

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ С ПРИЗНАКАМИ ВЕГЕТАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Д.В. Тепаев

Кафедра общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава

Мексидол высокоэффективен при сочетанных изменениях со стороны показателей вегетативной нервной системы и гуморального иммунитета и рекомендован в качестве иммуностимулятора.

Ключевые слова: вегетососудистая дистония, иммунная система, молодой возраст, мексидол

Вегетативные расстройства остаются одной из актуальных проблем, что обусловлено широкой распространенностью вегетативных нарушений (по данным многочисленных исследований, вегетативные нарушения встречаются у 25-80% обследованных лиц, начиная с пубертатного возраста [4,5]) и высоким процентом перехода начальных вегетативных изменений и нарушений, наблюдаемых в молодом возрасте, в последующем в более тяжелые патологические состояния [5,12,13,17]. Нарушения иммунной реактивности имеют меньшую распространенность — до 40% в популяции, однако именно они являются наиболее частой причиной временной нетрудоспособности [16,25], что подчеркивает актуальность поиска средств и методов их коррекции. Многочисленные данные свидетельствуют о взаимосвязи и взаимной регуляции вегетативной и иммунной систем [20,21,27]. Нейромедиаторы вегетативной нервной системы (ВНС) способны изменять синтез Ig [1,2], а с другой стороны, сами Ig влияют на синтез нейромедиаторов. По этой причине нарушения одной из этих систем могут привести к изменениям в другой. Так, вегетативные расстройства часто сопровождаются нарушениями содержания Ig классов А, М и G [1,20,21].

Это обуславливает необходимость поиска фармакологических средств, способных оказывать одновременное корригирующее действие на состояние как ВНС, так и иммунной системы.

Перспективным является применение препаратов с широким спектром фармакологической активности. Одним из них является 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат (мексидол) — отечественный препарат, обладающий анксиолитической, ноотропной, антиоксидантной, антигипоксической, мембрано- и стресс-протекторной активностью [3,6,11,14,15].

Целью работы явилось изучение влияния мексидола на показатели вегетативного статуса и содержание сывороточных Ig классов А, М и G у лиц с признаками вегетативных изменений.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 70 студентов III курса Нижегородской государственной медицинской академии, у которых на этапе предварительного исследования по совокупности предъявляемых жалоб были выявлены признаки вегетативных изменений, т.е. сумма баллов, согласно “Вопроснику для выявления признаков вегетативных изменений” [5], превышала 15.

Среди обследованных было 24 мужчины (34.29%) и 46 женщин (65.71%), в возрасте до 19 лет — 9 человек (12.86%), 19-20 лет — 50 (71.43%), 21 и более — 11 (15.71%). Согласно данным анамнеза, все обследованные перенесли детские инфекции и острые респираторные вирусные инфекции, никто из них не находился на диспансерном учете по поводу вегетососудистой

дистонии. Все обследуемые были разделены на 2 группы: пациенты основной группы ($n=35$) получали мексидол (ЗАО “Мир-Фарм”, РФ) в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 20 дней группы сравнения ($n=35$) — плацебо. Распределение студентов по полу и возрасту в двух группах достоверно не различалось.

С использованием комплекса стандартных физиологических методов обследования, основной которых является оценка особенностей вариабельности ритма сердца [5,19,26], и методом вариационной пульсометрии до и на 25-е сутки приема препаратов изучали показатели, характеризующие вегетативный тонус, вегетативную реактивность и вегетативное обеспечение деятельности. Содержание Ig классов А, М и G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии [28] в агаровом геле Difco.

Показатели вегетативного тонуса и вегетативной реактивности дают представление о гомеостатических возможностях организма, показатели вегетативного обеспечения деятельности — о его адаптационных механизмах, а уровень Ig классов А, М и G в крови — о состоянии гуморального звена иммунитета и об иммунной реактивности организма [5,24].

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ “Stadia 4.0” и “Microsoft Excel” с оценкой достоверности различий средних величин по t критерию Стьюдента, критериям Вилкоксона, знаков, Вилкоксона—Манна—Уитни, Ван-дер-Вардена. Достоверность различия долей оценивали через ϕ -преобразование Фишера для альтернативных распределений.

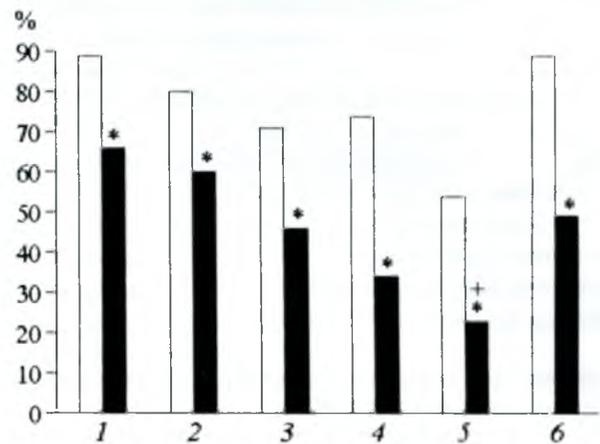
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После курсового применения мексидола у обследованных достоверно уменьшалась выраженность вегетативных изменений и снижалась час-

тота жалоб на склонность к покраснению лица, онемение или похолодание пальцев кистей и стоп, повышенную потливость, ощущения сердцебиения, “замирания”, “остановки сердца”, снижение работоспособности, быструю утомляемость, нарушения сна (рисунок).

Динамика показателей, характеризующих вегетативный тонус, свидетельствует о том, что после курсового приема мексидола статистически достоверно увеличивается доля обследованных с вегетативным равновесием (с 51.43 до 77.14%; $p<0.05$) при одновременном статистически значимом уменьшении долей лиц с симпатикотонией (с 31.14 до 11.43%; $p<0.05$) и ваготонией (с 17.14 до 11.43%; $p<0.05$; табл.1).

Исследования показателей вегетативной реактивности выявили статистически достоверное



Частота жалоб у обследованных больных до (светлые столбики) и после (темные столбики) применения мексидола.

1 — склонность к покраснению лица; 2 — онемение или похолодание пальцев кистей, стоп; 3 — повышенная потливость; 4 — ощущения сердцебиения, “замирания”, “остановки сердца”; 5 — снижение работоспособности, быстрая утомляемость; 6 — нарушения сна.

$p<0.05$ по сравнению *с данными до приема препарата; *с группой сравнения.

Таблица 1. Частота эйтонии до и после приема мексидола или плацебо (%; $M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до	после	до	после
Мода	62.86 ± 8.17	88.57 ± 5.38*	68.57 ± 7.85	68.57 ± 7.85
Вариационный размах	45.71 ± 8.42	51.47 ± 8.45	51.34 ± 8.45	42.86 ± 8.36
Амплитуда моды	51.43 ± 8.45	77.14 ± 7.10**	48.57 ± 8.45	45.71 ± 8.42
Индекс вегетативного равновесия	42.86 ± 8.36	60.00 ± 8.28	42.86 ± 8.36	45.71 ± 8.42
Вегетативный показатель ритма	42.86 ± 8.36	57.14 ± 8.36	60.00 ± 8.28	48.57 ± 8.45
Индекс напряжения регуляторных систем	54.29 ± 8.42	71.43 ± 7.64	54.29 ± 8.42	54.29 ± 8.42

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: $p<0.05$ по сравнению *с данными до приема препарата; *с группой сравнения.

увеличение доли лиц с нормальной вегетативной реактивностью (с 8.57 до 34.29%; $p < 0.05$) и, в частности, с нормальной вегетативной реактивностью парасимпатического отдела (с 11.43 до 37.14%; $p < 0.05$), при одновременном статистически значимом снижении доли обследованных с пониженной реактивностью парасимпатического отдела ВНС (с 82.86 до 57.14%; $p < 0.05$) и тенденцию к снижению долей лиц с извращенной и пониженной вегетативной реактивностью (табл. 2).

Изучение показателей вегетативного обеспечения деятельности показало, что после применения мексидола отмечается тенденция к увеличению доли обследованных с нормальным вегетативным обеспечением деятельности и уменьшению числа лиц с избыточным и недостаточным вегетативным обеспечением деятельности (табл. 3).

Результаты исследования содержания в сыворотке крови Ig классов А, М и G свидетельствуют о достоверном увеличении содержания IgM (в среднем по группе с 1.89 до 2.12 г/л, $p < 0.05$) у лиц, получавших мексидол, при одновременной тенденции к увеличению IgA и IgG (табл. 4).

У обследованных лиц группы сравнения статистически достоверного снижения выраженности вегетативных изменений и частоты предъявляемых жалоб не зарегистрировано, кроме того,

выявлена тенденция к увеличению частоты таких жалоб, как изменение цвета (побледнение, покраснение, синюшность) пальцев кистей, стоп; ощущения затруднения при дыхании; нарушения сна. Изменения вегетативного статуса характеризовались тенденцией к увеличению доли обследованных с симпатикотонией и к снижению доли лиц с вегетативным равновесием (табл. 1) и ваготонией. При этом отмечалось незначительное снижение частоты нормальной вегетативной реактивности (табл. 2) и увеличение доли лиц с пониженной вегетативной реактивностью, а также снижение — с нормальной реактивностью парасимпатического отдела ВНС (табл. 2) и увеличение — с пониженной и повышенной реактивностью парасимпатического отдела ВНС. Кроме того, выявлена тенденция к увеличению доли обследованных с нормальным (табл. 3) и к уменьшению числа лиц с избыточным и недостаточным вегетативным обеспечением деятельности. Изменения со стороны содержания Ig классов А, М и G в крови характеризовались статистически достоверным по сравнению с результатами фонового исследования снижением концентрации IgG (в среднем по группе с 14.18 до 13.16 г/л; $p < 0.05$), при тенденции к незначительному увеличению содержания IgA и IgM (табл. 4).

Таблица 2. Показатели вегетативной реактивности в группах обследованных до и после приема мексидола или плацебо (%; $M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до	после	до	после
Глазосердечный рефлекс	8.57±4.73	34.29±8.02**	14.29±5.91	8.57±4.73
Коэффициент 30:15	11.43±5.38	37.14±8.17**	14.29±3.92	5.71±3.92

Таблица 3. Частота нормального вегетативного обеспечения деятельности в группах обследованных до и после применения мексидола или плацебо (%; $M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до	после	до	после
Среднее ортостатическое ускорение	31.43±7.85	37.14±8.17	14.29±5.91	31.43±7.85
Ортостатический индекс лабильности	11.43±5.38	25.71±7.39	14.29±5.91	22.86±7.10

Таблица 4. Содержание сывороточных Ig классов А, М и G в группах обследованных до и после применения мексидола и плацебо (г/л; $M \pm m$)

Ig	Основная группа		Группа сравнения	
	до	после	до	после
IgA	2.70±0.18	2.96±0.19	2.45±0.18	2.52±0.18
IgM	1.89±0.10	2.12±0.09**	1.92±0.10	1.94±0.10
IgG	15.23±0.79	15.36±0.65	14.18±0.66	13.16±0.53*

Проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии мексидола на субъективное состояние обследованных лиц, о его модулирующем действии в отношении таких составляющих вегетативного статуса, как вегетативный тонус и вегетативная реактивность, а также о его стимулирующем влиянии на гуморальный иммунитет, в частности, увеличение синтеза IgM. Полученные данные не противоречат имеющимся в литературе сведениям о том, что препарат эффективен при нарушениях функций ВНС [6,18]. При нарушениях мозгового кровообращения он уменьшает часто развивающийся неврологический дефицит [6,15]. По-видимому, это происходит за счет нейрофармакологических эффектов мексидола: противоишемического, стресспротекторного, анксиолитического, ноотропного, мембраностабилизирующего, энергосинтезирующего, антигипоксического, кардиопротекторного и церебропротекторного [3,6,10,11,14,15]. Повышение иммунной реактивности, характеризующееся увеличением содержания IgM, скорее всего, обусловлено антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами препарата [6,10].

Мексидол является ингибитором свободно-радикального окисления, повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности СОД, увеличивает содержание полярных фракций липидов, модулирует активность мембранно-связанных ферментов: фосфолипазы, в частности, кальцийнезависимой фосфатидиэстеразы циклических нуклеотидов, аденилатциклазы, альдо-редуктазы, уменьшает вязкость мембраны и ее текучесть, стабилизирует биологические мембраны [15]. Кроме этого, реализация иммунотропного действия мексидола возможна вследствие его модулирующего эффекта на ЦНС и, в частности, ее вегетативную составляющую. При этом изолированное увеличение концентрации IgM в крови, по-видимому, можно объяснить тем, что у каждого компонента иммунной системы могут быть свои, относительно специфические, механизмы регуляции, модулирующие уровень их активности. Работа этой системы по принципу мобилей ведет к активации других участников системы, вследствие чего получается положительный клинический эффект [24]. Стабилизирующее влияние мексидола на содержание сывороточного IgG прослеживается при сравнении с группой лиц, принимавших плацебо, где в процессе наблюдения отмечалось достоверное снижение данного показателя.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать заключение, что мекси-

дол оказывает корригирующее действие на ряд показателей, характеризующих состояние как вегетативной, так и иммунной систем. Модулирующее действие мексидола на вегетативный тонус и вегетативную реактивность свидетельствует о повышении гомеостатических возможностей организма, а увеличение содержания сывороточных Ig классов А, М и G — о повышении иммунологической реактивности.

Препарат мексидол может быть рекомендован при изменении вегетативного статуса в качестве иммуномодулятора при снижении уровня сывороточного IgM.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов В.В.* Взаимодействие иммунной и нервной систем. Новосибирск, 1988.
2. *Абрамов В.В., Козлов В.А.* // Иммунология. 1985. № 2. С. 69-70.
3. *Александровский Ю.А.* Пограничные психические расстройства. М., 2000.
4. *Бадалян Л.О.* Детская неврология. М., 1975. С. 87-89.
5. *Вейн А.М.* Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. М., 1973.
6. *Воронина Т.А.* // Психофармакол., биол., наркол. 2001. № 1. С. 2-12.
7. *Воронина Т.А.* // Вестн. РАМН. 2000. № 9. С. 27-34.
8. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* // Экспер. и клин. фармакол. 1998. Т. 61, № 4. С. 3-9.
9. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* // Там же. 2002. Т. 65, № 5. С. 4-17.
10. *Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М.* // Бюл. экспер. биол. 1985. Т. 99, № 5. С. 519-522.
11. *Гацура В.В., Смирнов Л.Д.* // Хим.-фарм. журн. 1992. Т. 25. С. 10-15.
12. *Грошев В.Н., Кривошапов Н.А., Попова Н.В.* // Педиатрия. 1995. № 6. С. 33-35.
13. *Давыдов А.Л.* Сердечно-сосудистые и метаболические нарушения при сахарном диабете 2-го типа, осложненном нейропатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
14. *Девяткина Т.А., Коваленко Э.Г., Смирнов Л.Д.* // Экспер. и клин. фармакол. 1993. Т. 56, № 1. С. 33-35.
15. *Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д.* Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
16. *Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов/* Под ред. А.В. Караулова. М., 1999.
17. *Лебедь Е.П., Стоянов А.Н.* // Вестн. физиотер. и курортол. 1996. № 1. С. 29-30.
18. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: пособие для врачей. Харьков, 1998. Т. 1, 2.
19. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново, 2000.
20. *Панкова Е.Н.* // Детская гастроэнтерология и проблемы педиатрии вчера, сегодня, завтра. Н. Новгород, 1999. С. 96-97.

21. *Патеюк А.В., Кузник Б.И.* // Иммунология. 2003. Т. 24, № 4. С. 216-218.
 22. *Петров Р.В.* Иммунология. М., 1982.
 23. *Петров Р.В.* Контроль регуляции иммунного ответа. М., 1982.
 24. *Петров Р.В.* Я или не я: иммунологические мобили. М., 1987.
 25. *Смирнова В.С., Фрейдлин И.С.* Иммунодефицитные состояния. СПб., 2000.
 26. *Ewing D.J.* // Clinical autonomic disorders / Ed. P.A.Low. Boston, 1993. P. 297-315.
 27. *Fuchs B.A., Albright J.F.* // Cell. Immunol. 1988. Vol. 114, N 2. P. 231-245.
 28. *Mancini G.* // Immunochemistry. 1965. Vol. 2, N 3. P. 235-254.
-