

У больных ОИМ отмечается положительная корреляция между лимфоцитами и IgG, и она более выражена при большом ИМ. Это подтверждает положение, что АФС связан с клеточным иммунитетом.

Корреляция между количеством тромбоцитов и IgG имеет отчетливую отрицательную связь. Известно [1, 2, 3, 4, 5, 6], что АФС протекает с тромбоцитопенией.

Выводы:

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца более чем в половине процентов случаев (54,11%) определяется повышенное содержание антител к фосфолипидам.

2. У больных инфарктом миокарда повышение IgG выявляется несколько чаще (61,2%), чем при стабильной стенокардии (50%).

3. Уровень аФЛ более высок при более тяжелом течении ИБС.

4. Имеется корреляция между уровнем IgG и содержанием тромбоцитов и лимфоцитов в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов, Е.Л. Антифосфолипидный синдром: клиническая и иммунологическая характеристика / Е.Л. Насонов // Клиническая медицина. — 1989. — № 1. — С.5—13.
2. Насонов, Е.Л. Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, лечение / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. — 1998 — Т. 6, № 18. — С.1184—1188.
3. Насонов, Е.Л. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина, З.С. Алекберова. — М.; Ярославль, 1995. — 162 с.
4. Решетняк, Т.М. Антитела к различным фосфолипидам у больных СКВ и первичным антифосфолипидным синдромом / Т.М. Решетняк, Б. Войцеховская, З.С. Алекберова [и др.] // Клиническая медицина. — 1999. — № 5. — С.32—37.
5. Musial, J. Valvular heart disease in systemic lupus erythematosus: another symptom of the disease or a hallmark of secondary antiphospholipid syndrome? / J. Musial // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18(11). — P.1836—1837.
6. Singh, K. The association of antiphospholipid antibodies with ischaemic stroke and myocardial infarction in young and their correlation: a preliminary study / K. Singh, M. Gaiha, D.K. Shome [et al.] // J. Assoc. Physicians India. — 2001. — Vol. 49. — P.527—529.

© Б.А. Шамов, 2010

УДК 616.516.5-053.2-097

ЭНДОТОКСИН И ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

БУЛАТ АЛЬФРЕДОВИЧ ШАМОВ, докт. мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»
[(843) 236-08-75; 8-917-235-12-21; e-mail: doctorbas@mail.ru]

Реферат. Установлен высокий уровень эндотоксина при обострении atopического дерматита у детей. Выявлены его неоднозначные взаимосвязи с показателями гуморального и клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: эндотоксин, atopический дерматит, иммунитет, дети.

ENDOTOXIN AND PARAMETERS OF IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

B.A. SHAMOV

Abstract. The high endotoxin level is established at an aggravation of atopical dermatitis in children. Its ambiguous interrelations with parameters of humoral and cellular link of immunity are revealed.

Key words: endotoxin, atopical dermatitis, immunity, children.

Введение. Атопический дерматит (АтД) — аллергическое заболевание кожи, проявляющееся у детей с наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям, имеющее возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, протекающее с кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью к аллергенам и неспецифическим раздражителям, имеющее хроническое, рецидивирующее течение. Механизм развития АтД в современном представлении состоит в двухфазном изменении соотношения Th1/Th2-лимфоцитов. Активация Th2-клеток происходит в острую фазу АтД, приводящую к продукции IgE-антител. В хронической фазе преобладает активация Th1-лимфоцитов, так как важную роль в этой фазе играет инфекция кожи и аутоантигены. Иммунным пусковым механизмом при АтД является взаимодействие аллергенов с IgE-антителами (реагинами) на поверхности тучных клеток и базофилов. Кроме того, неиммунные триггерные факторы усиливают аллергическое воспаление путем высвобождения медиаторов (гистамина, нейропептидов,

цитокинов), обладающих провоспалительным эффектом, неспецифическими факторами [1, 2].

При этом остается неясной часть реакций неиммунного генеза, запускающих заболевание, что требует дальнейшего изучения.

Эндотоксин (ЭТ) — это обязательный компонент клеточной стенки всех грамотрицательных бактерий, представляющий собой комплекс из липополисахарида (ЛПС), протеиновых и фосфолипидных форм. ЛПС является самым активным и патогенным токсином кишечника человека (Westphal O., 1984). ЭТ освобождается в результате самообновления клеточного пула кишечной палочки, выделяется при размножении живыми грамотрицательными бактериями в кишечнике человека, откуда ЭТ частично поступает в портальную кровь и приводит к антигенной стимуляции макроорганизма. Известно, что при массивном поступлении в кровоток ЭТ выступает как общепатологический фактор, индуцирующий возникновение каскада реакций и различных синдромов. При патологической эндотоксинемии развивается клеточная

гипоксия с нарушением метаболических процессов, лизис лейкоцитов с выходом биологически активных веществ, «медиаторный хаос». Биологическая активность ЛПС значительно нейтрализуется в результате деятельности нескольких гуморальных и клеточных антиэндотоксических систем. При их несостоятельности ЭТ проникает в системный кровоток, где образует комплекс со специфическим белком, связывающим ЛПС с LBP (*Lipolysaccharide-binding protein*), который активирует рецептор CD₁₄ на мембране макрофагов в крови или других тканях. Секретируемые ими медиаторы оказывают локальное действие или вызывают в организме каскад ответных системных патологических реакций [3—9].

Способность ЭТ активизировать В-лимфоциты, вызывать клеточную гипоксию, освобождать биологически активные вещества, метаболические нарушения позволяет предположить возможность его участия при АтД у детей.

Цель исследования — установить показатели плазменного ЭТ, иммунного статуса и их взаимосвязи у детей с АтД.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 30 детей с АтД (основная группа) в возрасте от 10 до 17 лет, в контрольной группе было 20 практически здоровых детей. В основной группе детей мальчиков было 43%, девочек — 57%. Детей в возрасте от 10 до 12 лет и детей от 13 до 17 лет было по 50%. Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией была у 40%, лихеноидная форма АтД — у 60% больных. Активность кожного процесса II степени была у 40%, активность III степени — у 60% детей. Среднетяжелое течение кожного процесса отмечалось у 67%, тяжелое течение — у 33% больных. В контрольной группе мальчиков было 40%, девочек — 60%, в возрасте от 10 до 12 лет — 50%, от 13 до 17 лет — 50%.

ЭТ определялся по J. Levin, F.B. Bang LAL-тестом (*Limulus Amebocyte Lysate*) согласно инструкции фирмы-производителя «Sigma» (США). Результаты выражались в международных единицах (ЕУ). Иммунологическое обследование оценивало клеточное, гуморальное и неспецифические звенья. Определение клеточного звена проводилось на проточном цитофлюориметре с использованием моноклональных антител (СД) фирмы «COULTER» (Франция). Иммунофенотипирование лимфоцитов, определение популяций и субпопуляций лимфоцитов проводились в непрямой реакции иммунофлуоресценции. Определение поверхностных рецепторных структур лимфоцитов осуществлялось на проточном цитофлюориметре с помощью моноклональных антител (МКАТ) «Coulter» (France), «Медбиоспектр» (Москва). МКАТ позволяют определять различные кластеры дифференцировки лимфоцитов (СД). Были использованы МКАТ против антигенов лимфоцитов серии IСO: IСO-90 — CD₃⁺-Т-лимфоцитов (зрелых), IСO-86 — CD₄⁺-Т-лимфоцитов (хелперов), IСO-31 — CD₈⁺-Т-лимфоцитов (супрессоров), IСO-105 (Tal) — CB₂₅⁺-Т-лимфоцитов (рецептор интерлейкина-2), IСO-180 (B4) — CD₁₉⁺-В-лимфоцитов — пан-В-клеточный антиген, CB₂⁺-Т-лимфоцитов — рецептор для эритроцитов барана, IСO-1 — HLA-DR⁺-антигенов гистосовместимости. Иммуноглобулины (Ig) А, М, G определялись на биохимическом анализаторе «Cobas Mira» (France) и методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini. Результат выражался в г/л. Общий IgE и аллергенспецифические IgE-антитела определялись диагностическими наборами Ставропольского НИИ вакцин и сывороток в иммуноферментной тест-системе. Результат выражался в кЕд. Для

изучения адгезивности нейтрофилов использовались МКАТ CD₁₈⁺-Т-лимфоцитов и CD_{11b}⁺-Т-лимфоцитов. Учет бактерицидной активности нейтрофила определялся в тесте с восстановленным нитросиним тетразолием (НСТ-тест) по модификации М.Е. Виксмана и А.Н. Маянского в спонтанном и индуцированном вариантах. В индуцированном варианте использовалась вакцина *Ser. marcescens* производства Казанского НИИЭМ. Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов проводилось в реакции с культурой *St. aureus* производства Казанского НИИЭМ. Производился подсчет фагоцитарного числа (ФЧ) по Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищеву и фагоцитарного индекса (ФИ) по Б.В. Пинегину и соавт. Экспрессию антигенов гистосовместимости второго класса на моноцитах исследовали в реакции иммунофлуоресценции по М.Г. Сачеку и соавт. Циркулирующие иммунные комплексы определяли методом ПЭГ-преципитации с полиэтиленгликолем М.В.6000 по V. Haskova.

Статистическая обработка проводилась с применением критерия Стьюдента (t) и корреляционного анализа (r).

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показателей иммунного статуса у детей с АтД в сравнении с контрольной группой выявили изменения в различных звеньях. Угнетение клеточного звена иммунитета у больных проявлялось снижением общего количества Т-лимфоцитов — CD₃⁺-лимфоцитов ($p < 0,001$), уровень CD₈⁺-лимфоцитов был снижен в 1,7 раза ($p < 0,001$), ИРИ был повышен в 2,3 раза ($p < 0,001$), натуральные киллеры были также снижены в 1,7 раза ($p < 0,001$). Показатели гуморального звена иммунитета у больных детей значительно превышали показатели здоровых детей. Так, количество CD₁₉⁺-лимфоцитов было повышено в 1,3 раза ($p < 0,001$), уровень IgG увеличен в 1,2 раза ($p < 0,001$), IgE превышал показатели здоровых в 6,2 раза ($p < 0,001$), ЦИК — в 1,2 раза ($p < 0,05$). Уровень IgA и IgM существенно не различался. Показатели неспецифических факторов защиты были следующие: CH50 был снижен в 1,3 раза ($p < 0,001$), НСТ_{сн} повышен в 1,5 раза ($p < 0,01$). У всех больных установлено повышенное содержание общего IgE, а специфический IgE почти у 3/4 больных определялся к нескольким аллергенам. Уровень общего IgE до 300 кЕ/л был установлен у 15%, более 500 кЕ/л — у 85% больных детей. Установлены специфические IgE на пищу у 59%, эпидермальные аллергены — у 13%, на микст сорных, луговых трав и пыльцу деревьев — у 16% детей, при этом у 72% больных были положительные пробы ко всем группам аллергенов.

Примечание: Значения представлены в международных единицах [МЕ (ЕУ)], в которых выражается плазменный эндотоксин.

У детей основной группы концентрация плазменного ЭТ составила (0,140±0,071) ЕУ, в контрольной группе ЭТ составил (0,0024±0,001) ЕУ ($p < 0,001$). В период ремиссии показатели плазменного ЭТ уменьшились до (0,0178±0,0138) ЕУ ($p < 0,05$), при этом уровень ЭТ превышал данные в контрольной группе ($p < 0,001$) (рис. 1, табл. 1, 2).

При тяжелом течении АтД показатели ЭТ составили (0,168±0,079) ЕУ и значительно превышали показатели при среднетяжелом течении — (0,076±0,023) ЕУ ($p < 0,05$). У детей с эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией и лихеноидной формой АтД показатели ЭТ почти не отличались — (0,123±0,118) ЕУ и (0,124±0,077) ЕУ соответственно. У детей со II степенью активности кожного процесса концентрация ЭТ была выше [(0,143±0,092) ЕУ], чем при III степени [(0,112±0,061) ЕУ].

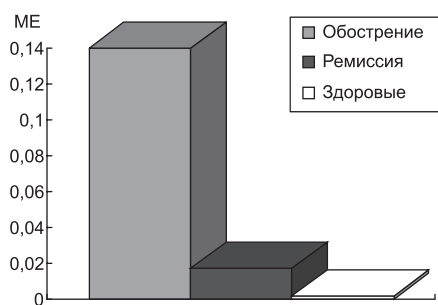


Рис. 1. Показатели плазменного эндотоксина у детей в зависимости от стадии АтД

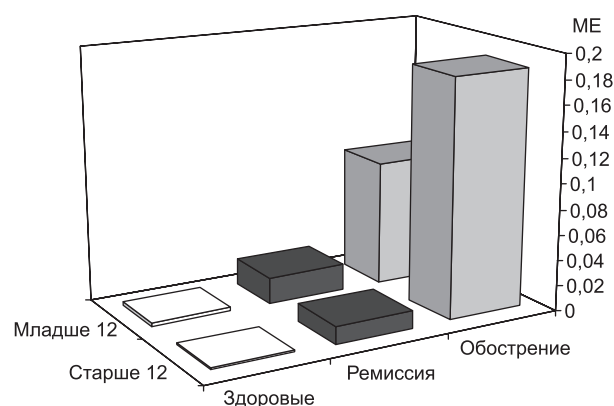


Рис. 2. Содержание плазменного эндотоксина у детей с АтД в зависимости от возраста

Т а б л и ц а 1
Показатели плазменного эндотоксина (ЕU) в зависимости от периода заболевания АтД, пола и возраста

	Период обострения (30 чел.)	Период ремиссии (30 чел.)	Контроль (30 чел.)
Все больные АтД (30 чел.)	0,140±0,071	0,0178±0,0138	0,0024±0,001
Мальчики (13 чел.)	0,120±0,138	0,0154±0,018	0,0033±0,0039
Девочки (17 чел.)	0,153±0,088	0,0201±0,0231	0,0021±0,0010
Дети 10—12 лет (15 чел.)	0,187±0,014	0,0138±0,0156	0,0022±0,0013
Дети 13—17 лет (15 чел.)	0,099±0,068	0,0210±0,0233	0,0026±0,0020

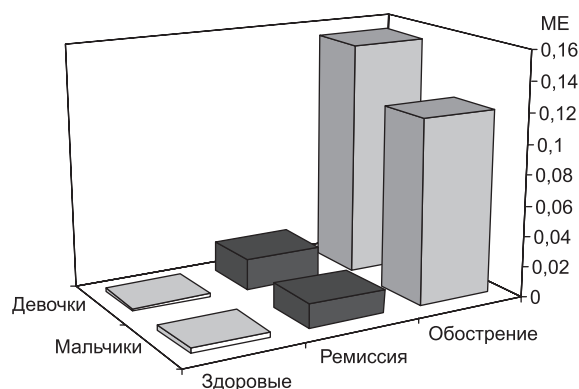


Рис. 3. Содержание плазменного эндотоксина у детей с АтД в зависимости от пола

Т а б л и ц а 2
Показатели плазменного эндотоксина (ЕU) в зависимости от тяжести течения, формы и степени активности АтД

Особенности АтД (30 чел.)	Показатели ЭТ
Тяжелое течение АтД (20 чел.)	0,168±0,079
Среднетяжелое течение АтД (10 чел.)	0,076±0,023
Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией (12 чел.)	0,123±0,118
Лихеноидная форма (18 чел.)	0,124±0,077
II степень активности кожного процесса (12 чел.)	0,143±0,092
III степень активности кожного процесса (18 чел.)	0,112±0,061

В период обострения у мальчиков содержание ЭТ было (0,120±0,138) EU, у девочек — (0,153±0,088) EU, у детей в возрасте от 10 до 12 лет — (0,187±0,014) EU, в возрасте от 13 до 17 лет составил (0,099±0,068) EU ($p<0,05$) (рис. 2, 3). В период ремиссии у мальчиков содержание ЭТ было (0,0154±0,018) EU, у девочек — (0,0201±0,0231) EU, у детей в возрасте от 10 до 12 лет — (0,0138±0,0156) EU, старше 12 лет — (0,0210±0,0233) EU. В контрольной группе у мальчиков содержание ЭТ было (0,0033±0,0039) EU, у девочек — (0,0021±0,0010) EU, у детей от 10 до 12 лет — (0,0022±0,0013) EU, старше 12 лет — (0,0026±0,0020) EU.

На рис. 2 на первом плане представлены столбики, показывающие наличие плазменного эндотоксина у детей старше 12 лет (от 13 до 17). На втором плане — столбики, показывающие содержание плазменного эндотоксина у детей младше 12 лет (от 10 до 12). Самые большие серые столбики показывают содержание плазменного эндотоксина в период обострения. Сле-

дующие по убывающей справа налево — содержание плазменного эндотоксина в период ремиссии. Самые маленькие столбики показывают содержание плазменного эндотоксина в контрольной группе.

На рис. 3 на первом плане столбики показывают наличие плазменного эндотоксина у мальчиков. На втором плане столбики показывают содержание плазменного эндотоксина у девочек. Самые большие серые столбики показывают содержание плазменного эндотоксина в период обострения. Следующие по убывающей справа налево — содержание плазменного эндотоксина в период ремиссии. Самые маленькие столбики, показывают содержание плазменного эндотоксина в контрольной группе.

В результате дальнейшего анализа были определены корреляционные связи показателей плазменного ЭТ с данными гемогаммы и иммунного статуса в динамике. Уровень статистической значимости показателей составил $p<0,05$.

Так, в период обострения были определены взаимосвязи показателей ЭТ с IgE ($r=0,56$), с количеством моноцитов ($r=0,46$), эозинофилов ($r=0,43$), CD_{56}^{+} -лимфоцитами ($r=0,39$), $HCT_{от}$ ($r=-0,39$). У мальчиков были установлены связи с количеством эозинофилов ($r=0,58$), моноцитов ($r=0,56$), IgM ($r=0,54$), IgE ($r=0,47$) и отрицательные корреляции с ЦИК ($r=-0,23$). У девочек количество связей было больше с количеством лимфоцитов ($r=0,66$), IgE ($r=0,62$), CD_{56}^{+} -лимфоцитами ($r=0,61$), IgA ($r=0,58$), с количеством моноцитов ($r=0,49$), эозинофилов ($r=0,46$), сегментоядерных лейкоцитов ($r=-0,65$). У детей в возрасте от 10 до 12 лет определялись корреляционные связи с

количеством моноцитов ($r=0,58$), CD_{56}^{+} -лимфоцитами ($r=0,50$), с количеством лимфоцитов ($r=0,48$), IgE ($r=0,41$), с количеством палочкоядерных ($r=-0,58$). У детей в возрасте от 13 до 17 лет — с IgA ($r=0,75$), IgE ($r=0,73$), с количеством эозинофилов ($r=0,64$), CD_{3}^{+} -лимфоцитами ($r=0,62$), с количеством лейкоцитов ($r=0,61$), CH_{50} ($r=0,49$), IgM ($r=0,43$), ЦИК ($r=0,43$), с НСТ_{ст}-тестом ($r=0,43$), с количеством сегментоядерных ($r=-0,49$).

В контрольной группе установлены отрицательные корреляционные связи только с НСТ_{ст}-тестом ($r=-0,51$).

В период ремиссии общие показатели ЭТ имели связи с IgE ($r=0,42$), с количеством эозинофилов ($r=0,39$), базофилов ($r=0,21$), IgG ($r=-0,44$), с количеством моноцитов ($r=-0,46$). У мальчиков установлена сильная связь с палочкоядерными ($r=0,52$), с IgE ($r=0,44$), а также отрицательные с IgM ($r=-0,58$), с количеством моноцитов ($r=-0,50$). У девочек имелись связи с IgE ($r=0,39$), IgG ($r=-0,57$), ЦИК ($r=-0,53$). У детей в возрасте от 10 до 12 лет — с CD_{19}^{+} -лимфоцитами ($r=0,45$), с количеством моноцитов ($r=-0,58$), IgG ($r=-0,52$), НСТ_{ст} ($r=-0,45$). В возрасте от 13 до 17 лет — с IgE ($r=0,41$), CD_{4}^{+} -лимфоцитами ($r=0,40$), с количеством базофилов ($r=0,39$), IgG ($r=-0,48$), с количеством моноцитов ($r=-0,41$).

Результаты и их обсуждение. Показатели иммунного статуса у детей с АтД отличались снижением CD_{3}^{+} -лимфоцитов, CD_{8}^{+} -лимфоцитов, натуральных киллеров, CH_{50} , повышением ИРИ, CD_{19}^{+} -лимфоцитов, IgE, IgG, ЦИК, НСТ_{ст}. При обострении АтД содержание плазменного ЭТ превышало контрольные показатели почти в 60 раз ($p<0,001$). В период ремиссии его показатели снизились в 8 раз ($p<0,05$), однако они не достигли данных контрольной группы ($p<0,001$). Определяемое содержание ЭТ у здоровых детей свидетельствует о наличии физиологической эндотоксинемии. У больных детей в возрасте от 10 до 12 лет показатели ЭТ были выше, чем у больных в возрасте от 13 до 17 лет, в зависимости от пола различия были недостоверными. Корреляционный анализ установил, что ЭТ имел достоверные корреляционные связи с показателями иммунного статуса и периферической крови, причем у девочек и детей старше 12 лет взаимосвязей было больше, что можно объяснить большей заболеваемостью девочек и длительным воздействием ЭТ на организм детей.

Выводы:

1. Показатели иммунного статуса у детей с АтД отличались снижением CD_{3}^{+} -лимфоцитов, CD_{8}^{+} -лимфоцитов, натуральных киллеров, CH_{50} , повышением ИРИ, CD_{19}^{+} -лимфоцитов, IgE, IgG, ЦИК, НСТ_{ст}.

2. У детей с АтД установлено наличие системной эндотоксинемии. Содержание плазменного эндотоксина в период обострения АтД превышало показатели в контрольной группе, снижалось в период ремиссии, но не достигало показателей физиологической эндотоксинемии. Содержание плазменного эндотоксина зависело от тяжести кожного процесса ($p<0,05$) и возраста детей ($p<0,05$).

3. Установленные разнонаправленные взаимосвязи плазменного эндотоксина с маркерами атопии (IgE ($r=0,56$) и эозинофилами ($r=0,43$), $p<0,05$) позволяют предположить возможное его влияние при АтД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей / И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк. — М.: Медицина, 1999. — 240 с.
2. Торопова, Н.П. Экзема и нейродермит у детей (современные представления о патогенезе, клинике, лечении и профилактике) / Н.П. Торопова, О.А. Синявская. — 3-е изд. — Свердловск, 1993. — 447 с.
3. Аниховская, И.А. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома / И.А. Аниховская, О. Н. Опарица, М.М. Яковлева [и др.] // Физиология человека. — 2006. — № 2. — С. 87—91.
4. Пермяков, Н.К. Патология органов пищеварения и системная эндотоксинемия / Н.К. Пермяков, М.Ю. Яковлев // Архив патологии. — 1989. — № 12. — С.74—79.
5. Яковлев, М.Ю. Успехи теоретической медицины. Роль системной эндотоксинемии в физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев. — 1995. — С.10—11.
6. Morrison, D.C. Endotoxin and disease mechanisms / D.C. Morrison, J.L. Ryan // Ann. Rev. Med. — 1987. — Vol. 38. — P.417—432.
7. Leung, D.Y. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigen and bacteria / D.Y. Leung // J. Am. Acad. Dermatol. — 2001. — Vol. 45. — S.6—13.
8. Olson, N.C. Biochemical, physiological and clinical aspects of endotoxaemia / N.C. Olson // Mol. Aspects Med. — 1988. — Vol. 10, № 6. — P.511—629.
9. Yakovlev, M.Yu. Endotoxin theory of human physiology and pathology: systemic endotoxinemia, endotoxin aggression and endotoxin insufficiency / M.Yu. Yakovlev // J. Endotoxin research. — 2000. — Vol. 6, № 2. — P.120.

© Р.В. Юнусов, С.З. Габитов, В.М. Чесновский, 2010

УДК 616.33/.34-002.44-085.243:547.588.3

ТОНАРОЛ В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

РУСТЕМ ВАЛЕНТИНОВИЧ ЮНУСОВ, канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»

САЛАВАТ ЗАРИФОВИЧ ГАБИТОВ, канд. мед. наук, доц. кафедры терапии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»

ВИКТОР МИХАЙЛОВИЧ ЧЕСНОВСКИЙ, врач отделения гастроэнтерологии МСЧ ПО «Нижнекамскнефтехим»

Реферат. Исследование препарата *тонарол* (отечественный антиоксидант) в лечении 30 больных язвенной болезнью 12-перстной кишки и желудка показало ускорение процесса заживления язвенного дефекта, уменьшение обсемененности *Helicobacter pylori* и улучшение клинического состояния больных.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хеликобактер пилори, тонарол.