

КОРРЕКЦИЯ ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗИМИДАЗОЛА ИММУНОДЕФИЦИТА И НАРУШЕНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ВЫЗВАННЫХ ИНТЕНСИВНЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ, ВЫПОЛНЯВШИМИСЯ ПРИ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Рустем Фанисович Садыков¹, Сергей Владимирович Сибиряк³, Валерий Алексеевич Катаев²,
Светлана Александровна Сергеева⁴

¹Кафедра детской хирургии и педиатрии ИПО (зав. — проф. Ф.Г.Садыков), ²кафедра фармации ИПО (зав. — доц. Г.Р. Ихсанова) Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа,

³лаборатория иммунофармакологии и иммунотоксикологии (зав. — проф. С.В.Сибиряк) Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, ⁴лаборатория фармакокинетики,

антибактериальных средств и микробиологической токсикологии (директор — проф. Л. Н. Чернов)

Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ, г.Москва,

e-mail: Roustem@bk.ru

Реферат

Показано, что применение актопротекторов бензимидазолов у мышей приводило к уменьшению депрессивного влияния стресса на поглотительную активность фагоцитов и метаболическую активность макрофагов. На моделях клеточного и гуморального иммунитета применение актопротекторов препятствовало подавлению плавательным стрессом иммунного ответа у мышей. Профилактическое введение тиетазола, бемитила и этомерзола подавляло активацию процессов перекисного окисления липидов и вызывало увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты у «стрессированных» крыс.

Ключевые слова: экспериментальный стресс, актопротекторы.

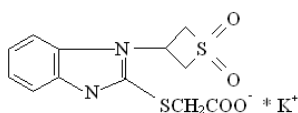
Влияние на организм человека огромного количества стрессовых факторов внешней среды и образ жизни в современном обществе определяют необходимость коррекции иммунной системы при различных формах острого и хронического стресса. По многочисленным данным, полученным в экспериментальных работах и в клинических исследованиях, стрессорные воздействия сопровождаются разнообразными сдвигами в состоянии иммунной системы организма и не зависят от природы стресса (являются неспецифическими) [2, 6, 11, 18]. В этой связи представляет интерес группа актопротекторов — производных бензимидазола, такие препараты, как бемитил и этомерзол. Сочетание стресс-протекторных и иммуномодулирующих свойств известных бензимидазолов позволяют предположить высокую эффективность при возникновении стресс-индуцированных иммуносупрессий [7, 8].

В ранее проведенных нами исследованиях было изучено новое химическое соединение — тиетазол (калиевая соль 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3)бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты), близкое по структуре к известным актопротекторам бензимидазолам, проявляющее актопротекторную, иммуностимулирующую, антиоксидантную и противошоковую активности; эффективность тиетазола превосходила в ряде тестов действие бемитила и этомерзола [1, 4, 8].

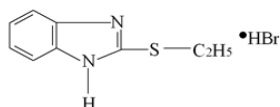
Целью настоящего исследования являлось изучение влияния актопротекторов-иммуномодуляторов производных бензимидазола — тиетазола, бемитила и этомерзола — на формирование иммунного ответа, состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОС) у стрессированных подопытных животных.

Эксперименты были выполнены на неинбредных мышцах-самцах, мышцах линии Balb/c массой 18–20 г, а также крысах Вистар массой 180–200 г. Животные содержались в обычных условиях вивария и получали стандартный корм.

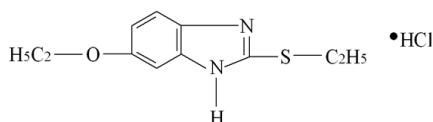
Тиетазол синтезирован в Башкирском государственном медицинском университете докт. фарм. наук. В.А. Катаевым [4]. Структурные формулы, химические названия и острая токсичность (DL_{50}) представлены на рис. 1. Плавательный стресс у мышей создавали помещая их в резервуар с водой на 5 минут, крыс — на 15 минут четырехкратно ежедневно с интервалом в 24 часа, с грузом 5% от массы



Тиетазол (калиевая соль 2-[1-(1,1-диоксогетил-3) бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты)
DL₅₀ 1988 (1694...2346) мг/кг



Бемитил (2-этилтио-бензимидазола гидробромид моногидрат)
DL₅₀ 650 (594...716) мг/кг



Этомерзол (5-этокс-2-этилтиобензимидазола гидрохлорид)
DL₅₀ 800 (714...898) мг/кг

Рис.1. Структурные формулы, химические названия и значения DL₅₀ тиетазола и известных актопротекторов.

животного. Температура воды составляла 10±2°C. Таким образом, стрессовая физическая нагрузка сопровождалась переохлаждением.

Состояние иммунной системы определяли у мышей по трем основным показателям: функция макрофагов, гуморальные и клеточные иммунные реакции. Поглотительную активность перитонеальных мышинных макрофагов оценивали по интенсивности фагоцитоза стандартных микросфер латекса, метаболическую — с помощью спонтанного и индуцированного латексом НСТ-тестов [13]. Введение тиетазола и препаратов сравнения при оценке фагоцитарной активности осуществляли по ежедневной схеме четырехкратно внутрибрюшинно с -4 по -1 дни до тестирования, за 1 час до физической нагрузки. Тиетазол вводили в эффективной дозе 100 мг/кг [8], бемитил и этомерзол — 50 и 40 мг/кг соответственно [7]. Контрольная группа во всех экспериментах получала аналогичное количество растворителя. Дозы соотносились с данными острой токсичности и составляли 1/15–1/20 от значения LD₅₀.

Гуморальные иммунные реакции изу-

чали путем определения числа антителообразующих клеток (АОК) в селезенках мышей, иммунизированных эритроцитами барана [12]. Число АОК определяли слайд-методом на +5 день после иммунизации. Животных иммунизировали внутрибрюшинно оптимальной (2*10⁸ эритроцитов/мышь) дозой антигена. Результаты выражали в виде числа АОК на 106 спленоцитов. Реакцию контактной гиперчувствительности воспроизводили на мышах линии Balb/c при помощи 2,4-динитрофторбензола (ДНФБ) [17], выраженность реакции определяли на +5 день после первой иммунизации по отеку ушной раковины после аппликации разрешающей дозы гаптена.

При оценке гуморальных и клеточных иммунологических реакций тиетазол и препараты сравнения вводили в стандартных дозах внутрибрюшинно ежедневно с+1 по +4 дни после иммунизации аналогично за 1 час до воспроизведения стресса. Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию первичных (диеновые конъюгаты — ДК) ненасыщенных жирных кислот и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке подопытных животных [9,10]. Состояние АОС определяли по активности ферментов в эритроцитах — супероксиддисмутазы (СОД) [3] и каталазы [5]. Тиетазол вводили в эффективной дозе 100 мг/кг [8], бемитил и этомерзол — 50 и 40 мг/кг соответственно [7], внутрибрюшинно четырехкратно ежедневно с -4 по -1 дни до тестирования, за 1 час до физической нагрузки.

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий, которые считали статистически значимыми при p<0,05.

Физическая нагрузка в сочетании с холодным стрессом вызывала выраженное угнетение (p<0,05) поглотительной и окислительной способности макрофагов (табл. 1). Введение "стрессированным" мышам изучаемых производных бензимидазола приводило к уменьшению депрессивного влияния стресса на поглотительную активность фагоцитов, достоверно увели-

Таблица 1

Влияние тиазозола и препаратов сравнения на поглотительную и метаболическую активности мононуклеаров мышей, подвергнутых плавательному стрессу

Группа животных	n	Поглотительная активность перитонеальных макрофагов (латекс, фагоцитоз)		n	Метаболическая функция перитонеальных макрофагов			
					спонтанный НСТ-тест		индуцированный НСТ-тест	
		фагоцитарное число	фагоцитарный индекс		% ДПК	ЦТК	% ДПК	ЦТК
Контроль интактный	10	26,72±3,28	2,68±0,31	8	8,12±1,52	0,098±0,02	18,52±2,95	0,24±0,03
Контроль-стресс	8	12,35±1,69 ¹ p ₁₋₂ <0,01	1,06±0,12 ¹ p ₁₋₂ <0,001	9	4,11±0,87 ¹ p ₁₋₂ <0,05	0,047±0,02	10,64±1,32 ¹ p ₁₋₂ <0,05	0,10±0,02 ¹ p ₁₋₂ <0,002
Тиетазол	8	21,75±1,76 ² p ₂₋₃ <0,002	2,12±0,32 ² p ₂₋₃ <0,01	8	6,95±0,74 ² p ₂₋₃ <0,05	0,073±0,01	16,33±1,85 ² p ₂₋₃ <0,05	0,20±0,02 ² p ₂₋₃ <0,01
Бемитил	7	18,43±1,92 ^{1,2} p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,97±0,24 ² p ₂₋₄ <0,01	8	6,34±0,68	0,067 ±0,02	15,22±1,21 ² p ₂₋₃ <0,05	0,18±0,01 ² p ₂₋₄ <0,01
Этомерзол	8	19,23±2,04 ² p ₂₋₄ <0,05	2,10±0,28 ² p ₂₋₅ <0,01	8	6,22±0,53	0,061±0,01	14,59±1,12 ² p ₂₋₄ <0,05	0,18±0,02 ² p ₂₋₅ <0,02

Примечание: % ДПК — процент диформазапозитивных клеток.

¹ Достоверность различий с группой «контроль интактный» (p<0,05), ² с группой «контроль-стресс» (p<0,05). То же в табл. 3.

чивая как фагоцитарное число, так и фагоцитарный индекс (p<0,05). Наибольший эффект в данном эксперименте проявил тиазозол: фагоцитарное число повышалось на 76,1% по сравнению со «стрессированным» контролем, фагоцитарный индекс — на 100,0 %. Бемитил и этомерзол были менее активны в условиях данной модели; бемитил достоверно не позволял достичь уровня интактного контроля по показателю фагоцитарного числа.

При оценке влияния актопротекторов на метаболическую функцию перитонеальных макрофагов мышей, перенесших выбранный стресс, было обнаружено, что в спонтанном НСТ-тесте по показателю процента диформазапозитивных клеток активность проявил лишь тиазозол (p<0,05); бемитил и этомерзол не выходили за пределы недостоверной тенденции (p>0,05). В индуцированном НСТ-тесте все изучаемые бензимидазолы повышали микробицидную активность фагоцитирующих клеток, увеличивая (p<0,05) оба показателя — процент диформазапозитивных клеток и цитохимический коэффициент (ЦХК). Как и при изучении влияния фармакологических агентов на поглотительную актив-

ность стрессированных животных, закономерно при индуцированном НСТ-тесте были аналогичны: тиазозол был более активным, чем бемитил и этомерзол.

Воздействие стресса у подопытных мышей на моделях клеточного и гуморального иммунитета приводило к резкому угнетению (p<0,05) иммунного ответа (табл. 2). Ежедневное введение изучаемых фармакологических агентов в выбранных дозах после иммунизации с высокой степенью достоверности препятствовало возникновению «стрессорной» иммунодепрессии. На модели антителогенеза количество АОК у «стрессированных» мышей при введении тиазозола не достигало уровня интактного контроля лишь в 15,3%, бемитила и этомерзола — соответственно в 24,4% и 30,1%. На модели гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) наибольшую активность проявил также тиазозол, восстанавливая выраженность реакции ГЗТ до уровня интактного контроля (103,5%). Этомерзол оказывал меньшее влияние: показатель отека ушной раковины составил 92,0% к интактному контролю, что выше, чем у «стрессированного» контроля, на 71,3%, бемитил — 86,0%, что соответственно выше на 65,3%.

Таблица 2

Влияние тиазоза и препаратов сравнения на развитие гуморального иммунного ответа к ЭБ и реакции гиперчувствительности к 2,4-динитрофторбензолу у стрессированных мышей

Группы животных	n	Количество АОК на 10 ⁶ спленоцитов		n	Выраженность реакции ГЗТ (прирост толщины уха)	
		абс.	в % к контролю		абс.мкм	в % к контролю
Контроль интактный	10	487,0±78,51	100,0±16,12	9	91,38±7,12	100,0±7,79
Контроль- стресс	8	120,5±29,65	24,74±6,09 p ₁₂ <0,001	9	18,93±4,19	20,72±4,59 p ₁₂ <0,001
Тиетазол	8	412,36±35,87	84,67±7,37 p ₂₃ <0,001	8	94,56±8,93	103,48±9,77 p ₂₃ <0,001
Бемитил	7	368,12±47,21	75,59±9,69 p ₂₄ <0,001	8	78,61±6,47	86,03±7,08 p ₂₄ <0,001
Этомерзол	8	340,37±39,15	69,89±8,04 p ₂₅ <0,001	8	84,09±5,19	92,02±5,68 p ₂₅ <0,001

В следующей серии экспериментов изучали процессы ПОЛ и состояние АОС у крыс, подвергнутых воздействию интенсивной физической нагрузкой в сочетании с холодовым воздействием. Показатели первичных и вторичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови под действием стресса увеличивались (p<0,05): ДК на 33,8%, МДА — на 62,5% (табл. 3).

При введении изучаемых бензимидазолов в сыворотке крови крыс отмечалось достоверное по отношению к «стрессированному» контролю снижение уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Наибольшее снижение ДК отмечалось в группе животных, получавших тиетазол, с достижением уровня интактного контроля; менее выраженное воздействие наблюдалось у бемитила. Показатель ДК у животных, получавших инъекции этомерзола, был ниже, чем у «стрессированного» контроля на 16,6% (p<0,05), но оставался выше интактного (p<0,05). МДА сыворотки во всех группах крыс, получавших терапию бензимидазолами, было достоверно ниже контрольной группы животных, перенесших стресс; показатель вторичных продуктов ПОЛ практически не отличался у разных групп «пролеченных» актопротекторами животных, не достигая контроля интактного (p<0,05).

Изучаемые ферменты АОС эритроцитов крыс после физической нагрузки в сочетании с переохлаждением значительно снижались (p<0,05): СОД на 38,2%, каталаза — на 34,6%. Применение ак-

топротекторов у «стрессированных» крыс увеличивало активность СОД наиболее значительно в группе животных, получавших тиетазол. Однако во всех группах разница оставалась достоверной по сравнению с интактными животными. Активность каталазы эритроцитов под воздействием изучаемых фармакологических агентов возрастала, причем в группах бемитила и этомерзола существенно не достигала уровня интактных животных (p<0,05). Тиетазол в условиях данной модели оказался наиболее эффективным, увеличивая активность фермента АОС каталазы эритроцитов на 36%.

После интенсивных физических нагрузок на фоне холодового стресса происходили значительные нарушения иммунологических функций. Применение актопротекторов бензимидазолов при возникновении иммунодепрессии у «стрессированных» мышей приводило к существенной коррекции иммунологических сдвигов. Наибольшую активность проявлял тиетазол.

Усиление свободнорадикальных реакций и процессов ПОЛ клеточных мембран играют важную роль в развитии иммуносупрессии при стрессе, что служит ключевым механизмом в запуске апоптоза клеток иммунной системы. Известно, что стрессовое воздействие низкой температуры является частой причиной возникновения тяжелых инфекционных заболеваний, в основе развития которых

Таблица 3

Влияние тиазола и препаратов сравнения на процессы ПОЛ и состояние АОС у крыс при интенсивной физической нагрузке в сочетании с холодовым стрессом

Показатели	Контроль интактный	Контроль-стресс	Стресс+бемитил	Стресс+этомерзол	Стресс+тиазол
ДК сыворотки, мкмоль/мл	32,65±0,84	43,67±1,13 ¹	34,81±2,35 ²	36,41±0,95 ^{1,2}	32,27±0,86 ²
МДА сыворотки, мкмоль/мл	1,20±0,09	1,95±0,10 ¹	1,26±0,09 ²	1,25±0,08 ²	1,24±0,13 ²
СОД эритроцитов, Ед/мл взвеси эритроцитов	61,72±2,48	38,12±2,67 ¹	49,43±3,05 ^{1,2}	46,65±2,48 ^{1,2}	53,28±2,57 ^{1,2}
Каталаза эритроцитов, мМоль/ мин на 1 г Нб	50,81±1,45	33,21±2,99 ¹	42,68±3,27 ^{1,2}	43,61±2,56 ^{1,2}	45,19±4,34 ²

лежит нарушение активности различных звеньев иммунной системы [11, 16, 18].

Стресс интенсивной физической нагрузкой в сочетании с холодовым воздействием приводил у подопытных животных к активизации процессов ПОЛ и снижению антиоксидантной защиты. Профилактическое введение до стрессового воздействия актопротекторов — тиазола, бемитила и этомерзола — вызывало коррекцию процессов ПОЛ, что может быть обусловлено увеличением активности ферментов антиоксидантной защиты, а также прямыми антиоксидантными свойствами изучаемых производных бензимидазола [7, 8]. Антиоксидантная активность показана также для оксфендазола, лансопрозола [14] и др.

Известно, что изучаемые актопротекторы — бемитил, этомерзол и тиазол обладают самостоятельным иммуномодулирующим действием [4, 7]. Одним из механизмов коррекции иммунологических нарушений при стрессе является нормализация процессов ПОЛ. Антиоксидантный эффект актопротекторов является причиной подавления апоптоза; кроме того, некоторые производные имидазола также подавляют апоптоз [15]. Эти результаты согласуются с данными, полученными при использовании других антиоксидантов и антигипоксантов (витаминов), эффективных при физической нагрузке в сочетании с охлаждением и без такового [2, 11].

Таким образом, изучаемые актопро-

текторы, производные бензимидазола с иммуномодулирующей активностью — тиазол, бемитил и этомерзол — оказывали нормализующее влияние на формирование иммунного ответа, состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты у “стрессированных” подопытных животных. Наибольшую активность проявлял новый актопротектор с иммуномодулирующим действием тиазол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин Е.К., Сибиряк С.В., Халиуллин Ф.А. и др. // Иммунология. — 1994. — № 6. — С. 24–27.
2. Арушанян Э.Б., Батурина М.В., Бейер Э.В., Кузьмина Е.М. // Экспер. и клин. фармакол. — 2003. — № 6 (66). — С.45–47.
3. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. // Лаб.дело. — 1983. — № 10. — С.30–33.
4. Катаев В.А., Сибиряк С.В., Халиуллин Ф.А. и др. Калиевая соль 2-[1-(1,1-диоксотетанил-3) бензимидазол-2-тио]уксусной кислоты, проявляющая иммунотропную активность. Патент на изобретение №2115652 от 01.11.1996. Бюлл. № 20 от 20.07. 1998 г. 26 с. Заявка №96121472/04.
5. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лаб.дело. — 1988. — № 1. — С.16–19.
6. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии. — М., 2005. — I том. — С.167–282.
7. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. — СПб, 1998. — 542 с.
8. Садыков Р.Ф., Катаев В.А., Сибиряк С.В. и соавт. // Мед. вестник МВД. — 2006. — № 1. — С.32–37.
9. Стальная И.Д. // Современные методы в биохимии/ Под ред. В.Н.Ореховича. — М., 1977. — С.63–64.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. //Современные методы в биохимии/ Под ред. В.Н.Ореховича. — М., 1977. — С.66–68.
11. Утешев Б.С. Быстрова Н.А., Бровкина И.Л., Ава-

кян А.Р. // Экспер. и клин. фармакол. — 2001. — № 6(64). — С. 60–62.

12. Хаитов Р.М., Гуцин И.С., Пинегин Б.В., Зебрев А.И. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — С. 258.

13. Шубич М.Г., Медникова В.Г. // Лаб. дело. — 1978. — № 9. — С. 515–518.

14. Agnihotri N., Kaur H., Kaur N., Sarotra P. // Indian J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 26(3). — P. 118–121.

15. Han X., Chae J., Lee M., et al // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — P. 23122–23129

16. Kizaki T., Suzuki K., Hitomi Y. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 283. — P. 700–706.

17. Phanuphak P., Moorhead J. W., Claman H.N. // J. Immunol. — 1974. — Vol. 1 (1127). — P. 115–123.

18. Viswanathan K., Daugherty C., Dhabhar F.S // Int. Immunol. — 2005. — Vol. 17. — P. 1059 — 1069.

Поступила 25.02.08.

CORRECTION BY BENZIMIDAZOL DERIVATIVES OF IMMUNODEFICIENCY AND ABNORMALITIES OF LIPID PEROXIDATION CAUSED BY INTENSE PHYSICAL EXERCISE, PERFORMED AT A LOW ENVIRONMENTAL TEMPERATURE

R.F. Sadykov, S.V. Sibiryak, V.A. Kataev, S.A. Sergeyev

Summary

It has been shown that the usage of benzimidazol actoprotectors in mice leads to a reduction of the depressive impact of stress on the absorption activity of phagocytes and metabolic activity of macrophages. In models of cell and humoral immunity the usage of actoprotectors hindered swimming stress suppression of the immune response in mice. Preventive introduction of tiethasol, bemtil and ethomorsol suppressed the activation of lipid peroxidation processes and caused an increase in enzyme antioxidant protection activity in stressed rats.

УДК 616.34-002-053.2-08:577.17.049

ДИСБАЛАНС ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Олег Геннадьевич Степанов, Ярослав Игоревич Жаков

Кафедра детских болезней №1 (зав. — проф. Я.И. Жаков) Челябинской государственной медицинской академии, e-mail: lisax@mail.ru

Реферат

У детей с синдромом раздраженного кишечника установлено существенное изменение баланса химических элементов в тканях со снижением большинства из них в волосах. Применение методов коррекции с помощью препаратов, обладающих ионообменными свойствами (литовит), и препаратов, содержащих лечебные дозы кальция и магния, позволило повысить эффективность комплексного лечения детей с синдромом раздраженного кишечника. Коррекция баланса элементов в комплексе со стандартными методами лечения синдрома раздраженного кишечника сопровождалась купированием болевого синдрома при всех его клинических вариантах течения.

Ключевые слова: дети, синдром раздраженного кишечника, дисбаланс химических элементов, коррекция.

Формирование дисбаланса химических элементов в тканях может возникать в результате их потери при различных заболеваниях с калом, мочой, рвотными массами либо при недостаточном или избыточном поступлении элементов извне алиментарным путем. Заболевания, связанные с моторно-эвакуаторными нарушениями кишечника, к числу которых относится синдром раздраженного кишечника (СРК), могут оказывать существенное влияние на баланс химических элементов в тканях, который принято оценивать по содержанию

элементов в волосах человека [1–7].

Целью данной работы являлось изучение нарушений баланса химических элементов в тканях у детей с СРК для определения путей их лекарственной коррекции.

В настоящее исследование вошли 590 детей, проживающих в крупном металлургическом индустриальном центре Южного Урала: 488 здоровых детей 5–17 лет для определения региональной нормы содержания химических элементов в тканях в связи с тем, что в различных геохимических провинциях уровень поступления химических элементов в организм извне может колебаться в широких пределах, и 102 ребенка с диагнозом СРК, который устанавливался на основании Римских диагностических критериев II (2000) после полного клинического обследования и исключения органической и воспалительной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Группу пациентов с СРК составили 51 мальчик и 51 девочка (по 50%) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст — 10,4 года).

Содержание элементов в волосах па-