у здоровых людей и больных бронхолегочными заболеваниями, ($M \pm m$)

Группа	Кол-во больных	СЦК ЛКБ	Ср. кол-во НГ с АГ, %	Ср. кол-во АГ в НГ
Контроль 1	27	1,45 \pm 0,011	5,0 \pm 0,4	2,8 \pm 0,19
Контроль 2	36	1,62 \pm 0,01	Не выявлено	Не выявлено
Острый бронхит	22	1,31 \pm 0,015	10,0 \pm 0,8	3,8 \pm 0,1
Хронический бронхит	62	1,32 \pm 0,01	8,1 \pm 0,38	3,8 \pm 0,18
Острая пневмония	20	1,26 \pm 0,017	11,6 \pm 1,1	5,3 \pm 0,2
Бронхиальная астма	10	1,32 \pm 0,01	7,7 \pm 0,6	3,5 \pm 0,2

Следовательно, прослеживается связь между влиянием вредных экологических факторов и появлением в НГ АГ.

3.6.2. Выявление аномальных гранул в НГ крови у больных острым и хроническим бронхитом, острой пневмонией, бронхиальной астмой

Исследование содержания АГ у больных в динамике острого бронхита (табл. 3.6.2.39.) в период разгара и выздоровления выявило прямую зависимость количества АГ в НГ от СЦК ЛКБ: при улучшении показателя среднецитохимического коэффициента количество аномальных гранул снижалось.

Табл. 3.6.2.39.

Частота выявления АГ в НГ в динамике у больных острым бронхитом и острой пневмонией, $M \pm m$

Течение болезни	Острый бронхит			Острая пневмония		
	СЦК ЛКБ	Кол-во НГ с АГ	Кол-во АГ в 1 НГ	СЦК ЛКБ	Кол-во НГ с АГ	Кол-во АГ в НГ
Разгар	1,24 \pm 0,006	12,6 \pm 0,6	3,6 \pm 0,2	1,19 \pm 0,007	16,2 \pm 0,9	4,5 \pm 0,2
Выздоровление	1,37 \pm 0,01	5,8 \pm 0,5	2,9 \pm 0,1	1,34 \pm 0,01	6,6 \pm 0,6	3,1 \pm 0,2

Примечание: Достоверное отличие показателей – $P < 0,001$.

При хроническом бронхите у больных выявляли в среднем $3,8 \pm 0,2$ аномальных гранул в $8,1 \pm 0,38$ НГ (табл. 3.6.2.40.). Причем их появление зависело от формы хронического бронхита: при обструктивной их было больше.

Табл. 3.6.2.40.

Частота выявления АГ в НГ у больных различными формами хронического бронхита

Форма бронхита	СЦК ЛКБ	Кол-во НГ с АГ, %	Кол-во АГ в НГ, шт.
Необструктивный.хр.бр.	$1,35 \pm 0,006$	$7,2 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1$
Обструктивный.хр.бр.	$1,28 \pm 0,023$	$9,4 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,9$
P	$<0,01$	$<0,01$	$>0,05$

Определение содержания АГ в НГ при острой пневмонии показало заметное увеличение обоих показателей в разгар болезни и постепенное снижение в период угасания клинических симптомов болезни. Однако в период выздоровления полного исчезновения этих гранул в НГ не происходило. Можно констатировать, что появление аномальных гранул наблюдалось, как правило, на фоне низкого содержания катионных белков в НГ. Так, количество АГ особенно увеличивалось при крупозной пневмонии и при острой пневмонии с осложненным течением.

При острой пневмонии содержание НГ с аномальными гранулами увеличилось почти на 26-30%, повышено было – на 20-25% и среднее количество АГ.

Это увеличение происходит на фоне снижения СЦК ЛКБ у больных острой пневмонией.

Таким образом, можно предположить, что в острый период болезни влияние на организм вредных экологических факторов в сочетании с токсинами микрофлоры усугубляет процесс гранулогенеза ЛКБ. Это проявляется увеличением количества НГ с аномальными гранулами.

Иной результат мы получили при обследовании 10 больных бронхиальной астмой. Сравнивая полученные данные с другими хроническими заболеваниями бронхолегочной системой (хронический бронхит), мы установили, что они практически не отличаются друг от друга. Можно лишь отметить некоторое снижение содержания НГ с АГ и аномальных гранул в НГ у больных бронхиальной астмой.

Таким образом, исследование мазков периферической крови у больных бронхолегочными заболеваниями, проживающих в регионе Приаралья, выявило появление аномальных гранул в нейтральных гранулоцитах. Количество НГ с такими гранулами увеличивается на фоне снижения содержания в них ЛКБ, и выявляемость АГ в НГ тем больше, чем ниже показатель ЛКБ. Из этого следует, что и у здоровых, и у больных, (особенно), проживающих в регионе Приаралья, нарушены процессы гранулогенеза с частичной утратой ЛКБ в НГ. Наблюдаемое явление может быть следствием снижения синтеза или нарушения транспорта и упаковки катионных белков в НГ в костном мозге, в результате действия не только бактериальных токсинов, но и экологически неблагоприятных факторов высыхания Аральского моря.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ публикаций показывает, что вредные факторы окружающей среды, влияя на организм, прежде всего, нарушают его защитно-приспособительные системы, среди которых немаловажную роль играет неспецифическая резистентность организма (НСРО). Своего рода индикатором неспецифической резистентности организма является состояние ее лейкоцитарно-клеточного звена (ЛКЗ), т. е. нейтрофильных гранулоцитов (НГ) периферической крови (107, 123, 211).

Имеются отдельные сведения об изменениях НСРО при действии различных инфекционных и неинфекционных агентов, но ее состояние у здоровых людей и больных, проживающих в неблагоприятных условиях Приаралья, еще не изучено.

Функциональная активность НГ, как известно, зависит от содержания в них кислородзависимых и -независимых катионных белков, играющих роль медиаторов воспаления, стимуляторов метаболических процессов, опсопинов при фагоцитозе, фактора проницаемости, модуляторов свертывания крови, фибринолиза, адгезии и хемотаксиса клеток.

В этой связи, изучение содержания лизосомальных катионных белков лейкоцитов (ЛКБ), активности миелопероксидазной системы (МПО) и содержания эндогенной перекиси (H_2O_2) в НГ при воздействии на организм экологически неблагоприятных факторов представляет исключительный интерес. Имеющиеся данные по этому вопросу свидетельствуют, в частности, о том, что ЛКБ НГ очень чувствительны к влиянию факторов окружающей среды (149).

Поэтому наше основное внимание было обращено на исследование содержания ЛКБ, активности МПО и эндогенной H_2O_2 в НГ мазках периферической крови практически здоровых людей и больных неспецифическими бронхолегочными заболеваниями в динамике процесса (исследования проводили при остром и хроническом течении болезни).

Как известно, инфекционный процесс, развивающийся в организме при нарушенном иммунном статусе, характеризуется постоянными рецидивами (214). Отсюда становится очевидным важное значение выяснения особенностей специфической и неспецифической иммунологической реактивности при различных воспалительных поражениях органов дыхания. В ослабленном организме должны существовать некие иные механизмы подавления бактериальных агентов невоспалительного характера, поскольку антибактериальная резистентность здорового организма очень велика (43). В связи с тем, что неспецифическая резистентность обусловлена фаго-

цитарной реакцией НГ (118-120), а функциональная активность последних зависит от содержания в них кислородзависимых и -независимых катионных белков, всем проведенным исследованиям предшествовало определение ЛКБ, МПО и H_2O_2 в НГ. Кроме того, было обращено внимание и на морфофункциональные изменения в НГ в виде выявления в них патологической зернистости или так называемых аномальных гранул (АГ).

Мы установили, что у практически здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья, средний цитохимический коэффициент (СЦК) ЛКБ оказался значительно ниже, чем у проживающих в отдаленных от Приаралья регионах республики, например, в Самарканде. Следовательно, даже у здоровых людей из Приаралья существенно подавлена НСРО, что, видимо, прежде всего связано со снижением функциональной активности их НГ. В этом отношении по результатам исследования ЛКБ здоровых людей, живущих в Приаралье, можно отнести к низко- и отчасти к среднерезистентным индивидуумам (149).

Таким образом, результаты наших исследований и литературные данные по определению содержания ЛКБ в НГ свидетельствуют о значительном снижении НСРО у здоровых людей, проживающих в зоне экологического бедствия, возникающего вследствие высыхания Арала, а выявление АГ в НГ периферической крови показывает, насколько глубоки эти нарушения и, следовательно, степень подавления НСРО.

Исследование активности миелопероксидазной системы и активности эндогенной H_2O_2 у практически здоровых людей Приаралья показало, что они также претерпевают существенные изменения.

Значение МПО для защиты макроорганизма, как указывалось выше, велико и обусловлено не только большим содержанием его в НГ (5% сухого вещества клетки) (219-221), но и высокой неспецифической активностью в реакциях с биологическими соединениями. В ходе окислительного взрыва реакционные интермедиаторы кислорода не только выделяются в область фаголизосомы НГ, но и попадают в ближайшее микроокружение, где способны вызывать необратимые повреждения тканей, клеток и макромолекул (89,90,285). Участвуя в окислительных процессах, МПО отщепляет от H_2O_2 , образовавшейся в процессе жизнедеятельности клеток, атомарный кислород. Последний является сильным окислителем и используется клеткой в окислительно-восстановительных процессах (24, 287, 288).

Активность МПО у практически здоровых людей Приаралья оказалась значительно сниженной по сравнению со здоровыми людьми, обследованными, например, в ИЭМ РАМН в Санкт-Петербурге или (в нашем исследовании) в г. Самарканде.

Более существенным оказалось и изменение СЦК H_2O_2 , близкое по характеру с изменением СЦК МПО. Следовательно, отмеченные изменения и по кислородзависимой системе катионных белков также показали глубокое подавление НРСО.

Антимикробные катионные белки вместе с МПО составляют мощнейшую антимикробную систему НГ (108). Действие МПО значительно усиливается при добавлении в среду H_2O_2 и галоида, т.е. катионный белок в полной мере проявляет свои свойства только при наличии МПО – системы (219-221). Дефекты фагоцитов, особенно их отдельных антимикробных систем, немедленно сказываются на способности организма противостоять инфекции.

Таким образом, можно считать, что снижение уровня ЛКБ МПО и H_2O_2 , отмеченное у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья, обусловлено воздействием на организм экологически неблагоприятных факторов, связанных с высыханием Арала. Вследствие этих изменений один из компонентов бактерицидной системы НГ – кислородзависимая часть катионных белков МПО и H_2O_2 – становится менее способным генерировать активные формы кислорода. И это, возможно, является одним из патогенетических механизмов снижения антибактериальной мощности НГ и, следовательно, функциональной активности НГ с последующим подавлением НРСО.

Между показателями СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 здоровых жителей экологически неблагоприятного (Приаралье) и благополучного (Самарканд) регионов установлены статистически значимые различия. Средний цитохимический коэффициент всех изученных показателей был достоверно ниже по Приаралью.

На основании полученных результатов здоровых жителей Приаралья (контроль 1) мы отнесли к низко- и, отчасти, к среднерезистентным, а жителей Самарканда (контроль 2) – к высокорезистентным индивидуумам.

Что касается изменения НСРО у обследованных больных, то, прежде всего, следует отметить, что СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 у них изменялся по-разному, в зависимости от формы и течения болезни. У больных острым бронхитом в НГ периферической крови содержание ЛКБ, МПО и эндогенной H_2O_2 было достоверно ниже контроля 1 и 2 (особенно).

Интересно отметить, что содержание ЛКБ и МПО изменялось в зависимости от формы острого бронхита: при затяжном течении болезни более выражено снижался СЦК ЛКБ, МПО, чем при острой форме. По мере выздоровления больных все показатели достоверно повышались и достигали значений СЦК контроля 1. Развитие острой респираторно-вирусной ин-

фекции кратковременно снижает показатели ЛКБ, которые нормализуются в процессе выздоровления (109, 140). Однако, если это снижение переходит определенный уровень, неизбежно развитие пневмонии. Больше всего при этом страдает потенциал ЛКБ нейтрофилов у больных пневмонией, в меньшей степени – у больных бронхитом, причем выраженность снижения показателей ЛКБ зависит от тяжести процесса.

В исследованиях ряда авторов было показано, что изменение содержания катионных белков в ПНЛ при бронхитах носит обратно пропорциональный характер в зависимости от выраженности воспалительных реакций в бронхах (233).

Установлено, что при интерстициальной пневмонии на почве коллагенозов отмечаются высокие титры миелопероксидазы – специфических антинейтрофильных цитоплазматических антител (302, 305). Это означает, что инактивация миелопероксидазы антителами может быть одним из механизмов развития интерстициальной пневмонии при коллагенозах (полиартритах *nodosa*).

В литературе имеются также сведения об исследованиях катионных белков у больных с острым гепатитом (58): установлено достоверное снижение концентрации ЛКБ в НГ в разгар заболевания. Цитохимическое изучение внутриклеточных компонентов НГ больных острым холециститом, острым аппендицитом до и после операции (59, 136) показало значительное угнетение содержания ЛКБ и МПО в НГ периферической крови до операции и его повышение после операции при положительной клинической динамике.

Следовательно, как показывают полученные нами данные в сопоставлении их с литературными, снижение ЛКБ и МПО в НГ и связанное с этим ослабление НСРО, является одним из патогенетических факторов развития неспецифических бронхолегочных заболеваний воспалительного генеза.

Далее интересно было изучить функциональную активность НГ, так как они являются основными клетками неспецифической резистентности организма (108, 118). Мы установили, что функциональная активность НГ по содержанию ЛКБ у больных острым бронхитом была достоверно снижена по сравнению с показателями обеих контрольных групп. Это снижение характеризовалось уменьшением количества высокоактивных клеток 3 класса на фоне увеличения количества средне- и слабоактивных НГ 1-2 классов.

Снижение функциональной активности НГ зависело от характера течения бронхита: при затяжном течении болезни выявлялось больше слабоак-

тивных клеток 1-2 класса, чем при острой форме. Восстановление этого показателя до контроля 1 происходило по мере выздоровления больного.

Функциональная активность НГ по МПО и H_2O_2 также оказалась сниженной, особенно при затяжном течении болезни. В динамике болезни, по мере угасания симптомов заболевания функциональная активность НГ постепенно восстанавливалась, что характеризовалось достоверным увеличением количества высокоактивных клеток 3 класса. Имеются сведения об изучении функциональной активности НГ по содержанию в них ЛКБ (114, 211) у больных ишемической болезнью сердца и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Так, у больных ГКМП низкоактивных клеток обнаруживались в 2 раза больше, чем у здоровых, число среднеактивных НГ колебалось в пределах 60-80%, а высокоактивных было в 1,3-2 раза ниже.

Имеются данные о том, что функциональная недостаточность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) приводит к прогрессированию воспалительного процесса и размножению в организме не только условно-патогенной флоры, но и сапрофитов (94).

Таким образом, все изученные показатели НСРО у больных острым бронхитом оказались достоверно сниженными по сравнению с обеими контрольными группами. Более глубокие изменения отмечались при затяжном течении острого бронхита и в период разгара при остром его течении. Во всех случаях количество слабоактивных НГ 1 класса, не обладающих достаточной бактерицидной активностью, увеличивалось. Функциональная активность НГ повышалась, хотя не до нормы, по мере выздоровления больного. Все эти нарушения показывают, что у больных острым бронхитом глубоко угнетается лейкоцитарно-клеточное звено неспецифической резистентности организма в виде снижения количества бактерицидных ЛКБ и функциональной активности НГ.

Изучение показателей неспецифической резистентности у больных хроническим бронхитом также показало снижение СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 , но не настолько сильное, как при остром бронхите. Видимо, при острой форме болезни лейкоцитарно-клеточное звено НСРО более подвержено изменениям, а при хронической – оно успевает в какой-то степени адаптироваться к отрицательным воздействиям экологических факторов и поэтому менее изменяется количественно и функционально.

При хроническом бронхите выявлена другая закономерность: степень изменения факторов НСРО зависела от характера поражения бронхов: обструктивная форма хронического бронхита характеризовалась более значительными сдвигами СЦК ЛКБ и H_2O_2 , чем необструктивная. СЦК

миелопероксидазы существенно не отличался от показателей контрольных групп.

Функциональная активность НГ у больных хроническим бронхитом была по всем показателям ниже контрольных. Это характеризовалось достоверным увеличением количества слабо- и среднеактивных клеток 1 и 2 классов и значительным снижением высокоактивных клеток 3 класса. Сравнение нарушения функциональной активности клеток при различных формах хронического бронхита показало наиболее выраженное ее снижение при обструктивной форме, тогда как по СЦК ЛКБ и H_2O_2 такая закономерность явно прослеживается. Можно отметить следующие отличительные особенности показателей НСРО у больных хроническим бронхитом:

- СЦК всех трех компонентов НСРО у больных снижен по сравнению со здоровыми людьми, наиболее глубокие изменения отмечены по ЛКБ и H_2O_2 у больных обструктивным хроническим бронхитом;

- функциональная активность НГ снижена при обеих формах хронического бронхита, но более выражено – при обструктивной.

- в периферической крови больных увеличивается количество слабо- и среднеактивных клеток 2 класса.

У больных с хронической бронхолегочной патологией (108, 109) – рецидивирующий бронхит, хроническая пневмония – фиксируется выраженный частичный дефицит ЛКБ, сохраняющийся в период ремиссии. У детей 4-12 лет с хроническими формами бронхолегочной патологии (156) выявлена корреляция между содержанием ЛКБ в НГ в очаге воспаления (смывы из бронхов) и их содержанием в НГ периферической крови. В стадии обострения процесса СЦК ЛКБ был резко снижен, в стадии ремиссии – достоверно возрастал, у некоторых больных содержание ЛКБ доходило до нормы.

Выявлены связи между фагоцитарной активностью полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), уровнем активности их ферментативных систем и особенностями течения бронхолегочного воспаления. Функциональная недостаточность ПМЯЛ приводит к прогрессированию воспалительного процесса и размножению в организме не только условно-патогенной флоры, но и сапрофитов (94).

В хронизации бронхолегочных заболеваний у детей придают значение росто-весовым показателям и уровню гемоглобина в крови, снижение которых могут быть своего рода маркерами хронизации процесса (54). В то же время в хронизации бронхолегочных заболеваний не исключается роль повышения активности ПОЛ и метаболической активности фагоцитирующих нейтрофилов (124). Высокая активность каталазы и глутатион перок-

сидазы в альвеолярных макрофагах, согласно исследованиям отдельных авторов (245), ограничивают эффективность действия продукта ПОЛ – перекиси водорода – как медиатора воспаления.

По существу, хроническое воспаление (152) является проявлением возникшего дефекта в системе защиты и приспособления организма к меняющимся условиям существования. Хроническое воспаление – это воспалительный процесс, развивающийся в связи с дисфункцией иммунной системы и иммунологической недостаточности. При этом хроническое воспаление теряет свою биологическую целесообразность уничтожения и элиминации повреждающего фактора.

Следовательно, в хронизации воспалительного процесса в бронхах наряду с нарушениями функции и реологических свойств бронхиального секрета, снижением функции альвеолярных макрофагов (119) и явлениями бронхиальной дискинезии (90, 217) имеет, видимо, значение и установленное нами нарушение неспецифической защиты организма, вызванное снижением функциональной активности НГ у указанной категории больных.

Выявленные закономерности изменения НСРО у больных острым хроническим бронхитом вызвали интерес к больным острыми пневмониями. Их обследование показало значительное снижение СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 при острой пневмонии по сравнению с контрольными группами. Наиболее низкие показатели выявлены у больных крупозной пневмонией, а также с затяжным и осложненным течением процесса. Кроме того, все изученные показатели зависели от динамики заболевания: в разгар болезни они были достоверно ниже, чем в период выздоровления.

Обращало на себя внимание то, что в период выздоровления восстановление СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 шло медленней по сравнению с другими нозологическими формами. Из этого следует, что при острой пневмонии клиническое и рентгенологическое выздоровление, видимо, не сопровождается полным исчезновением воспалительных изменений в легких. Эти результаты хорошо согласуются с данными литературы, в которых показано, что у детей с острой пневмонией в период разгара значительно снижались показатели НСРО, особенно при наличии преморбидного фона и затяжных течений болезни и, самое главное, уровень показателей не всегда нормализовался в период выздоровления (55, 59, 80). По данным некоторых авторов содержание катионных белков в ПМЯЛ обратно пропорционально выраженности воспалительной реакции в бронхах (233).

Кроме того, фазный волнообразный характер изменений показателей НСРО обнаружен при длительном воздействии на организм стресса (149): снижаясь в первом полугодии, в течение последующих 4-6 месяцев ЛКБ

приближается к исходному уровню, в следующее полугодие происходит очередная волна спада показателей.

Таким образом, полученные нами данные и опубликованные ранее работы свидетельствуют о значительном снижении показателей НСРО у больных острой пневмонией в зависимости от тяжести течения болезни.

При изучении функциональной активности НГ по содержанию ЛКБ, МПО и H_2O_2 у больных острой пневмонией как при бронхитах, выявлено достоверно глубокое их угнетение. При этом отмечаются следующие особенности: достоверное снижение показателей в период разгара болезни по сравнению с периодом выздоровления; быстрое возростание количества слабоактивных клеток I класса на фоне снижения высокоактивных клеток 3 класса в крови; медленное увеличение числа высокоактивных клеток в период выздоровления, приводящие к отставанию от нормы.

Учитывая относительную роль инфекции в возникновении хронических воспалительных процессов в легких, основную роль снижения иммунологической защиты макроорганизма, неэффективность лечения острого процесса (204, 212, 215), мы считаем, что экологически неблагоприятные факторы (климато-географические, атмосферные, водные и почвенные отрицательные факторы) Приаралья снижают неспецифическую резистентность организма, что, видимо, играет существенную роль в хронизации воспалительного процесса в легких.

По данным ряда авторов в развитии ХНЗЛ и ХОБЛ, особенно в сельской местности, велика роль экологически неблагоприятных факторы. В частности, в развитии ХНЗЛ у механизаторов установлено значение пыли, содержащей свободную двуокись кремния, выхлопных газов, пестицидов, неблагоприятных метеорологических условий. У животноводов – это пыль, содержащая примеси органических веществ (пыльца растений, перхоть, шерсть, добавки к кормам), пары вредных химических веществ (сероводород, аммиак) (86, 174).

Имеются данные о роли загрязнения атмосферного воздуха в развитии ХОБЛ. В комплексном эпидемиологическом и клиническом исследовании ряда авторов установлено, что у 56% обследованных была диагностирована ХОБЛ, из них у 18% это заболевание зарегистрировано впервые. При опросе 72% больных отмечали загрязнение воздуха газом, 40% – пылью, 24% – сажой (174). Таким образом, антропогенное загрязнение атмосферного воздуха в настоящее время может рассматриваться в качестве одного из ведущих факторов развития болезни органов дыхания (216).

Следует отметить, что обострение хронических болезней органов дыхательной системы имеет прямую зависимость от состояния окружающей

среды (216). Наиболее агрессивными поллютантами являются диоксид серы, азота, озон и черный дым. Сейчас в проводимых исследованиях внимание приковано к проблеме мелких респирабельных частиц, которые могут проникать глубоко в дыхательные пути и депонироваться в легочных структурах. С этим связывают сейчас стремительный рост рака легкого в женской популяции. Из этих данных следует, что доминирующими болезнями текущего столетия будут болезни экологически обусловленные, среди которых болезни органов дыхания займут лидирующее место (216).

Особое место среди бронхолегочных заболеваний занимает бронхиальная астма. Изучение и анализ показателей неспецифической резистентности организма показало, что у больных бронхиальной астмой, так же, как и при других бронхолегочных патологиях, достоверно и значительно снижен СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 от показателей практически здоровых людей Приаралья и Самарканда (контроль 1 и 2). Наиболее выраженное угнетение показателей отмечено при астме, сопровождающейся хроническим обструктивным бронхитом. Это, по-видимому, объясняется не только гиперреактивным состоянием бронхов, нарушением бронхиального дренажа, ухудшением мукоцилиарного транспорта и отеком стенок бронхов с пробками вязкого секрета (217), но и значительным подавлением исходно сниженной неспецифической резистентности организма.

Имеются данные о том, что катионные белки (большой базисный белок) эозинофилов могут участвовать в патогенезе гиперреактивности дыхательных путей, проявляющейся у больных с астмой (251).

В наших исследованиях у больных бронхиальной астмой кроме снижения СЦК ЛКБ, МПО и H_2O_2 , установлено резкое подавление функциональной активности НГ с заметным уменьшением количества высокоактивных клеток 3 класса и увеличением среднеактивных клеток 2 класса. Интересно отметить, что слабоактивные клетки 1 класса у всех больных по трем компонентам НСРО достоверно не отличались от контроля 1, а по содержанию МПО – и от контроля 2.

Имеются отдельные сведения об аномальных гранулах (АГ) и появлении их в нейтрофильных гранулоцитах при отдельных заболеваниях, в частности, при скарлатине, ожоговой болезни, хроническом миелолейкозе, отравлениях фосфорорганическими соединениями, радиационных поражениях (107, 157). АГ еще рассматривают как токсическую зернистость в НГ. Они представляют собой аутофагические вакуоли, окрашивающиеся азуром в сиреневый цвет, благодаря высокой концентрации в них кислых мукополисахаридов мембран.

У здоровых людей, проживающих в Приаралье, в мазках крови, окрашенных на ЛКБ, мы выявили в НГ гранулы, которые дали отрицательную реакцию на ЛКБ и окрашивались в сиреневый цвет азуром А. Эти гранулы, лишенные катионных белков, названы аномальными. В НГ крови здоровых людей, проживающих в Приаралье (контроль 1), выявляли по 3-4 таких гранулы в 5-6% клеток НГ, а у здоровых людей из Самарканда (контроль 2) их не было.

В исследованиях, проведенных у 126 здоровых детей и взрослых АГ в НГ также не найдены (157). Эти данные согласуются с результатами исследований здоровых людей, проживающих в Самарканде.

Таким образом, можно считать, что у здоровых людей, проживающих в регионе экологического бедствия, в НГ появляются аномальные гранулы, что указывает на снижение в этих клетках количества бактерицидных гранул и, следовательно, их функциональной активности. А это, в свою очередь, ослабляет в общем неспецифическую резистентность организма.

Исследование мазков крови, окрашенных по ЛКБ, у больных бронхолегочными заболеваниями показало еще большее увеличение НГ с АГ – до 25%, при этом в каждой клетке содержалось по 3-8 аномальных гранул. Количество АГ и НГ с АГ увеличивалось в период разгара болезни (у больных острым бронхитом эту закономерность не всегда можно было установить) и снижалось в период выздоровления – по мере увеличения содержания ЛКБ – до величин контроля 1, но полностью они не исчезали. Почти во всех случаях увеличение количества НГ с АГ наблюдалось на фоне снижения ЛКБ.

В клинике термических поражений Военно-медицинской Академии им. С.М.Кирова (Санкт-Петербург) у больных тяжелыми ожогами наружных покровов тела в НГ крови на фоне снижения ЛКБ отмечали появление в цитоплазме НГ с АГ. Количество АГ не превышало 15, а процент НГ с АГ составлял 12-22. В динамике на определенной стадии развития ожоговой болезни с возрастанием и нормализацией показателей ЛКБ АГ в НГ исчезали (192).

Неоднозначные результаты были получены при исследовании мазков крови у детей, больных скарлатиной и псевдотуберкулезом (скарлатиноподобной формой) (157): при затяжном течении скарлатины в НГ обнаружены по 3-4 АГ, а процент клеток с АГ составлял 7-23; при псевдотуберкулезе аномальных гранул выявлено не было, что помогло дифференцировать скарлатину от скарлатиноподобной формы псевдотуберкулеза.

Мы установили, что у больных обструктивной формой хронического бронхита содержание нейтрофильных гранулоцитов с АГ составляло 8-10%, а при необструктивной – 6-8. Аналогично изменялось и количество

самых АГ. Иные результаты были у больных хронической пневмонией и бронхиальной астмой: среднее количество АГ в НГ составляло 4,7-3,7, а нейтрофильных гранулоцитов, содержащих аномальные гранулы – 9-11 и 8-9%, соответственно.

Появление аномальных гранул отмечено при хронической патологии, в частности, у больных хроническим миелолейкозом: АГ выявлены в цитоплазме промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов. Содержание клеток с АГ в крови больных превышало 15-34%, а среднее количество АГ в сегментоядерных НГ равно 3-5 шт. (154,157).

Таким образом, мы установили, что в регионе Приаралья сочетание экологически неблагоприятных факторов внешней среды и токсического воздействия микрофлоры отрицательно влияет на процесс образования ЛКБ в НГ, так как содержание НГ с АГ в крови больных было тем больше, чем ниже показатель ЛКБ.

Ультраструктурные и биохимические механизмы образования аномального гранулогенеза до конца не выяснены, но имеется предположение, что АГ образуются в клетках костного мозга в результате нарушения процессов синтеза, транспорта и сборки промиелоцитарных гранул. Появление аномальных гранул на фоне снижения содержания лизосомальных катионных белков в НГ происходит в результате действия на костный мозг бактериальных и других токсинов. АГ во многих литературных источниках называются еще токсической зернистостью (108). Можно предположить, что экологически неблагоприятные факторы внешней среды, связанные с высыханием Арала, возможно, нарушают не только процесс образования ЛКБ, но и их упаковки в гранулы.

Таким образом, под воздействием экологически неблагоприятных факторов значительно нарушается лейкоцитарно-клеточное звено НСРО. Повреждающий эффект отрицательных факторов Аральской катастрофы, видимо, начинается с гемопозитической системы; первым нарушается при этом синтез, транспорт и упаковка катионных бактерицидных белков в НГ, а следствием этой реакции является уменьшение содержания в НГ ЛКБ, МПО и H_2O_2 и появление в НГ аномальных гранул. Мы довольно четко проследили изменения в лейкоцитарно-клеточном звене НСРО. Изучение механизмов подавления неспецифической резистентности организма может иметь существенное значение в выработке схем профилактики и патогенетической терапии патологических процессов и болезней, обусловленных воздействием на организм экологически неблагоприятных факторов, возникших в связи с высыханием Аральского моря.

РЕЗЮМЕ

Аральский кризис создал много социально-экономических и экологических проблем, среди которых наиболее важными являются проблемы, связанные с воздействием на организм человека экологически вредных факторов. Экологически вредные факторы, возникшие в результате высыхания Аральского моря, являются причиной роста и развития в регионе Приаралья многих заболеваний, в том числе МКБ и бронхолегочных заболеваний. В регионе Приаралья отмечается высокий уровень общей заболеваемости детей, наблюдается наследственная отягощенность по МКБ и другим заболеваниям. Проблема эта в настоящее время приобретает континентальный характер, охватывая не только нашу республику, но распространяясь далеко за ее пределами. Все это обосновывает необходимость всестороннего и детального изучения механизмов развития различных патологических процессов и болезней у людей, проживающих в регионе Приаралья.

В аспекте изложенного, имеет значение исследование механизмов развития наиболее часто встречающихся сейчас в регионе Приаралья МКБ и бронхолегочных заболеваний. Возникшие, в связи с высыханием Аральского моря, экологически вредные факторы, прежде всего, нарушают защитные механизмы организма, а среди защитных механизмов – неспецифическую резистентность организма (НСРО). Как известно, НСРО обуславливается многими факторами, среди которых наибольшее значение имеют нейтрофильные гранулоциты (НГ), обладающие невероятно большим количеством разнообразных защитных свойств. От функционирования и степени выраженности этих механизмов зависит развитие, течение и исход патологических процессов и болезней. Исходя из этого, было исследовано лейкоцитарно-клеточное звено (ЛКЗ) НСРО при МКБ и бронхолегочных заболеваниях, как наименее изученных в патогенетическом отношении, в условиях воздействия на организм экологически вредных факторов Аральской катастрофы.

Данные, полученные при исследовании ЛКЗ НСРО у больных МКБ, были различными, в зависимости от сочетания ее с пиелонефритом. В тех случаях, когда МКБ развивалась на фоне пиелонефрита, показатели ЛКЗ НСРО были нарушены и подавлены наиболее интенсивно. Это говорит о том, что пиелонефрит возникал в результате нарушения функционирования и поломки в системе защитных антимикробных факторов – лизосомальных катионных белков и миелопероксидазы, содержащихся в НГ, связанное с воздействием на организм экологически вредных факторов Аральс-

кой катастрофы. Это наше мнение подтверждается тем, что в ряде исследований, проведенных в последнее время, недостаточность и инактивация миелопероксидазы, специфическими к ней антителами, приводило к развитию воспалительного процесса в почках – гломерулонефриту. Более того, доказана роль миелопероксидазы в подавлении активности микрофлоры мочевых путей.

Развившийся вследствие нарушения функционирования ЛКЗ НСРО воспалительный процесс – хронический пиелонефрит, как активатор камнеобразования, способствовал развитию МКБ, так как миелопероксидаза и другие белки НГ участвуют в процессах нуклеации и образования матрицы камней. Это наше мнение подтверждается тем, что в составе камней при экспериментально вызванном уролитеазе с применением тандемного анализа, обнаружены и идентифицированы А цепь миелопероксидазы, альфа дефенсин и калгранулин.

Следующие этапы конкрементогенеза МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита у больных, проживающих в регионе Приаралья, были связаны с перенасыщением мочи различными солями вследствие высокого содержания солей в почве и воде, нарушения коллоидно - кристаллоидного равновесия мочи и образования кристаллов, осаждением их вокруг матрицы, развитием кристаллурии, преуролитеаза (ПУЛ) и затем уролитеаза (УЛ). Образованные камни у больных МКБ, по данным нашего спектрального анализа, состояли преимущественно из солей мочевой кислоты – уратов, что подтверждается и литературными данными о кристаллурии у больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья, в подавляющем большинстве случаев состоящих из уратов.

В развитии МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, наряду с нарушением функционирования ЛКЗ НСРО, имеют значение и дисфункции канальцев почек – тубулопатии в виде мочекислового диатеза с уратурией. Они возникают в результате токсического воздействия вредных факторов Аральской катастрофы на канальцевый аппарат почек. Как известно, тубулопатии являются активатором и фактором, способствующим развитию МКБ. В этом аспекте этапы развития МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, у больных, проживающих в регионе Приаралья, нам представляется, в несколько иной последовательности: тубулопатии, перенасыщение мочи солями, нарушение ее коллоидно-кристаллоидного равновесия, кристаллурия уратами, ПУЛ и УЛ, нарушение функционирования ЛКЗ НСРО и осложнение МКБ хроническим пиелонефритом.

Исследование ЛКЗ НСРО при бронхолегочных заболеваниях при всех формах болезни: острый и хронический бронхит, острая пневмония и брон-

хнальная астма, были также глубоко нарушены и подавлены под влиянием экологически вредных факторов Аральской катастрофы. Это приводило к снижению противомикробных защитных свойств НГ, что способствовало развитию перечисленных форм заболеваний. Степень нарушения функционирования ЛКЗ НСРО была более выражена у больных при осложненном течении процесса и наличии обструктивных изменений в дыхательных путях. Мы считаем, что в механизмах осложненного течения бронхолегочных заболеваний у больных, проживающих в регионе Приаралья, видимо, играет роль нарушение гранулогенеза в НГ на стадии развития промиелоцита и миелоцита с образованием аномальных (атипичных) гранул, не обладающих защитными свойствами.

Таким образом, в результате исследования факторов НСРО были получены данные, объясняющие с новых позиций механизмы развития МКБ и бронхолегочных заболеваний в условиях воздействия на организм экологически вредных факторов Аральской катастрофы. Они могут быть использованы для коррекции наблюдаемых нарушений и выработки патогенетических принципов терапии бронхолегочных заболеваний, а также профилактики и метафилактики МКБ.

ҚИСҚА ХУЛОСА

Орол фожияси қатор ижтимоий – иқтисодий ва экологик муаммоларнинг юзага чиқарди. Улар орасида энг муҳими организмга экологик зарарли омилларнинг таъсири билан боғлиқ муаммолар ҳисобланади. Орол денгизини қуриши натижасида ҳосил бўлган экологик зарарли моддалар ва уларнинг организмга таъсири Орололди ҳудудларида кўпгина касалликларни, шу жумладан буйрак тош касаллиги (БТК) ва ўпка – бронх касалликларини кўп учраши ва ривожланишига сабаб бўлиб қолмоқда. Шу билан бир қаторда Орололди ҳудудларида болаларнинг умумий касалланиш даражаси юқори бўлиши, БТК ва бошқа касалликларга нисбатан наслий оғирлашув учраши ҳам кузатилмоқда. Бу муаммо ҳозирги вақтда фақатгина бизнинг республикамизга хос бўлиб қолмасдан, узоқ жойларга ҳам тарқалиб континентал тус олмоқда. Буларни ҳаммаси Орололди ҳудудида яшовчиларда хилма – хил патологик жараёнлар ва касалликларни ривожланиш механизмларини атрофлича ва чуқур ўрганишни тақазо этади.

Айтилганлардан келиб чиққан ҳолда, Орололди ҳудудида ҳозирги вақтда жуда кўп учрайдиган БТК ва ўпка – бронх касалликларни ривожланиш механизмларини ўрганиш ва бу соҳада илмий изланишлар олиб боришнинг аҳамияти каттадир. Бу масалага Орол денгизининг қуриши билан боғлиқ экологик зарарли омиллар, аввало организм ҳимоя механизлари, жумладан уни организм носпецифик резистентлигини (ОНСР) бузилишига олиб келиши мумкинлиги нуқтаи – назардан ёндашилди. Маълумки, ОНСР ҳолати кўпгина омиллар билан боғлиқ, бўлиб улар орасида айниқса хилма – хил ҳимоя хусусиятларга эга бўлган нейтрофил гранулоцитлар (НГ) ниҳоятда катта аҳамиятга эга. НГ ларни функцияси ва ишлаш даражасига кўпинча патологик жараёнлар ва касалликларни ривожланиши, кечиш хусусиятлари ва оқибатлари боғлиқдир. Шундан келиб чиққан ҳолда Орол фожияси билан боғлиқ экологик зарарли омилларни организмга таъсир қилиши шароитида патогенетик нуқтаи назардан кам ўрганилган БТК ва ўпка – бронх касалликларида ОНСР лейкоцит – ҳужайрали звеносини (ЛҲЗ) ўзгаришлари бўйича илмий изланишлар олиб борилди.

БТК билан касалланганлар бу касалликни пиелонефрит билан қўшилган ҳолда кечишига қараб шартли равишда икки гуруҳга бўлинди ва бу гуруҳларда олинган натижалар ҳар хил бўлиши маълум бўлди. БТК ни пиелонефрит фониди (асосида) ривожланишида ОНСР ЛҲЗ айниқса чуқур ўзгариши ва интенсив бузулиши аниқланди. Бу Орол фожияси билан боғлиқ экологик зарарли омилларнинг НГ даги антимикроб таъсирга эга ли-

зосомал катион оксиллар (ЛКО) ва миелопероксидазаларнинг (МПО) функциясини издан чиқиши, “синиши” билан боғлиқлигидан дарак беради. Бизнинг бу фикримизни кейинги вақтларда ўтказилган қатор изланишлар тасдиқлайди. Жумладан, миелопероксидазани унга қарши специфик анти-таналар ёрдамида етишмовчилиги ва инактивланишини чақириш буйрак-да гломерулонефритни ривожланишига олиб келиши мумкинлиги кўрсатилган. Бундан ташқари миелопероксидазани сийдик йўллари микрофлораси фаоллигини сусайтиришида роли ҳам тасдиқланган.

Демак ОНСР ЛХЗ функциясини бузилиши натижасида юзага келадиган сурункали пиелонефрит тош ҳосил бўлишини фаоллаштирувчи омил сифатида хизмат қилади ва БТК ни ривожланишига олиб келиши мумкин. Фикримизча миелопероксидаза тош ҳосил бўлиш жараёнида, жумладан нуклеация ва матрица (қолип) ҳосил бўлишида ҳам иштирок қилади. Буни экспериментда чақирилган уролитеаза, яъни БТК да ҳосил бўлган тош таркибида тандем анализи ёрдамида миелопероксидаза А занжири, альфа дефенсин ва калгранулин оксиллари аниқланганлиги тасдиқлаши мумкин.

Орололди ҳудудида яшовчи касалларда сурункали пиелонефрит асосида ривожланган БТК конкрементогенези бошқа этаплари Орололди фожиаси натижасида сув ва тупроқда тузларни ниҳоятда кўп бўлиши, натижада сийдикни ҳар хил тузлар билан ортиқча тўйиниши, уни коллоид – кристаллоид мувозанатини бузилиши, кристаллар ҳосил бўлиши, уларни матрица атрофида чўкиши билан боғлиқдир. Бу ўзгаришлар ўз навбатида кристаллурия, преуролитеаз (ПУЛ) ва кейинчалик уролитеаз (УЛ) ривожланишига олиб келади. Биз ўтказган тош таркибини спектрал таҳлили касалларда БТК да ҳосил бўлган тошлар асосан сийдик кислота тузлари – уратлардан иборат эканлиги аниқланди ва буни Орололди ҳудудларида яшовчи БТК билан касалланган касалларда учрайдиган кристаллурия ҳам кўпчилик ҳолларда уратлардан ташкил топганлиги тасдиқлайди.

Орололди ҳудудида яшовчи иккинчи бир гуруҳ касалларда БТК ҳам сурункали пиелонефрит билан қўшилган ҳолда кечди, аммо сурункали пиелонефрит бу касалликни асорати эди. Бу касалларда БТК ривожланишида ОНСР ЛХЗ функциясини жиддий бузилишидан ташқари, бизни фикримизча, Орол фожиаси экологик зарарли омилларининг буйрак каналчаларига бевосита токсик таъсир қилиши ҳам катта аҳамиятга эга. Натижада буйрак каналчалари дисфункцияси – тубулопатия (нордонсийдикли диатез – мойиллик) ривожланади, тубулопатия эса БТК ривожланишини фаоллаштрувчи омиллар қаторига кўради. Шу нуқтаи назардан сурункали пиелонефрит асорати билан кечадиган БТК бошқачароқ кетма кетликда ривожланиши мумкин: тубулопатия, сийдикни тузлар билан ортиқча тўйи-

ниши, уни коллоид – кристаллоид мувозанатини бузилиши, уратлар билан кристаллурия, ПУЛ ва УЛ. ОНРС ЛҲЗ функциясини жиддий бузилиши ўз навбатида БТК асорати сурункали пиелонефрит ривожланишига олиб келади.

ОНРС ЛҲЗ ўпка – бронх касалликларини биз ўрганган ҳамма шаклларида: ўткир ва сурункали бронхит, ўткир пневмония ва бронхиал астмаларда Орол фожиаси экологик зарарли омиллари таъсирида бу тизимни чуқур бузилиши ва ишдан чиқиши ҳам аниқланди. Бу ўзгаришлар нейтрофил гранулоцитларни антимикроб ҳимоя хусусиятларини пасайишига олиб келди, натижада юқорида кўрсатилган касалликлар ривожланди. ОНРС ЛҲЗ функция қилиш даражаси касалликларни асоратли кечишида ва нафас йўллари обструктив ўзгаришларида айниқса кучли бўлди. Фикримизча Орололди худудида яшовчи касалларда ўпка - бронх касалликларни асоратли ва оғир кечиш механизмида нейтрофил гранулоцитларда уларни промилоцит ва милоцитларгача ривожланиш босқичларида гранулогенезни бузулиши ва ҳимоя хусусиятига эга бўлмаган аномал (атипик) гранулоларни ҳосил бўлиши рол ўйнайди.

Шундай қилиб, ОНРС ЛҲЗ Орол фожиаси зарарли омилларнинг организмга таъсири натижасида БТК ва ўпка – бронх касалликларни ўрганилиши бу касалликларни ривожланиш механизмини янги позициядан тушунтиришга имконият туғдирди. Олинган натижалар кузатилган ўзгаришларни коррекциялаш ва даволаш патогенетик принципларини ишлаб чиқишда, БТК профилактикси ва метафилактикасида қўлланилиши мумкин.

RESUME

The Aral disaster has created many problems which have socio - economic and ecological character. Among them the most important problems are the influence of the ecologically harmful factors to the organism. Ecologically harmful factors which have arisen as a result of drying of the Aral Sea are the reason for growth and development of many diseases in Aral Sea region, including kidney stone illness and lung-Bronx diseases. Additionally, children illness, generation's inclination to the kidney stone and other illness is very high in Aral Sea basin. Today this problem is getting continental character and it is widening not only in our country, but in other regions also. According to the mentioned above it is very important to learn development of different photo logic situations and illnesses of the people who is living in Aral Sea basin.

According to the stated above, it is very important to learn and to do research on development mechanisms of kidney stone illness and lung-Bronx diseases which are widespread in Aral Sea region. When we learning the problem we take in account the of ecologically harmful factor's effect to the protective mechanisms of organism, additionally their role in breaking non specific resistance of organism, that is arisen drying of Aral Sea. As it is known non specific resistance of organism is caused by many factors, among them neytrofil granulasits has the greatest importance, which is having incredibly plenty of various protective properties. Functions and working degree of neytrofil granulasit is depends on pathological processes and development of illnesses, their characters and results. Proceeding from this, we have a research on laykosit – cells crate of non specific resistance of organism at kidney stone illness and lung-Bronx diseases as it is least investigated in photo genetic attitude, in condition influence of ecologically harmful factors of the Aral accident.

We divided patients into two groups who are become ill with kidney stone illness, according to its combination with pielonefrit and the data received by these groups is various. We get to know that when kidney stone illness developed on the background of pielonefrit, the parameters of laykosit – cells crate of non specific resistance of organism were deeply broken and are suppressed most intensively. Our opinion can be proven by number of the researches which has been carried out recently. According to those research the insufficiency and inactivation of mieloperoksidoz with specific antibodies, resulted in development of glomerulonefrit in kidneys. The role of mieloperoksidoz in suppression activeness of micro Flore in urine ways is moreover proved.

Complicated Pielonefrit which comes up because of damaged functioning of laykosit – cells crate of non specific resistance of organism is the activator of

taking form a stone and promote development kidney stone illness. We consider that mieloperoksidaz participate in processes of taking form a stone, existing nucleation and matrix. Our opinion is proven by that in structure of stones at experimentally called uraliteaza with application tandem analysis, found out and identified A chain of mieloperoksidaz, alpha defensin and kalgranulin.

The following stages of concrementogenez of kidney stone illness, developed on a background chronic pielonefrit at the patients living in Aral sea region, were connected to glut urine by various salts because of the high contents of salts in ground and water, damage of colloid-crystal balance of urine, existing crystals, forming dregs around the stone matrix, preuroliteaze and then uraliteaze. These changes helped to develop crystalluriya, preuraliteaz and then uraliteaz. The learned stones from the kidney stone illness patients on the data of our spectral analysis consist of salts of urine acid - urat, which proves to be true also by literary data about crystalurii of the patients who has kidney stone illness, living in Aral Sea region, in overwhelming majority of cases consisting from urats.

Second group patients living Aral Sea region have kidney stone illness occurs with pielonefrit, but pielonefrit was its complications. In development kidney stone illness, toxic influences of the harmful factors of the Aral accident to the ways of kidney matters is also very important, alongside with damaged functioning of laykosit – cell crate of non specific resistance of organism. Consequence of these disfunctioning canals of kidneys - tubulopati will develop, tubulopaties are the factors that activate and promote development of kidney stone illness. Development kidney stone illness become complicated with chronic pielonefrit represent us some other sequence: tubulopati, glut wet by salts, damage of its colloid - crystal balance, urats with crystalurii, preuroliteaza and uraliteaza. Damaged functioning of laykosit -cells crate of non specific resistance of organism helped to develop pielonefrit which was the complication of kidney stone illness.

Result of the research shows in all forms of laykosit –cells crate of non specific resistance of organism, Bronx lungs diseases illnesses: at a sharp and chronic bronchitis, sharp and chronic pneumonia, Bronx asthma were defined deeply broke and disfunctioning of the system because the influence of the ecologically harmful factors of the Aral accident. It resulted in reduction of antimicrobial protective properties of neytrofil granulasit that promoted development of the listed forms of diseases.

The functioning degree of laykosit - crate fibers of non specific resistance of organism is more expressed on the complicated patients and presence obstructive changes in respiratory ways. We consider (count) that mechanisms of the complicated current lung-Bronx diseases at the patients living in Aral Sea region,

probably, plays a role damage of granulogeneza in neytrofil granulasit at the stage of development promielosita and mielosita with education abnormal granul, not having protective properties.

Thus, as a result of doing research on the factors of non specific resistance of organism, received data that explain new position of developing mechanisms of kidney stone illness and Bronx lung diseases in condition, influence ecologically harmful factors of the Aral accident to organism. They can be used for correction of observable damages and development (manufacture) phatogenetic principles of therapy Bronx lungs diseases, and also preventive maintenance and methaphilactics of kidney stone illness.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Абдисаттаров А. А., Назарбаев Ю. А. Эпидемиологические особенности мочекаменной болезни в Республике Каракалпакстан и первые результаты экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУРЛ) // Вестник КК отд. АН РУз. – 2000. – №2. – 36 с.
2. Абдрахманов Ж., Телеутаев К. Предопухолевые и опухолевые заболевания пищевода, желудка и печени в районе экологического неблагополучия // Врач. – 1996. - №8. – С. 41-42.
3. Абдуллаев М.А. К механизму образования фосфатных камней // В сб.: Актуальные вопросы хирургии. – 1980. – С. 205-208.
4. Абдуллаев Н.Х., Клейнер С.И. К механизму повреждающего действия пестицидов на органы пищеварения // Механизмы патологических процессов: Сб. науч. тр. – Т., 1986. – 3 с.
5. Абу али Ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки // Книга III. - том 2. - Изд-во «Фан». - Т. - 1980. – С. 289-301.
6. Адаменко Г.П. Разработка и клиническое испытание метода оценки взаимодействия полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов крови человека // Лаб. дело. – 1991. - №9. – С. 51-54.
7. Аллазов Солах. Острые инфекционно-воспалительные заболевания почки в условиях воздействия пестицидов (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М. – 1992. – 27 с.
8. Алешин В.В. Проблема нейроэндокринных клеток и гипотеза «Диффузной эндокринной системы» // Успехи современной биологии. – 1984. – Т. 98, 61 (и). - С. 116-133.
9. Алимбетова В.С., Косназаров К.А. Загрязнение атмосферного воздуха Республики Каракалпакстан и его влияние на состояние здоровья населения // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2006. - №5. – С. 28-29.
10. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Дубинский В.Я. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия при различных клинических формах нефролитиаза // Санкт-Петербург, 1997. – 190 с.

11. Аннадурдыев О.А. Распространенность хронических неспецифических заболеваний легких и особенность клинического течения хронической пневмонии в условиях Туркменистана // *Здравоохранение Туркменистана*. – 1982. - №6. – С. 18-20.
12. Акрамов З.М., Рафиков А.А. Прошлое, настоящее и будущее Аральского моря. – Т., 1991. – 142 с.
13. Аралов Н.Р. Морфологические маркеры экологического риска формирования хронических обструктивных заболеваний легких // *Иммунология* // М., 2005. -№2. – С. 120-121.
14. Аральский кризис: Сб. ст. АН СССР. – М., 1991. – 309 С.
15. Ардаматский Н.А. Хроническое неспецифическое заболевание легких как нозологическая единица // *Тер. Арх.* – 1991. – Т. 63. -№12. – С. 128-130.
16. Арустамов Д.Л., Юлдашев Ф.Ю., Клёпов Ю.Ю. Распространенность мочекаменной болезни в Узбекистане по данным эпидемиологических исследований // *Мед. журнал Узбекистана*. – 1997. - №3. – С. 26- 29.
17. Арустамов Д.Л., Арустамов Л.Д., Ярыгина С.В. Острый пиелонефрит: современные представления, диагностика и лечение // *Журнал теоретической и клинической медицины*, – 2005.- №4. – С. 37- 44.
18. Асламазов Э.Г. О матриксе камней почек // *Урология и нефрология*. – 1974. - №3. – С. 59- 60.
19. Ахмеджанова З.И., Зилятиева М.В. Оценка эффективности различных способов лазеротерапии в комплексном лечении больных хроническим бронхитом // *Вестн. врача общ. практики*. – 1998. - №3. – С. 3-5.
20. Бажора Ю.И., Буйко В.П. Сравнительная характеристика функциональной активности лейкоцитов крови человека в возрастном аспекте в норме и при инфекционной патологии // *Физиологический журнал*. – 1984. – Т.30. - №1. – С. 96-101.
21. Бажина О.В., Баранов А.А., Цыбулько С.В., Мягкова М.А., Шпаккина Н.П., Панченко К.И., Акимова Л.Н. Антитела к миелопероксидазе у больных хроническим пиелонефритом // *Работа из интернета*. Ярославль, Россия.
22. Базарбаева Д.И. Оценка загрязнения пестицидами окружающей среды и пищевых продуктов в Приаралье // *Журнал теоретической и клинической медицины*. – 2006. - №5. – 31 с.
23. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания органов дыхания у детей // *Врач*. – 1996. - №8. – С. 26-27.
24. Бахов Н.И., Александрова Л.З., Титов В.Н. Роль нейтрофилов в регуляции метаболизма тканей: (обзор литературы) // *Лаб. дело*. – 1998. - №6. – С. 3-11.

25. Бердимуратова А. Экологический кризис в Приаралье и проблемы его решения // Экономика и статистика. – 1997. - №11-12. – С. 70-71.
26. Бессмертный Б.С. Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. – М. – 1967. – С. 303.
27. Блинова С.А. Нейроэндокринная система органов дыхания // В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. – М., Медицина. – 2000. – С. 221- 234.
28. Борисова А.М. Иммуниетет у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Рос. мед. журн. – 1997. - №1. – С. 15 -21.
29. Буйко В.П., Бажора Ю.И., Бабий И.Л. и др. Пероксидазная активность и катионные белки фагоцитирующих полиморфно-ядерных лейкоцитов у детей раннего возраста в норме и при острой респираторной вирусной инфекции // Pulmonology Congress. – 1997. С. 2.
30. Быкорез А.И., Рубенчик Б.Л. Экология и рак // Вопросы онкологии. – 1983. - №3. – С. 9-13.
31. Вайнберг З. С. Камни почек . – М. – 1971.
32. Взаимодействие миелопероксидазы и дефенсинов с монослоями липидов / Л.Ф. Часовникова, В.Е. Формазюк, В.И. Сергиенко, В.Н. Кокряков // Биохимия. – 1992. - №1. – С. 97-101.
33. Влияние дефенсина на функциональную активность тромбоцитов / И.П. Ашмарин, С.Б. Рудько и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1993. - №1. – С. 23- 25.
34. Влияние дефенсинов человека на содержание цитоплазматического Ca^{2+} в тромбоцитах / С.Б. Ткаченко, В.Н. Кокряков, И.П. Ашмарин и др. // Бюлл. эксперим. биол. И мед. – 1994. - №12. – С. 600-603.
35. Влияние длительности воздействия неблагоприятных экологических факторов на состояние иммунного статуса работников коксохимического завода / И.Л. Серкова, А.Д. Черноусов и др. // Иммунология. – 1999. - №4. – С. 59-62.
36. Влияние ультрафиолетового излучения и аутотрансфузии облученной крови на содержание катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах телят / И.А. Скорина, Ю.А. Мазинг, К.А. Самойлова, В.Е. Пигаревский // Цитология. – 1988. - №5. – С. 59-62.
37. Волков К.В. Уратурия. - БМЭ. – 1985. -Т. 26. – 78 с.
38. Воробцов В.И. Почечнокаменная болезнь. – М. - 1955.
39. Втюрин Б.В., Каем Р.И., Четвонская Н.В. Ультраструктурный анализ взаимодействия нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов в очаге воспаления // Вопр. мед. химии. – 1989. – №1. – С. 68-71.
40. Газимов М.М. Мочекаменная болезнь. – Чебоксары. – 1993.

41. Гайбуллаев А.А., Кариев С.С. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения уролитиаза в Узбекистане. – Методическое руководство. – Ташкент. – 2006. – 34 с.

42. Гайбуллаев А.А., Кариев С.С. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Республике Узбекистан // Инфекции мочевыводящих путей. Материалы III съезда урологов Республики Узбекистан. 9-10 октября 2007 г. – Ташкент. – 2007. – С.9-19.

43. Галанкин В.Н., Сапрыгин В.П. Невоспалительная форма антибактериального реагирования нейтрофильных лейкоцитов // Арх. патол.. – 1997. - №4. – С. 8-13.

44. Галанкин В.Н., Токмаков А.М., Бауманов К.В. О структурных основах снижения неспецифической антибактериальной резистентности организма, связанной с функционированием системы нейтрофильных лейкоцитов // Арх. патол.. – 1989. - №3. – С. 49-54.

45. Гигиенические и экологические проблемы гидросферы и здоровья населения в зоне Казахстанской части Приаралья / М.Е. Кульманов, К.Р. Амрин, У.И. Кенесариев и др. // Здравоохранение Казахстана. – 1990. - №10. – С. 18-20.

46. Глазовский Н.Ф. Аральский кризис // Природа. – 1990. - №10. – С. 18- 20.

47. Гноян В.П. К вопросу об эпидемиологии мочекаменной болезни на Кольском севере // Климато-медицинские проблемы и вопросы медицинской географии Сибири.- Томск. - 1974.- Том 3.- С. 59-66.

48. Головин А.А., Соколова Т.Ф. Состояние и причины изменения иммунологической реактивности у больных железодефицитной анемией // Гематология и трансфузиология. – 1992. - №6. – С. 17-18.

49. Говорова Н.Ю., Кондратьева Л.Д., Лызлова С.Н., Шаронов Б.П. К механизму бактерицидного действия миелопероксидазы. Роль супероксиддисмутазы и каталазы бактерий. // Вестник Ленинградского ун-та. Сер. 3. Биология. – 1989. – Вып. 1. – С. 103-105.

50. Гресь А.А., Вошула В.И., Рыбина И.Л., Шлома Л.П. Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность Канефрона // Медицинские новости. - 2004. - № 8. – 27 с.

51. Даренков А.Ф., Поповкин Н.Н., Ненашева Н.П. и соавт. // Распространенность мочекаменной болезни (МКБ) и некоторые данные о состоянии урологической помощи в регионах России // Тез. докл. Респ. съезда урологов, 1 – й. – Ташкент. – 1992. – С. 10-11.

52. Даренков А.Ф., Константинова О.В., Яненко Э.К., Дзеранов Н.К. Принципы профилактики рецидивов камнеобразования после дистанци-

онной литотрипсии // Первый Российский симпозиум по дистанционной литотрипсии в урологии. - материалы. - М. - 1992. - 71 с.

53. Джаудат Р., Лопаткин Н.А., Мазо Е.В. Мочекаменная болезнь единственной почки. - М. - Медицина. - 1972. - 88 с.

54. Джубатова Р.С., Умарова З.С. Факторы, определяющие развитие хронических бронхолегочных заболеваний у детей // Центральноазиатский мед. журнал. - 2001. - №4 - 5. - С. 236-239.

55. Действие дефензинов на уровень кортикостерона в крови и иммунный ответ при стрессе / О.Б. Шамова, М.П. Лесникова, В.Н. Кокряков и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1993. - №6. - С. 646-649.

56. Дефенсины нейтрофилов человека модулируют функциональную активность моноцитов / С.Б. Ткаченко, О.В. Фесенко, Е.А. Корнева и др. / Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1994. - №12. - С. 474-475.

57. Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М. - 1994.

58. Домашенко О.Н., Бондарев Л.С. Исследование катионных белков лейкоцитов у больных острыми и хроническими гепатитами // Лаб. дело. - 1988. - №9. - С. 26-26.

59. Домашенко О.Н., Сотник Ю.П. Оценка катионно-лизосомального теста у больных пневмонией на фоне терапии // Лаб. дело. - 1989. - №5. - С. 15-17.

60. Драгомирецкая Н.В., Бажора Ю.И. Диагностическое значение определения лизосомальных катионных белков и активности миелопероксидазы в дуоденальном содержании при вирусном гепатите В // Лаб. дело. - 1992. - №7. - С. 52-54.

61. Дусчанов Б.А., Ходжаниязов Ф.Б. Эпидемиология туберкулеза и организационные мероприятия по борьбе с туберкулезом в Хорезмской области // Проблемы охраны здоровья матери и ребенка в экологических условиях Приаралья: Материалы научн. конф. РУз - Ургенч, 1995. - 90 с.

62. Ергашев О.А., Мамбетуллаева С.М., Курбанов А.Б. Роль метеофакторов в развитии патологии опорно-двигательного аппарата // Вестник КК отд. АН РУз. - 2000. - №1. - С. 29-30.

63. Ещанов М.К. Особенности распространенности аллергических заболеваний у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Педиатрия (Узб.). - 1999. - №3. - С. 52-55.

64. Ещанов Т.Б., Ещанов А.Т. Показатели иммунного статуса у жителей Каракалпакстана // Узб. тибб. журн. - 1997. - №3. - С. 69-71.

65. Жакыпова А.Ж., Мамбетуллаева С.М. Параметры доверительно-го интервала в оценке качества питьевой воды Шуманайского района республики Каракалпакстан // Вестник КК отд. АН РУз. – 2000. - №1. – 34 с.
66. Жалекеева П.А. Влияние группы риска по патологиям почек в условиях Каракалпакстана // Журнал теоретический и клинический медицины. – 2006. - №5. – С. 32-33.
67. Жалекеева П.А., Илясова А., Утепберганава К. Особенности влияния экологических факторов на здоровье детей в условиях Каракалпакстана // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2006. - №5. – 33 с.
68. Жидких В.Н. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных рожей // Лаб. дело. – 1991. - №9. – С. 32-34.
69. Жолдасов А. Комментарии к докладу: «Восприятие населением воздействия экологической катастрофы на здоровье» // Исследования по улучшению здоровья в окружающей среде Приаралья: Тез. докл. – Ташкент, 1999. – С. 52-53.
70. Жумамуратов Ш. Ж. Заболеваемость населения сельских населенных пунктов Приаралья // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2006. - №5. – 53 с.
71. Захарова Р.И., Пятаева Э.В. Эпидемиология и клиника туберкулеза у детей в экологически неблагоприятной зоне Приаралья. – Пробл. туб., 1992, №9 – 10. – С. 13-15.
72. Зербенко Д.Д. Экологическая патология и экологическая нозология: новое направление в медицине // Арх. патол. – 1996. - №3. – С. 10-11.
73. Зиновьев А.С., Коконов А.В. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации // Арх. патол. – 1997. - №3. – С. 18-23.
74. Золотникова Г.П. Охрана здоровья детей и подростков в связи с применением пестицидов в народном хозяйстве // Гигиена и санитария. – 1990. - №5. – С. 59-62.
75. Изучение фармакокинетики лактоферрина женского молока у интактных мышей и животных опухоленосителей / Н.И. Казачник, Е.Р Немцова, Р.И. Якубовская и др. // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т.37. - №3. – С. 35-37.
76. Ильященко Л. Тихий Чернобыль // Природа и человек. – 1989. - №6. – С. 42-46.
77. Иммуномодулирующая терапия у детей раннего возраста, больных острой пневмонией / А.И. Кусельман, К.А. Илясова, Р.С. Пономарева и др. // Иммунология. – 1989. - №3. – С. 87-89.

78. Иммуный статус и состояние здоровья детей в Приаралье / Е.Т. Дадамбаев, И.Г. Дауранов, А.Т. Бекажанова и др. // Здравоохранение Казахстана – 1992. - №3. – С. 7-8.

79. Искандаров Т.И., Маматкулов Б. Санитария – статистик ва ижтимоий-гигиеник тадқиқот услублари. – Т., 1994. – 476 б.

80. Искандаров Т.И. Современные проблемы оздоровления окружающей среды и охраны здоровья населения в Приаралье // Исследования по улучшению здоровья в окружающей среде Приаралья: Тез. докл. – Ташкент. – 1999. – С. 23-27.

81. Искандаров Ш.Т. Проблема охраны окружающей среды и влияние вредных факторов на здоровье населения Приаралья // Мед. журнал Узбекистана. – 1995. - №4. – С. 4-6.

82. Исмаилов Ш.У., Ахмедов Ш.М., Арифханова С.И., Мирзахамидова С.С. Распространенность, особенности раннего выявления, клиника и профилактика основных форм хронических неспецифических заболеваний легких у лиц пожилого возраста // Сборник научных трудов НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз и Ассоциации пульмонологов Центральной Азии “Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане”. – Т. - 1999. – С. 61-63.

83. Кабулов С., Давлетмурадова В. Фитомелиорация засоленных почв // Вестник КК отд. АН РУз. – 2000. - №3. – С. 3-4.

84. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных (применение статистики в научной и практической деятельности). – М. - 4. – 251 с.

85. Каримов И.А. Выступление на встрече глав государств – Учредителей Международного фонда спасения Арала, состоявшегося 28 апреля 2009г. в городе Алматы (Республика Казахстан). Газета «Правда Востока», №82, 29 апреля 2009 г.

86. Картыш А.П., Бориско А.С., Алешко А.П. Некоторые данные о распространенности хронических неспецифических заболеваний легких у сельского населения // Врачеб. дело. – 1986. - №7. – С. 114-115.

87. Касохов А.Б. Нарушение иммунобиологической реактивности в условиях загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. - №5. – С. 37-41.

88. Киселева А.Ф., Благодаров В.Н. Патологическая анатомия и патогенез почечнокаменной болезни // Архив патол. -1974. - №8. – С. 3-15.

89. Кислородзависимый метаболизм нейтрофилов у больных острыми пневмониями / Н.В. Балтийская, И.И. Селиванов, И.А. Соловьева и др. // Клинич. Медицина. – 1990. - №10. – С. 55-57.

90. Кислородзависимый метаболизм нейтрофильных лейкоцитов у детей раннего возраста с рецидивирующим течением обструктивного бронхита / В.Ю. Делянь, О.И. Пикуза, О.А. Платинова и др. // Педиатрия. – 1998. - №3. – С. 4-6.
91. Клиническое значение цитохимического исследования неферментных катионных белков лейкоцитов периферической крови / Ф.Е. Вишневецкий, Н.Ф. Вишневецкая, Е.К. Назарова и др. // Клинич. медицина. – 1981. - №11. – С. 88-92.
92. Колпаков И.С. Мочевые камни // БМЭ. –1981. –Т.-15. – С. 520 – 521.
93. Комплексообразование миелопероксидазы и фибропектина и его модуляция лигандами фибропектина / О.Ю. Янковский, И.А. Яблуновская, В.Н. Кокряков и др. // Вопр. мед. химии. – 1996. - №2. – С. 137-140.
94. Копьева Т.Н., Амосова О.М. Полиморфноядерный лейкоцит: роль в развитии острого и хронического неспецифического воспаления в легких // Тер. архив – 1987. – Т. 59. – №3. – С. 142-145.
95. Красулин В.В., Серебренников М.М., Скориков И.И. Состояние некоторых показателей иммунитета до и после хирургического лечения больных с камнями почек // Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. Выпуск V. Под ред. проф. А.И. Поляка. – Ростов на Дону. – 1979. – С. 130-132.
96. Кратков А.Е. Состояние кислородзависимого метаболизма фагоцитов и антиоксидантной защиты плазмы крови при острых коронарных синдромах в зависимости от исхода в период госпитализации // Клинич. лаб. диагностика. – 2002. - №6. – С. 365-377.
97. Кульманов М.Е., Амрин К.Р., Кенесариев У.И. и др. Гигиенические и экологические проблемы гидросферы и здоровья населения в зоне Казахстанской части Приаралья // Здравоохр. Казахстана. – 1993. – №3. – С. 17-21.
98. Кузина В.А., Токаревич Н.К., Мазинг Ю.А. Антимикробные катионные белки нейтрофильных гранулоцитов при экспериментальном Ку-рикетсиозе // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. - №10. – С. 391 – 392.
99. Кузнецова А.В., Эвранова Г.Б. Иммунологические взаимоотношения при пневмонии у новорожденных с измененным преморбидным фоном // Педиатрия. – 1987. - №12. – С. 74-75.
100. Курбанов А.Б., Константинова Л.Г., Мирзаева М.А. Использование эпидемиологической диагностики для оценки состояния здоровья населения с учетом неблагоприятных факторов окружающей среды // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2006. - №5. – С. 36-38.

101. Курбанов А.Б., Мамбетуллаева С.М., Палуанова Г., Турениязова Р. Состояние здоровья населения в условиях обострения экологической ситуации в южном Приаралье // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2006. - №5. – С. 34-35.

102. Кутлимурадов Р.С., Мамбетуллаева С.М., Атаназаров К.М. Взаимосвязь факторов окружающей среды с состоянием здоровья населения Хорезмского вилоята // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2006. - №5. – 39 с.

103. Лебедев П.Т., Усович А.Т. Методы исследования кормов, органов и тканей животных. – Россельхозиздат. – М., 1969. – С. 382 – 412.

104. Лещенко И.В., Чирков В.И., Лившиц А.А. Эпидемиология бронхиальной астмы в крупном промышленном регионе // Тер. арх. – 1998. - №12. – С. 41- 43.

105. Лопаткин Н.А., Маратов А.Г., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударноволновая нефроуретеролитотрипсия в амбулаторных условиях // Всесоюзный съезд урологов. – 4-ый: материалы. – М. – 1990. – С. 26-27.

106. Люкова Т.К. Влияние гемосорбции на функциональную активность лейкоцитов у больных псориазом // Вопр. мед. химии. – 1991. - №2. – С. 33-34.

107. Люкова Т.К., Петрушин Д.Д. Иммунохимический тест на ЛТАГ для оценки функционального состояния лейкоцитов человека // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1990. - №7. – С. 48 – 50.

108. Мазинг Ю.А. Нейтрофильные гранулоциты и системы защиты организма // Арх. патол. – 1991. - №9. – С. 70-73.

109. Мазинг Ю.А. Функциональная морфология катионных белков лизосом нейтрофильных гранулоцитов // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т.36. - №6. – С. 8-10.

110. Мазинг Ю.А., Старосельская И.Я. Оценка надежности лизосомального катионного теста для лабораторной диагностики // Лаб. дело. – 1981. - №10. – С. 582-584.

111. Мамбеткаримов Г.А. Загрязнение окружающей среды свинцом, кадмием и его экологическое влияние на состояние здоровья детей и женщин // Вестник КК отд. АН РУз. – 2000.- №6 – 7. – С. 20 -21.

112. Мамбетов Ж. Об особенностях течения острых бронхолегочных заболеваний в раннем возрасте у детей Южного Приаралья // Вестник врача общей практики. – 1999. - №1. – С. 43-45.

113. Мамбетуллаева С.М., Исмаилова Г.И., Жиенбаева Г.Б. Влияние водного фактора на состояние здоровья населения в южном Приаралье // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2006. - №5, С. 40 -41.

114. Махмудова Д.Х., Арипов С.А. Хронические неспецифические заболевания легких среди населения хлопкосеющих районов Узбекистана // Материалы V съезда терапевтов Казахстана (Алматы, 20-21 июня 1995 г). – Алматы. – 1998. – 14 с.
115. Махмудова Д.Х. Экологические аспекты бронхиальной астмы // Материалы конф. аллергологов Узбекистана. – Т., 1998. – С. 3- 5.
116. Маянская Н.Н., Симонова Т.Н., Шургая А.М. Применение лизосомального катионного теста при оценке тяжести состояния у больных ИБС // Вопр. мед. химии. – 1994. - №3. – С. 28-30.
117. Маянская Н.Н., Николаев Ю.А., Шургая А.М. и др. Цитохимическое определение лизосомальных катионных белков в нейтрофилах крови при гипертонической кардиомиопатии // Лаб. дело. – 1991. – №5. – С. 15-18.
118. Маянский А.Н., Галиулин А.Н. Реактивность нейтрофила. – Казань, 1984. – С. 5-27.
119. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск, 1983. – С. 9 -11.
120. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Часовые здоровья. – Новосибирск, 1987. – С. 12 – 45.
121. Маянский А.Н., Пикуза О.Н. Клинические аспекты фагоцитоза. – Казань, 1993. – 150 с.
122. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление // М.: Медицина. –1991. – 270 с.
123. Мельников С.А. Виды неспецифической устойчивости организма и способы влияния на них: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1982. – 21 с
124. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Метаболическая активность гранулоцитов при хронических неспецифических заболеваниях легких // Тер. арх – 1991. – Т. 63. - №11. – С. 85-87.
125. Мерков А.М. Статистическая оценка достоверности результатов исследования // М. – 1965.
126. Метелица Л.А., Могилевский С.Е., Луйк А.И. Регуляция функциональной активности лейкоцитов некоторыми лекарственными средствами // Клинич. лаб. диагностика. – 1996. - №4. – С. 26-27.
127. Мильков Б. А., Кокошук Г.И., Кулачек Ф.Г. и др. Динамика лизосомального катионного теста у больных с аппендицитом до и после операции // Клиническая хирургия. – 1991. - №1. – С. 25- 27.
128. Минкина А.Е. Повреждение нейтрофилов бактериальными антигенами у больных с гнойной хирургической инфекцией // Лаб. дело. – 1985. - №6. – С. 376-378.

129. Мирсалихова Н. Х. Клинико-патогенетические обоснование иммуномодулирующей и мембраностабилизирующей терапии хронической пневмонии у детей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - 2007. - 20 с.

130. Модификация компонентов комплемента под действием катионных белков лейкоцитов доноров и больных лейкозами / Л.П. Рыбакова, Ю.В. Тяготин, С.В. Гончарова и др. // Вопр. мед. химии. - 1993. - №5. - С. 38-41.

131. Морозов В.И., Цыпленко П.В., Рогозкин В.А. Влияние миелопероксидазы нейтрофилов в скелетных мышцах крыс после мышечной деятельности // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1990. - №11. - С. 489-491.

132. Мухсинова М.Х., Маматкулов Х.М., Лысенко Т.Е. Взаимосвязь цитохимической, метаболической и фагоцитарной активности лейкоцитов при лечении детей раннего возраста с обструктивным бронхитом // Узб. тибб. журн. - 2000. - №3. - С. 39-41.

133. Наврузова Ш.И. Влияние негативных экологических факторов окружающей среды на частоту и клинику аллергических заболеваний у детей // Материалы конф. аллергологов Узбекистана. - Т., 1998. - С. 4-7.

134. Нагоев Б.С. Цитохимическое изучение состояния микроцидной системы лейкоцитов у взрослых, больных скарлатиной // Лаб. дело. - 1988. - №10. - С. 42-44.

135. Нагоев Б.С. Цитохимия и цитофлюорометрия лизосомальных катионных белков здоровых людей и больных вирусным гепатитом // Лаб. дело. - 1983. - №4. - С. 18-21.

136. Нагоев Б.С., Концалиев Л.Б., Межчихов Т.Н. Состояние внутриклеточных компонентов микроцидной системы нейтрофилов больных холециститом // Клинич. лаб. диагностика. - 1997. - №4. - 6 с.

137. Нарциссов Р.П. // Лаб. дело. - 1964. - №3. - С. 150-153.

138. Некоторые аспекты корреляционной зависимости между микроэлементами в питьевой воде в исследуемых районах Каракалпакстан / Л.Г. Константинова, О.А. Атаниязова, С.М. Мамбетуллаева и др. // Вестник КК отд. АН РУз. - 1999. - №4-5. - 7 с.

139. Неспецифическая резистентность у больных раком пищевода в предоперационном периоде / Л.Г. Баженов, А.М. Хаджибаев, Л.С. Таирова, С.С. Ганиходжаев // Мед. журн. Узб. - 1999. №5. - С. 74-75.

140. Неспецифические факторы защиты при острых пневмониях у детей раннего возраста / В.П. Альферов, В.Е. Пигаревский, И.Я. Ильина, Ю.А. Мазинг // Вопр. охраны материнства и детства. - 1983. - №6. - С. 36-40.

141. Нуралиев Н.А. Жанубий Орол буйида яшовчи соглом болалар ичак микробиоценозидаги узгаришлар ва уларнинг профилактик биокоррекцияси // Узб. Тибб. журн. – 1999. – №6. – Б. 48-51.
142. Нуралиев Н.А. Особенности иммунной системы и микробиоценоза толстого кишечника у здоровых людей и больных диарейными заболеваниями детей, проживающих в Южном Приаралье и новые подходы к их коррекции: Автореф дис. ... докт. мед. наук. – Т., 2001. – 17 с.
143. Нуруллаев Р.Б. Эпидемиологические аспекты, лечение и профилактика наиболее значимых урологических заболеваний // Дис. докт. мед. наук. – Ташкент. – 2004. – 246 с.
144. О сезонных колебаниях иммунобиологических показателей у рабочих хлопкоочистительного производства / Н.Х. Абдуллаев, Р.К. Азиев, С.И. Клейнер и др. // Иммунодефицитные состояния (Этиология, патогенез, диагностика и лечение): Сб. науч. тр. – Т., 1989. – С. 3-4.
145. О функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов крови больных флегмонами челюстно-лицевой области / В.Н. Галанкин, А.М. Токмаков, Э.Х. Юнусхаджаев и др. // Арх. патол. – 1987. - №9. – С. 39-44.
146. Обнаружение миелопероксидазы в ткани глаза человека / Т.В. Люкова, В.Е. Формазюк, Н.Н. Качина и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1990. - №6. – С. 557-558.
147. Осин А.Я. Онтогенетическое развитие микробоцидной интралейкоцитарной системы нейтрофилов у детей // Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. - №7. – С. 24-29.
148. Ойвин. И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1960. - №4. – С. 76-86.
149. Оценка неспецифической резистентности организма с помощью лизосомального катионного теста при действии длительного стресса / П.И. Мельниченко, В.А. Гришанин, Г.Т. Фолошня и др. // Военно-мед. журн. – 1992. - №11. – С. 57-59.
150. Пальцын А.А. Некоторые вопросы современного учения о полиморфноядерных лейкоцитах // Арх. патол. – 1988. - №8. – С. 85-90.
151. Паренько Н.М., Рублевская Н.И. Гигиеническая характеристика загрязнения тяжелыми металлами окружающей среды промышленного региона и иммунный статус детей // Гигиена и санитария. – 1999. - №2. – С. 51-54.
152. Патогенетические аспекты хронического воспаления / В.С. Пауков, Б.Б. Салтыков, Н.Г. Ермакова и др. // Арх. патол. – 1998. №1. – С. 34-36.

153. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. – М., 1978. – С. 3-5.

154. Пигаревский В.Е. Лизосомальный катионный тест и перспективы его применения в патоморфологической и лабораторной диагностической практике // Арх. патол. – 1979. - №5. – С. 74-80.

155. Пигаревский В.Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности // Арх. патол. – 1983. - №11. – С. 14-22.

156. Пигаревский В.Е., Мазинг Ю.А. К методике применения лизосомального катионного теста в лабораторной диагностической практике // Лаб. дело. – 1981. - №10. – С. 579-582.

157. Пигаревский В.Е., Мазинг Ю.А., Кокряков В.Н. Аномальные гранулы нейтрофильных гранулоцитов крови человека (методика выявления и диагностическое значение) // Лаб. дело. – 1983. - №6. – С. 3-5.

158. Порядин Г.В., Свердлов Ю.С. Воспаление // Учебник «Патологическая физиология». - Под ред. А.Д. Адо и др. – М.: Триада – Х. – 2002. – С. 185-205.

159. Почки и гомеостаз в норме и при патологии. Под редакцией С. Клара. Перевод с англ. // М.: Медицина. – 1987. – 448 с.

160. Пытель А.Я., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь у беременных // Урология. – 1962. - №3. – С. 23-28.

161. Пытель Ю.А. Острый пиелонефрит // В кн.: VI Всеросс. Съезд урологов. – Ульяновск. – 21 – 23 июня. – 1976 г. – М. – 1976. – С. 61-72.

162. Разаков Р.М. Проблемы водных ресурсов и экологический риск, влияющий на здоровье населения // В кн.: Экологические факторы и здоровье матери и ребенка в регионе Аральского кризиса. – Т.: Фан. – 2001. – С. 20- 26.

163. Разработка двухсайтного иммуноанализа с использованием поликлональных антител для определения концентрации лактоферрина в сыворотке крови человека / П.П. Лактионов, Н.А. Шевчук, В.А. Наумов и др. // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т.45. – №2. – С. 170-177.

164. Распространенность и особенности течения аллергических болезней в условиях экологического состояния города Перми / А.А. Акатова, И.П. Корюшкино, И.И. Балаболкин, Л.Е. Санкина // Национальная алергология, клинич. иммунология и иммунофармакология: Сб. науч. тр. – М., 1997. – 359 с.

165. Рахманов Д.К. Эпидемиология и первичная профилактика уролитиаза в Самаркандском регионе // Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Ташкент. – 1999. – 20 с.

166. Реймов Р.Р., Константинова Л.Г. Экологическая характеристика Приаралья и пространственная дифференциация его территории – как зоны экологического бедствия // Вестник КК отд. АН РУз (Нукус). - 1992. – 2. – С. 3-9.
167. Реймов Р.Р. Экологическая обстановка ухудшается // Вестник КК отд. АН РУз (Нукус). – 2001. – 1 – 2. – С. 12-15.
168. Роль миелопероксидазы – продукта полиморфноядерных лейкоцитов в патогенезе катаракты / М.Т. Югай, В.Е. Формазюк, В.И. Сергиенко и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. - №10. – С. 364-366.
169. Рустамова М.Т., Вахидова Г.А. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении больных хроническим бронхитом, проживающих в Южном Приаралье // Узб. тибб. журналы. – 1994. - №4. – Б. 27-29.
170. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Спектрофотометрический способ определения активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках // Лаб. дело. – 1991. - №3. – С. 56- 60.
171. Санин А.В., Манько В.М. Неспецифический иммунитет // Гематология и трансфузиология. – 1990. - №7. – С. 30-34.
172. Саяпова Д.Р. Острый урогенный пиелонефрит в условиях воздействия базудина // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент. – 1998. – 21 с.
173. Сейтаниязов К.М., Гурдымамбетов И. И Каракалпакстан республикаси медико- географик жагдайынын айрым маселелари. // Экологические основы изучения проблем Приаралья: Мат ериалы междунар. науч.- практ. конф. – Нукус, 1999. – С. 11-13.
174. Семенова Р.М., Кабыкенова Р.К., Саурамбаева Д.Ж. Распространенность хронических обструктивных болезней легких в зависимости от экологических факторов // Центральноазиатский мед. журнал. – 2000. – Т. VI.- Приложение 2. – С. 98 - 99.
175. Сидорова Л.Б., Шанин И.А, Логвиненко А.С., Закирова М.А. Неспецифические заболевания легких в условиях Западной Сибири. – Новосибирск, 1984.
176. Сильвестров В.П. Хронический бронхит // Клинич. медицина. – 1990. - №10. – С. 105-111.
177. Славинский А.А., Никокин Г.В. Цитохимическое выявление катионных белков в гранулоцитах крови амидо-черным 10 Б для визуальной оценки и компьютерного анализа изображения // Клинич. лаб. диагностика. – 1999. - №2. – С. 35-36.
178. Смертность при бронхиальной астме у детей / Д.С. Коротовцев, И.В. Макарова, А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг // Аллергология. – 1999. - №1. – С. 19-25.

179. Способ исследования секреторной функции нейтрофилов / И.И. Долгушин, А.В. Зурочка, Е.А. Крашенинникова, А.В. Власов // Лаб. дело. – 1988. - №7. – С. 7-9.

180. Способ определения фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов / В.Н. Галанкин, В.Н. Токмаков, Э.Х. Юнусходжаев и др. // Арх. патол. – 1987. – С. 77-79.

181. Сравнительное исследование некоторых физико-химических свойств миелопероксидаз свиньи и коровы / В.Н. Кокряков, А.И. Борисов, С.В. Слепенков и др. // Биохимия. – 1982. – Т.47. - №1. – С. 23-26.

182. Стасенко А.А., Чернышов В.П. Особенности функциональной активности нейтрофилов крови и желчи у больных гнойным холангитом // Клинич. лаб. диагностика. – 1997. - №12. – С. 22-24.

183. Струков А.И. Новые аспекты учения о воспалении (иммунное воспаление) // Арх. Патологии. – 1981. - №1. – С. 3 – 12.

184. Тарасов Н.И. Эндемический уролитиаз в аридной зоне. – Ашхабад: Ылым. – 1978. – 224 с.

185. Тиктинский О.Л. Современное этиотропное и патогенетическое лечение уролитиаза // Климато-медицинские проблемы и вопросы медицинской географии Сибири. – Томск. - 1974. – Том 3. – С. 5-20.

186. Тиктинский О.Л. Уролитиаз. – Л.: Медицина. – Ленинградское отделение. – 1980. – 192 с.

187. Ткачук В.Н. Современные представления о причинах возникновения, распознавания и лечения некоторых урологических заболеваний (Актовая речь). – СПб. – 1992.

188. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София. – 1963. – 463 с.

189. Туракулов Б.Р. Аутоиммунные аспекты при калькулезном пиелонефрите // Пластическая хирургия мочевыводящих путей. Материалы VI научной конференции урологов Украины, 9 - 10 декабря 1975. – Киев: Здоровье. – 1977. – 189 с.

190. Турдиева О.С. Сравнительное изучение состояния неспецифической резистентности у здоровых людей, проживающих в регионе Приаралья и Самарканда // Тиббиётнинг долзарб муаммолари. – I-илмий амалий конференция материаллари. – Ургенч. - 1998. – С. 149-150.

191. Турдиева О.С. К изучению состояния неспецифической резистентности организма в условиях Приаралья (обзор литературы) // Вестник КК отд. АН РУз. – 1999. – С. 61- 63.

192. Турдиева О.С. Состояние неспецифической резистентности организма у здоровых и больных бронхолегочными заболеваниями в экологи-

чески неблагоприятных условиях Приаралья // Дис. ... канд. мед. наук. Ургенч. – 2001. – 100 с.

193. Тыналиев М.Т. Почечнокаменная болезнь (избранные проблемы нефролитиаза в Киргизии) // Фрунзе: Мактеп. – 1990.

194. Тыналиев М.Т. Экологические факторы в развитии почечно-каменной болезни // Центрально - азиатский медицинский журнал. – Т.1. - №4. – 1995. – С. 34-38.

195. Тыналиев М.Т., Ким Н.М. Химический анализ почечных камней / Здоровоохранение Киргизии. – 1975. -№4. – С. 24-28.

196. Убайдуллаев А.М., Ливерко И.В., Исмаилов Ш.У. Распространенность неспецифических заболеваний легких и их клиническое течение у сельских жителей Узбекистан // Проблемы туберкулеза. – 1995. - №6. – С. 29- 31.

197. Убайдуллаев А.М., Пятаева Э.В. Социальная значимость научных исследований по фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане // Проблемы туберкулеза. – 1992. - №5 – 6. – С. 11-14.

198. Усикова Т.Я., Цимиданова Н.Б., Озерова А.С. Экологические факторы риска как основа прогностической модели формирования врожденной ортопедической патологии у новорожденных // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1993. –№1. – С. 19- 21.

199. Узденов М.А. Метафилактика нефролитиаза // Урология. - 1999. - №5. – С. 154-170.

200. Ухаль М.И., Гончар М.А. Состояние иммунологических и неспецифических защитных реакций у больных аденомой предстательной железы до и после аденомэктомии // Журн. урологии и нефрологии. – 1981. - №3. – С. 37- 40.

201. Хакбердыев М.М. Состояние и перспективы проблемы региональной аллергии // 1-й Конгресс пульмонологов и аллергологов Центр. Азии. – Т., 1994. – С. 195-198.

202. Хайитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. - №1. – С. 61-64.

203. Хайрлиев Г.З. Уролитиаз в Мангистауской области // Актуальные вопросы уроандрологии. – Алматы.- 1995. – С. 16-17.

204. Хмельницкий О.К., Аравийский Р.А., Шатик Л.И. О внутриклеточном паразитировании патогенных грибов // Арх. патол. – 1978. - №6. – С. 72-77.

205. Хомерики С.Г., Морозов И.А. Количественный анализ ультраструктур полиморфноядерных лейкоцитов крови у больных ИБС после сеанса внутривенной лазеротерапии // Арх. патол. – 1998. - №6. – С. 24- 26.

206. Хронический обструктивный бронхит: некоторые аспекты патогенеза и особенности клинического течения / В.Г. Новоженков, М.А. Белоногов, Ю.О. Теселкин и др. // Тер. арх. – 1996. - №3. – С. 58- 68.

207. Хрущов Н.Г. Макрофаги // БМЭ. – Т. 13. – М. – 1980, – С. 365-367.

208. Худайбергенов Г.С., Селезнев С.А., Подосинников И.С. Функциональная активность лейкоцитов у больных с воспалительными осложнениями в раннем постшоковом периоде травматической болезни // Вестник хирургии. – 1981. - №11. – С. 56-59.

209. Хусинов А.А. Патологические и нейроэндокринные аспекты влияния пестицидов на течение патологических процессов. – Т.: Ибн Сино. – 2001. – С. 221.

210. Хусинов А.А., Ибрагимов К.А., Султанова В.В. Хоразм вилоятида темир етишмовчилиги камконлиги кечишини узига хослиги. // Проблемы охраны здоровья матери и ребенка в экол. условиях Приаралья: Материалы научн. конф. РУз. – Ургенч, 1995. – 184 с.

211. Хусинов А.А., Турдиева О.С. Изучение лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности у больных с бронхолегочными заболеваниями, проживающих в регионе Приаралья // Клиническая лабораторная диагностика. Москва. – 2001. - №4. – С.48-49.

212. Цветских В.Е., Крылов В.Е., Лернер Г.Н., Бердичевский В.А. Роль структурно-функциональных изменений в клеточной мембране в образовании иммунного ответа у пациентов, больных хроническим пиелонефритом // Тер. Арх. – 1991 . - №63(2). – С. 105-107.

213. Цитохимическое определение лизосомальных катионных белков в нейтрофилах крови при гипертрофической кардиомиопатии / Н.Н. Маянская, Ю.А. Николаев, А.М. Шургая и др. // Лаб. дело. – 1991. - №5. – С. 15-18.

214. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких. – М., 1981. – С. 90-95.

215. Чугунихина Н.В., Хасанова М.И. Влияние пестицидов на неспецифическую сопротивляемость организма при инфекции // Гигиена и санитария. – 1994. - №1. – С. 19-21.

216. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология: обзор // Пульмонология. – 2004. - №1. – С. 7-34.

217. Чучалин А.Г. Хронический обструктивный бронхит // Тер. арх. - 1994. - №3. – С. 5-7.

218. Шамова А.Г., Агафонова Е.Г., Маланичева Т.Г. Особенности фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с аллергическими заболеваниями // Материалы VIII съезда педиатров России. – М., 1998. – Вып. 9. – 216 с.

219. Шафран М.Г. Выделение и некоторые свойства миелопероксидазы костного мозга человека // Цитология. – 1979. - №2. – С. 149-152.
220. Шафран М.Г. К цитохимическому определению пероксидазной активности в клетках крови и костного мозга // Цитология. – 1979. - №10. – С. 1206-1208.
221. Шафран М.Г. Миелопероксидаза нейтрофильных лейкоцитов // Вопр. мед. химии. – 1981. - №3. – С. 365-377.
222. Шкапова Е.А., Курсатова Л.М., Савченко А.А., Зуков Р.А., Крылова Г.Н. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови больных почечно-клеточным раком до и после оперативного лечения // Клинич. лаб. диагностика. - 2004. - №1. – С. 39-43.
223. Шуберт Г., Чудновская М.В., Брин Г., Тыналиев М.Т., Поповкин Н.Н., Тимин А. Р. Особенности химического состава и структуры мочевых камней и их распространенность в городах Москва, Берлин и Киргизии ССР // Урология и нефрология. - 1990. - №5. – С. 49-54.
224. Шубич М.Г., Венглинская Е.А. О функциональном и диагностическом значении катионного белка микрофагов // В кн.: "Морфология и морфогенез тканей и органов мезенхимного происхождения". Общие закономерности морфогенеза. Иркутск. – 1975. - С. 205-206.
225. Шубич М.Г., Нестерова И.В., Старченко В.М. Тест с нитросиним тетразолием в оценке иммунологического статуса детей с гнойно-септическими заболеваниями // Лаб. дело. – 1980. - №6. – С. 342-344.
226. Шубич М.Г., Славинский А.А., Вишнякова А.П. Катионные белки в нейтрофильных гранулоцитах при вирусных заболеваниях детей. Количественная флюоресцентная цитохимия // Лаб. дело. – 1981. - №5. – С. 266-269.
227. Шубич М.Г., Славинский А.А., Слободин Э.А. Цитофлуориметрия катионных белков в нейтрофильных лейкоцитах детей при гнойно-септических заболеваниях // Лаб. дело. – 1980. - №10. – С. 595-597.
228. Юлдашев Ф. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Узбекистане и пути её снижения // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ташкент, 1998. – 37 с.
229. Юцковский А.Д. Исследование функции нейтрофилов при дерматозах // Лаб. дело. – 1991. - №8. – С.54-57
230. Яглов В.В., Ломоносова Г.А. Диффузная эндокринная система. Итоги и перспективы исследования // Успехи совр. биологии. – 1985. - Т 99, в. 2. – С. 264-276.
231. Ян Карр. Макрофаги: обзор ультраструктуры и функции. Перевод с англ. // М.: Медицина. – 1978. – 189 с.

232. Ященко Л.В., Райхлин Н.Т. Фагоцитарно-лимфоидная система и неспецифические воспалительные заболевания легких. // Киев: Здоровье. – 1981. – 168 с.

233. Ященко Л.В., Остапьяк З.Н., Гах Л.М. Повышение информативности исследований содержания катионных белков в лейкоцитах крови при воспалительных заболеваниях легких // Лаб. дело. – 1989. – №6. – С. 22-26.

234. Aihara K., Byer K.J., Khan S.R. Calcium phosphate - induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species. / / Kidney Int. 2003 Oct; 64(4): 1283 – 91.

235. Alveolar macrophages of children suffering recurrent infections of respiratory tract are less efficient in eliminating apoptotic neutrophils / J. Pryjma, J. Kaszuba - Zwoinska, J. Pawlik // Pediatric Pulmonology. – 1999. – Vol. 27. - №3. – P. 167 – 173.

236. Babior B.M., Kirnes R.S. Superoxide – forming enzyme from human neutrophils: evidence for a flavin requirement // Blood. – 1977. – Vol. 50. - №3. – P. 517 – 524.

237. Baker A.J., Fuller R.W. Effect of cyclic adenosine monophosphate, 5' - (N – ethylcarboxyamido) – adenosine and methylxathines on the release of thromboxane and lysosomal enzymes from human alveolar macrophages and peripheral blood monocytes in vitro // European J. of Pharmacology. – 1995. – Vol.211. -№3. – P. 517 – 524.

238. BAL neutrophilia in asthmatic patients / V. Frangova, O. Sacco, M. Silvestri et al // Chest. – 1996. – Vol.110. -№5. – P. 1236 – 1242.

239. Bally M.B., Opheim D.J., Shertzer H.G. Di – (2-ethylhexyl) phthalate enhances the release of lysosomal enzymes from alveolar macrophages during phagocytosis // Toxicology. – 1980. – Vol.18. -№1. – P. 49 – 60.

240. Bentwood B.I., Henson P.M. The sequential release of granule constituents from human neutrophils // J. of Immunology. – 1980. – Vol.124. - №2. – P. 855 – 862.

241. Bradley P.P., Christensen R.D., Rothstein G. Gellar and extracellular myeloperoxidase in progenies inflammation // Blood. – 1982. – Vol.60. -№3. – P. 618 – 622.

242. Bronchial mucus properties in lung cancer: relationship with site of lesion / JG. Zayas, BNK. Rubin, EL. York et al // Canadian Respiratory J. – 1999. – Vol.6 -№3. – P. 246 – 252.

243. Bronchoalveolar cell profiles children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis / C. Marcuet, F. Jouen – Boedes, NR. Dean, JO. Warner // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1999. – Vol.159. - №5. – P. 1533 – 1540

244. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage / M. Sue – Chu, L. Larsson, T. Moen et al // *European respiratory J.* – 1999. – Vol.13. -№3. – P. 626 – 632.
245. Carter A.B., Tephly L.A., Venkataraman S., Oberley L.W., Zhang Y., Buettner G.R., Spitz D.R., Hunninghake G.W. High levels of catalase and glutathione peroxidase activity dampen H_2O_2 signaling in human alveolar macrophages. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004 Jul; 31(1): 43 – 53.
246. Changes of lysosomal enzyme activity in the lungs during the course of acute pancreatitis / A. Anasiewicz, R. Maciejewski, W. Juskiwicz et al // *Wiadomosci Lekarskie.* – 1997. – Vol.50. -№1. – P. 96 – 100.
247. Characteristics of rural dust events shown to impact on asthma severity in Brisbane, Australia / S. Ruthervord, E. Clark, G. Mc Tainsh et al // *Int. J. Biometeorol.* – 1999. – Vol.42. -№4. – P. 217 – 225.
248. Clark R.H., Susan S. The myeloperoxidase – hydrogen peroxide – halide system as effector of neutrophil - mediated tumor cell cytotoxicity // *J. of Immunology.* – 1981. – Vol.126. -№4. – P. 1295 – 1301.
249. Correlation between antimicrobial activity and peroxidase content of leukocytes / K. Brune, L. Schmid, M. Glatt, B. Minder // *Nature.* – 1973. – Vol.245. -№22. – P. 209 – 210.
250. Corrin B., Clark A.E. Lysosomal aryl sulphatase in pulmonary alveolar cells // *Histochemie.* – 1998. – Vol.15. -№2. – P. 95 – 98.
251. Coyle A.J., Uchida D., Ackerman S.J., Mitzner W., Irvin C.G. Role of cationic proteins in the airway inflammation. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1994 Nov; 150(5 Pt 2): S 63 – 71.
252. Defective oxidative metabolic responses of neutrophils from stressed neonates // Ann O. Shigloka, R.P. Charette, M.L. Wyman, H.R. Hill // *J. of Pediatrics.* – 1981. – Vol.98. -№3. – P. 392 – 398.
253. Down – regulation T.K. Cell activity by neutrophils / F. Dallegri, F. Patrone, G. Frumento et al // *Blood.* – 1985. – Vol.65. -№3. – P. 571 – 579.
254. Effect of antibacterial antibody on bactericidal activities of superoxide and lysosomal enzyme from alveolar macrophages in rabbits / M. Suga, F. Tanaka, H. Muranaka et al // *Respirology.* – 1996. – Vol.1.1. -№2. – P. 127 – 132.
255. Effects of 0.2 ppm ozone on biomarkers of inflammation in bronchoalveolar lavage / M.T. Krishna, J. Madden, L.M. Teran et al // *European Respiratory J.* – 1998. – Vol.11. -№6. – P. 1294 – 1300.
256. Ellul - Micallef R., Al- Ali S. The spectrum of bronchial asthma in Kuwait // *Ter. Arkh.* – 1997. – Vol.63. -№1. – P. 65 – 69.
257. European Association of Urology. Pocket Guidelines. – 2009. Edition. Guidelines on urolithiasis. – P. – 245 – 278.

258. Exudative neutrophils show impaired pH regulation compared with circulating neutrophils / DJ. Hackam, S. Grinstein, A. Nathens et al // Arch. of Surg. – 1996. – Vol.131. – N12. – P. 1296 – 1301.

259. Felberg N.T, Schultz J. Evidence that myeloperoxidase is composed of isoenzymes // Arch. of biochem. and biophys. – 1972. – Vol.48. -№2. – P. 407 – 413.

260. Fridovich J. The biology of oxygen radicals // Science. – 1978. – Vol.201. -№43. – P. 875 – 880.

261. Gibson K.F., Widnell C.C. The relationship between lamellar bodies and lysosomes in type II pneumocytes // Am. J. of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 1995. – Vol.4. - №6. – P. 504 – 513.

262. Gonzalez – Lama J., Reinstein R. A soluble peroxidase in heart and skeletal muscle of rat and mouse // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. – 1977. – Vol.154. - №3. – P. 322 – 324.

263. Harris J.O., Gonzales – Rothi R.S. Abnormal phagolysosome fusion in pulmonary alveolar macrophages of rats exposed chronically to cigarette smoke // M. American Review of Respiratory Disease. – 1984. – Vol.130. -№3. – P. 467 – 471.

264. Hsueh W., Gonzalez - Grussi F., Henderson S. LTB4 production and lysosomal enzyme release by rat alveolar macrophages: effect of phagocytosis, receptor binding, and ionophore stimulation // Experimental Lung Research. – 1997. – Vol.13. -№4. – P. 385 – 399.

265. Inflammatory cells and activation markers in BAL during acute rejection and infection in lung transplant recipients: a prospective, longitudinal study / G.C. Riise, C. Kjellstrom, W. Ryd et al // European Respiratory J. – 1997. – Vol.10. -№8. – P. 1742 – 1746.

266. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Peshi, B. Balbi, M. Majori et al // European Respiratory J. – 1998. – Vol.12. -№2. – P. 380 – 386.

267. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects / K. Larsson, G. Torling, D. Gavhed et al // European Respiratory J. – 1998. – Vol.12. -№4. – P. 825 – 830.

268. Inhaled soluble aerosols insolubilised by lysosomes of alveolar cells. Application to some toxic compounds; electron microprobe and ion microprobe studies / J.P. Berry, M. Meignan, F. Escaig, P. Galle // Toxicology. – 1998. – Vol. -№1 – 2. – P. 127 – 139.

269. Intracellular processing of pulmonary surfactant protein B in an endosomal / lysosomal compartment / W.F. Voorhout, T. Veenendaal, H.P. Haagsman et al // Am. J. of Physiology. – 1995. – Vol.263. -№4. – P. 479 – 486.

270. Intraphagolysosomal pH in canine and rat alveolar macrophages: flow cytometric measurements / P. Helmann, W. Beisker, U. Miaskowski at all // *Environmental Health Perspectives*. – 1996. – Vol.97. – P. 115 – 120.
271. Kawashima S., Arimura Y., Nakabayashi K., Yamada A. MPO – positive cells and extracellular MPO in the glomeruli of MPO – ANCA – associated glomerulonephritis. // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2009; 51(1): 56 – 67.
272. Katoh M. Studies of lysosomal enzymes in macrophages. L. Comparison of lysosomal enzyme activities in mouse peritoneal and pulmonary macrophages // *J. Of Medical Sciences*. – 1980. – Vol.29. -№3. – P. 117 – 123.
273. Khan S.R., Gleton P.A., Byer K.J. Modeling of hyperoxaluric calcium oxalate nephrolithiasis: experimental induction of hyperoxaluria by hydroxy – L – praline. // *Kidney Int*. 2006 Sep; 70(5): 914 – 23.
274. Klebonoff S.J. Myeloperoxidase – halide – hydrogen peroxide // *J. of Bacteriology*. – 1968. – Vol.95. -№6. – P. 2131 – 2138.
275. Крпл Я., Звара В., Ревусова В., Ондруш Б. Образование кальци-оксалатного уролитиаза в эксперименте и его ингибция пиридоксином и магнием // *Чехословацкая медицина*. – 1986. -№9. – С.126 – 131.
276. Kodama M., Kohri K., Kurito T. Extracorporeal shock wave lithotripsy of staghorn calculi // *Gut. Urol. Nephrol* – 1989 – Vol. 21, №5 – P. 469 – 478.
277. Lebiwitz M.D., Collins L., Holberg C.J. Time series analyses of respiratory responses to indoor and outdoor environmental phenomena // *Clin. Allergy*. – 1994. – Vol.14. -№6. – P. 509 – 517.
278. Intraphagolysosomal pH in canine and rat alveolar macrophages: flow cytometric measurements / W. Heilmann, W. Beisker, V. Miaskowski at all // *M. Environmental Health Perspectives*. – 1992. – Vol.97. – P. 115 – 120.
279. Lysosomal enzymes and their natural inhibitors in the serum and bronchoalveolar lavage fluid in chronic bronchitis and pneumonia / T. Plusa, E. Zaras, A. Raczka at all // *Pneumonologia Polska*. – 1998. – Vol.56. -№3. – P. 94 – 99.
280. Lysosomal stability during phagocytosis of *Aspergillus flavus* spores by alveolar macrophages of cortisone – treated mice / L. Mercow, M. Pardo, S.M. Epstein at all // *Science*. – 1998. – Vol.160. -№823. – P. 79 – 81.
281. Minota S. Vasculitis and its renal manifestation with special reference to antineutrophil cytoplasmic antibody // *Rinsho Byori*. – 2003. – Vol. – 51(3). – P. 231 – 238.
282. Miata N., Kobayashi T., Matsukawa Y., Sawada S., Nishinarita S., Horie T. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody – associated rapid progressive complicated with both limited and diffuse scleroderma // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai kaishi*. – 2002. – Vol. 25(6). – P. 473 – 479.

283. Merkur'eva R.V., Valishin B.Sh., Timasheva G.V. Comparative cytobiochemical study of the functional state of alveolar macrophages of rats exposed an alumocobalt molybdenum catalyst // *M. Gigiena and Sanitaria.* – 1988. – Vol.11. –P. 88 – 89.

284. Mushtaq S., Siddiqui A.A., Naqvi Z.A., Rattani A., Talati J., Palmberg C., Shafqat J. Identification of myeloperoxidase, alpha – defensin and calgranulin in calcium oxalate renal stones. // *Clin. Chim. Acta.* 2007 Sep; 384(1 – 2): 41 – 7.

285. Neutrophil activation in fibrosing alveolitis: a comparison of lone cryptogenic fibrosing alveolitis and systemic sclerosis / J.B. Cailes, C. O Connor, P. Pantelidis at all // *European Respiratory J.* – 1996. – Vol.9. -№5. – P. 992 – 999.

286. Odobasic D., Kitching A.R., Semple T.J., Holdsworth S.R. Endogenous myeloperoxidase promotes neutrophil - mediated renal injury, but attenuates T cell immunity inducing crescentic glomerulonephritis. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 Mar; 18(3): 760 – 70.

287. Odajima T., Yamazaki I. Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood: I. Reaction of myeloperoxidase with hydrogen peroxide // *Biochem. et biophys. acta.* – 1970. – Vol.206. -№1. – P. 71 – 77.

288. Odajima T., Yamazaki I. Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood: III. The reaction of ferric myeloperoxidase with super oxide anion // *Biochim. et biophys. acta.* – 1972. – Vol.284. -№2. – P. 355 – 359.

289. Odajima T., Yamazaki I. Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood: IV. Some physicochemical properties // *Biochim. et biophys. acta.* – 1972. – Vol.284. - №2. – P. 360 – 367.

290. Odajima T., Yamazaki I. Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood: V. The conversion of myeloperoxidase to a cytochrome oxidase like derivative // *Biochim. et biophys. acta.* – 1972. – Vol.284. - №2. – P. 368 – 374.

291. Oh – Oka H., Fujisawa M., Okada H., Arakawa S., Kamidona S. Differential involvement of reactive species and myeloperoxidase in oxygen - dependent killing of urinary tract bacterial isolates by polymorphonuclear leukocytes // *Urol. Res* – 2002 – Vol. 29(6). – P. 423 – 427.

292. Ohtani H., Wakui H., Komatsuda A., Chyzh K.A., Hatakeyama T., Masai R., Okuyama S., Togashi M, Sawada K. Differences between myeloperoxidase – specific and – nonspecific P – ANCA – associated renal disease // *Ren. Fail.* 2007; 29(2): 183 – 7

293. Jchida – Okawara A., Ito – Ihara T., Muso E., Oho T., Saiga K., Nemoto K., Suzuki K. Neutrophil contribution to the crescentic glomerulonephritis in SCC/KI // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19(7). – P. 1708 – 1715.

294. **Jaune D.** The clinical features and pathology of vasculitis associated with antimyeloperoxidase autoantibodies // *Jpn J. Infect Dis.* – 2002 – Vol. 57(5). - S. 16 – 17.

295. **Pabst H.F., Rreth H.W.** Ontogeny of the immuneresponse as a basis of childhood disease // *J. Pediatrics.* – 1980. – Vol.97. -№4. – P. 519 – 534.

296. Phagolysosomal pH and location of particles in alveolar macrophages / **K. Nyberg, U. Johansson, A. Johansson, P. Camner** // *Fundamental and Applied Toxicology.* – 1997. – Vol.16. -№3. – P. 393 – 400.

297. **Pilatte Y., Bignon J., Lambre C.R.** Lysosomal and cytosolis sialidases in rabbit alveolar macrophages: demonstration of increased lysosomal activity after in vivo activation with bacillus Calmette – Guerin // *Biochemic et biophysica acta.* – 1997. – Vol.923. -№1. – P. 150 – 155.

298. Plasma membrane - bound and lysosomal peptidases in human alveolar macrophages / **H.L. Jackman, F. Jan, D. Schraujnagel** at all // *Am. J. Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 1995. – Vol.13. – N2. – P. 196 – 204.

299. **Reasor M.J., Walker E.R.** Lysosomal stabilizing effect of chlorphentermine in the rabbit alveolar macrophage // *General Pharmacology.* – 1979. – Vol.10. -№2. – P. 83 – 88.

300. **Ripley C.R., Bienkowski R.S.** Localization of procollagen I in the lysosome / endosome system of human fibroblasts // *Experimental Cell Research.* – 1997. – Vol.236. -№1. – P. 147 – 154.

301. Role of alveolar macrophage lysosomes in metal detoxification / **J.P. Berry, L. Zhang, P. Galle** at all // *M. Microscopy Research and Fechnigue.* – 1997. – Vol.36. -№4. – P. 313 – 323.

302. **Schreiber A., Xiao H., Jennette JC., Schneider W., Luft FC., Kettritz R.** C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA – induced // *J. Am Soc Nephrol.* 2009 Feb. 20 (2): 289 – 98.

303. **Shiraki A., Ando M., Shindoh J., Abe T., Wakahara K., Makino Y., Asano T., Nakashima H., Hase T., Shigemitsu K., Horiba M., Shimokata K.** Prevalence of myeloperoxidase – anti – neutrophil cytoplasmic antibody (MPO – ANCA) in patients with interstitial pneumonia. // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2007 Dec; 45(12): 921 – 6.

304. **Sjstrand M., Rylander R.** Enzymes in lung lavage fluid after inhalation exposure to silica dust // *M. Enviromental Research.* – 1984. – Vol.33. -№2. – P. 307 – 311.

305. **Spitznagel J.K., Chi H.J.** Cationis proteins and antibacterial properties of infected tissues and leukocytes // *Am. J. Pathol.* – 1963. – Vol.43. – P. 692 – 710.

306. Sugimoto T., Kanasaki K., Koyama T., Yokomaku Y., Yasuda H., Kashiwagi A., Koya D. A case of myeloperoxidase – antineutrophil cytoplasmic antibody positive – polyarteritis nodosa complicated by interstitial pneumonia and rapidly progressive renal failure. // Clin. Rheumatol. 2007 Mar; 26(3): 429 – 32.

307. Study of pulmonary experimental paracoccidioidomycosis by analysis of bronchoalveolar lavage cells: resistant vs. / F. Vilani – Moreno, D. Fecchio, MC. De Mattos at all // Mycopathologia. – 1998. – Vol.141. -№2. – P. 79 – 91.

308. Suleiman S.A. Petroleum hydrocarbon toxicity in vitro: effect of nalkanes, benzene and toluene on pulmonary alveolar macrophages and lysosomal enzymes of the lung // M. Archives of Toxicology. – 1987. – Vol.59. -№6. – P. 402 – 407.

309. Taganovich A.D., Beskrovnaia V.G. Lysosomal enzyme activity of pulmonary macrophages in the dynamics of development of interstitial pneumofibrosis // Problemy Tuberkuleza. – 1988. -№5. – P. 61 – 65.

310. Tryna B., Szuba K. The comparison of lysosomal enzymes activities in alveolar and peritoneal macrophages of rat // M. Biochemistry Liiternational. – 1988. – Vol.17. -№3. – P. 433 – 440.

311. Vasil'eva G.I., Kiseleva A.K., Doroshenko E.P. The effect of a vaccinal of Yersinia pestis on lysosome fusion with phagosomes in peritoneal nykh makrofagakh // Tsitologiiia. – 1995. – Vol.35. -№6 – 7. – P. 105 – 108.

312. Ward D.M., Leslie J.D., Kaplan J. Homotypic lysosome fusion in macrophages: analysis using an in vitro assay // M. Cell Biology. – 1997. – Vol.139. -№3. – P. 665 – 673.

313. Wenzel SE. Abnormatilies of cell and mediator levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients witch asthma // J. of Allergy Clinical Immonology. – 1996. – Vol.98. -№5. – S. 17 – 21.

314. Xiao H., Heeringa P., Hu P., Liu Z., Zhao M., Aratani V., Maeda N., Falk R.J., Jennette J.C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephrites and vasculitis in mice // J. clin. invest. – 2002. – 110(7). – P. 919 – 921.

315. Zeya H.I., Spitznagel J.K. Cationic proteins of polymorphonuclear leukocyte lysosomes: I Resolution of antibacterial and enzymatic activities. // J. of Bact. – 1996. – Vol.91. -№1. – P. 750 – 754.

316. Zima T., Tesar V., Stipek S., Nemecek K., Platenik J. The role of oxygen radicals in the pathogenesis of glomerulonephritis. // Cas. Lek. Cesk. 1995 Nov 15; 134(22): 716 – 9.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
-------------------	---

Часть 1.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПИЕЛОНЕФРИТОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ

5

Введение	5
----------------	---

ГЛАВА 1. КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЕЕ ФАКТОРАХ

7

1.1. Понятие о неспецифической резистентности организма	7
---	---

1.2. Факторы неспецифической резистентности организма	9
---	---

1.2.1. Нейтрофильный гранулоцит и его роль в НСРО	9
---	---

1.3. Свойства и значение катионных белков, миелопероксидазы, эндогенной перекиси НГ	11
--	----

1.3.1. Катионные белки	11
------------------------------	----

1.3.2. Миелопероксидаза	15
-------------------------------	----

1.3.3. Эндогенная перекись	16
----------------------------------	----

1.4. Изменения лейкоцитарной защитной системы при патологии	18
---	----

1.5. Экологические факторы внешней среды и изменение неспецифической резистентности организма	21
--	----

ГЛАВА 2. ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ПИЕЛОНЕФРИТА

22

2.1. Мочекаменная болезнь: определение, уровень заболеваемости, краткие данные о причинах и механизмах развития мочекаменной болезни и пиелонефрита	22
---	----

2.2. Локализация камней и их состав при МКБ	27
---	----

2.3. Мочекаменная болезнь и воспалительные заболевания почек	29
--	----

2.4. Изучение неспецифической резистентности при МКБ и пиелонефрите ...	29
---	----

ГЛАВА 3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

31

3.1. Материалы исследования	31
-----------------------------------	----

3.2. Методы исследования	31
--------------------------------	----

3.2.1. Изучение лизосомальных катионных белков	32
--	----

3.2.2. Изучение миелопероксидазы	34
--	----

3.2.3. Статистическая обработка данных	35
--	----

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПИЕЛОНЕФРИТОМ	36
4.1. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма при МКБ, развившейся на фоне хронического пиелонефрита	36
4.1.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах	36
4.1.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах	38
4.1.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков	39
4.1.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы	40
4.2. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма при МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом	41
4.2.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах у больных до удаления камней	42
4.2.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных до удаления камней	43
4.2.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков у больных до удаления камней	45
4.2.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы у больных до удаления камней	47
4.3. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма у больных МКБ, осложнившейся хроническим пиелонефритом, после удаления камней	49
4.3.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах у больных после удаления камней	49
4.3.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных после удаления камней	51
4.3.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков у больных после удаления камней	53
4.3.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы у больных после удаления камней	54
4.4. Исследование лейкоцитарно-клеточного звена неспецифической резистентности организма при МКБ с локализацией камней в различных отделах мочевого тракта	58
4.4.1. Содержание лизосомальных катионных белков в нейтрофильных гранулоцитах	59

4.4.2. Содержание миелопероксидазы в нейтрофильных гранулоцитах	60
4.4.3. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию лизосомальных катионных белков	62
4.4.4. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по содержанию миелопероксидазы	63
4.5. Исследование минерального состава камней у больных МКБ, проживающих в регионе Приаралья	69

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
----------------------------------	----

Часть 2

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНО-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЯ	86
--	----

Введение	86
----------------	----

ГЛАВА 1. КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О ИЗМЕНЕНИЯХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ	87
---	----

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	90
---	----

2.1. Материалы исследования	90
-----------------------------------	----

2.2. Методы исследования	90
--------------------------------	----

2.2.1. Изучение эндогенной перекиси	90
---	----

2.2.2. Выявление аномальных гранул	91
--	----

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	92
--	----

3.1. Исследование факторов неспецифической резистентности у здоровых людей	92
--	----

3.2. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных острым бронхитом	95
--	----

3.2.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	95
--	----

3.2.2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	97
--	----

3.3. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных хроническим бронхитом	101
---	-----

3.3.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	102
--	-----

3.3.2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	103
3.4. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных острой пневмонией	106
3.4.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	107
3.4.2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	108
3.5. Исследование факторов неспецифической резистентности у больных бронхиальной астмой	112
3.5.1. Содержание лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	112
3.5.2. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов по данным лизосомальных катионных белков, миелопероксидазы и эндогенной перекиси	113
3.6. Выявление аномальных гранул в нейтрофильных гранулоцитах здоровых людей и больных бронхолегочными заболеваниями	115
3.6.1. Выявление аномальных гранул в нейтрофильных гранулоцитах крови здоровых людей	115
3.6.2. Выявление аномальных гранул в НГ крови у больных острым и хроническим бронхитом, острой пневмонией, бронхиальной астмой ..	116

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 119

Резюме	130
Қысқа хулоса	133
Resume	136
Использованная литература	139

Научное издание

А.А.ХУСИНОВ, А.С.МАДАМИНОВ, О.С.ТУРДИЕВА

**РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ
ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ АРАЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ**

**Редактор
Ирина ВАНАЕВА**

**Технический редактор
Вера ДЕМЧЕНКО**

**Компьютерная верстка
Феруза БОТИРОВА**

Подписано в печать 3.03.2010 г. Формат бумаги 60x84 1/16.

Печ.л. 10,5. Усл.печ.л. 9,76.

Гарнитура «LexTimes Cyr+Uzb». Бумага офсетная.

Тираж 100. Заказ № 9.

Цена договорная.

Подготовлено в печать в ИЦ «Янги аср авлоди».

Отпечатано в типографии «El-Press».

100113. г.Ташкент, м.Чилонзар-8, ул.Катартал, 60.

Телефоны для справок:

Издательский отдел – 278-36-89; Отдел маркетинга – 128-78-43

факс — 273-00-14; e-mail: yangiasr@inbox.ru



ХУСИНОВ АТАБАЙ АВЕЗОВИЧ – окончил Самаркандский медицинский институт, проходил аспирантуру на кафедре патофизиологии этого института и докторантуру при Московском научно-исследовательском институте туберкулеза, доктор медицинских наук, заслуженный профессор, заведующий кафедрой патофизиологии СамГосМИ. Работал заведующим ЦНИЛ и ученым секретарем этого института, заведующим кафедрой патологии Ургенчского филиала 1 ТашГосМИ. Подготовил 13 кандидатов и 1 доктора медицинских наук. Автор 160 научных работ, 3 монографий, 4 книг, посвященных актуальным вопросам преподавания патофизиологии, исследованию патогенеза и лечения легочного туберкулеза, механизмов развития и течения патологических процессов в условиях воздействия на организм пестицидов и экологических факторов Аральской катастрофы.



МАДАМИНОВ АДИБЕК САИДМУРАТОВИЧ – после окончания Самаркандского медицинского института работал хирургом, врачом ожогового центра, заведующим отделения экстракорпоральной-ударно-волновой литотрипсии и заместителем главного врача Хорезмской областью клинической больницы №1. Заведует урологическим отделением РИЦЭМИ и является заместителем директора по лечебной работе этого филиала. Им опубликовано 36 работ, посвященных исследованию неспецифической резистентности организма у больных урологическими заболеваниями в условиях воздействия экологических факторов Аральской катастрофы.



ТУРДИЕВА ОЗОДА САДУЛЛАЕВНА – окончила Средне-азиатский медицинский педиатрический институт, работала детским хирургом Ургенчской районной больницы, ассистентом, старшим преподавателем, заведующим кафедрой патологии Ургенчского филиала 1 ТашГосМИ и заместителем директора по науке РИЦЭМП. Она автор 15 работ, посвященных исследованию неспецифической резистентности организма у больных бронхолегочными заболеваниями в условиях воздействия на организм экологических факторов Аральской катастрофы.



ЯНГИ АСР ЎЎҚУДИ

SBN 978-9943-08-555-8



9 789943 085558