

- ЭРПХГ в диагностическом алгоритме заболеваний панкреатобилиарной системы // Анн. хирургич. гепатологии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С.55-56.
6. Луцевич Э.В., Мешков В.М., Семенов М.В. и др. Эндохирургические вмешательства у больных холедохолитиазом // Анн. хирургич. гепатологии. – 2006. – Т. 3, № 3. – С.81.
7. Мумладзе Р.Б., Чеченин Г.М., Эминов М.З. и др. // Анн. хирургии. – 2004. – № 4. – С.41-45.
8. Токин А.Н., Чистяков А.А., Никитин В.А. и др. Холедохолиз. Диагностика и лечение: матер. 4-го Моск. межд. конгр. по эндоскопич. хирургии. – М., 2006. – С.319-320.
9. Ханевич М.Д., Грабовый А.М. // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. – № 3. – С.57-61.
10. Hishaw D.B. Acute Obstructive Suppurative Cholangitis // Surg. Clin. N. Amer. – 1997. – Vol. 53, № 5. – P.1089-1095.
11. Kinoshita H., Hirohashi K., Igawa S., et al. Cholangitis // World J. Surg. – 1999. – Vol. 8, № 6. – P.963.

Адрес для переписки:

© ГУЦОЛ Л.О., ВАСИЛЬЕВА Л.С., ЧЕТВЕРИКОВА Т.Д., МЕДВЕДЕВА С.А., НЕПОМНЯЩИХ С.Ф., ГУЗОВСКАЯ Е.В., СЕРЕБРЕННИКОВ С.Н. – 2008

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ ПРИ ФЕНИЛГИДРАЗИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ВВЕДЕНИЕМ АРАБИНОГАЛАКТАНА

Л.О. Гуцол, Л.С. Васильева, Т.Д. Четверикова, С.А. Медведева, С.Ф. Непомнящих, Е.В. Гузовская,
С.Н. Серебренникова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский, кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии, зав. — д.б.н., проф. Л.С. Васильева)

Резюме. В эксперименте на беспородных белых крысах-самцах показано, что введение природного полисахарида арабиногалактана одновременно с фенилгидразином усугубляет повреждение печени, введение в пик фенилгидразиновой анемии — снижает интенсивность альтеративных процессов.

Ключевые слова: арабиногалактан, фенилгидразин, печень.

CORRECTION OF THE LIVER METABOLISM DISTURBANCES IN PHENYLHYDRAZIN INTOXICATION BY INTRODUCTION OF ARABINO GALACTAN

L.O. Gutzol, L.S. Vasilyeva, T.D. Chetverikova, S.A. Medvedeva, S.F. Nepomnyatshih, E.V. Gusovskaja,
S.N. Serebrennikova
(Irkutsk State Medical University)

It is shown in experiment with not purebred white male rats that introduction of natural polysacharid arabinogalactan simultaneously with phenylhydrosine aggravates damage of a liver and introduction at peak of phenylhydrosin-induced anemia reduces intensity of alterative processes.

Key words: arabinogalactan, phenylhydrosin, liver.

В производстве фармакологических средств, пестицидов, красителей и ракетного топлива широко применяются высокорекреационные гидразины [7]. Гидразины легко проникают в организм и оказывают повреждающее действие, с преимущественным поражением центральной нервной системы, печени и крови. Один из представителей этой группы — фенилгидразин (ФГ). Токсикокинетика и тканевое распределение ФГ изучены недостаточно. Известно, что, попадая в ткани, ФГ реагирует с гемом и окисляется до фенилдиазена или фенилдиазина с накоплением супероксида, перекиси водорода и свободнорадикальных продуктов [7,8,10,11]. В связи с этим антиоксидативная терапия является достаточно обоснованным принципом коррекции подобного рода интоксикаций.

Токсическое действие ФГ проявляется внутрисосудистым гемолизом [7,8,10,11]. Наиболее часто для моделирования гемолитической анемии применяется внутримышечное двукратное введение ФГ лабораторным животным. При такой схеме введения ФГ макси-

мальный гемолиз эритроцитов, т.е. пик анемии, развивается к пятым суткам после начала введения экзотоксиканта [2].

Среди природных соединений, обладающих антиоксидантной активностью, внимание исследователей привлекает класс высокомолекулярных полисахаридов, к которым относится арабиногалактан (АГ) [3,5,6,8,9]. АГ встречается в чистом виде и в форме гликопротеидов во многих растениях и, в частности, в деревьях нашего региона, и обладает рядом уникальных свойств, что делает его привлекательным для биологического мониторинга.

Целью исследования явилось изучение влияния арабиногалактана, полученного из лиственницы сибирской, на динамику повреждения ткани печени при экспериментальной интоксикации ФГ.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 126 белых беспородных крысах-самцах, массой 160–180 г. Содержание, питание, уход и выведение из эксперимента соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных

животных», утвержденных приказом № 755 от 12.08.77. В соответствии с поставленными задачами все животные были разделены на 4 группы. Первую группу составили интактные животные, с которыми не производилось никаких манипуляций. У животных 2-4 групп моделировалось острое отравление ФГ, после чего крысам 2-ой группы инъецировался физиологический раствор; крысам 3-4 групп вводился АГ, выделенный из лиственницы сибирской в Иркутском институте органической химии: 3 – АГ вводили двукратно, одновременно с инъекциями ФГ; 4 – однократно, после наступления пика анемии.

Интоксикация воспроизводилась внутримышечным введением 1% раствора солянокислого ФГ по 30 мг/кг в течение двух дней в одно и то же время суток [2]. На 5 сутки после введения токсиканта развивается пик анемии (максимальное количество гемолизированных эритроцитов). Коррекция нарушений, вызванных интоксикациями, осуществлялась с помощью АГ, который инъецировался в виде раствора внутримышечно в дозе 200 мг/кг.

В пик анемии и через 15 суток после него по методу Г.Г. Автандилова в паренхиме печени определяли объемную долю очагов повреждения клеток, подсчитывали процентное количество дистрофически измененных клеток (с белковой, жировой, гидропической и баллонной дистрофией), измеряли размер гепатоцитов [1]. Количество гликогена оценивали в баллах по четырехбалльной шкале, затем высчитывали гистохимический индекс (ГХИ) по общепринятой формуле. Для оценки активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у подопытных животных в гомогенате печени определяли содержание вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) по методу М.С. Гончаренко [4] и выражали в мМоль в 1 л гомогената печени. Полученные данные обрабатывали статистически стандартными параметрическими методами с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что отравление фенилгидразином провоцирует активацию ПОЛ с накоплением в печени МДА и в первые сутки после пика анемии в 1,5 раза превышающих концентрацию таковых у интактных крыс ($p < 0,05$, табл. 1). К концу эксперимента содержание МДА нормализуется. Во все сроки наблюдения формируется значительное повреждение печени, проявляющееся развитием гидропической дистрофии, некробиоза и, в меньшей степени, некроза, объемная доля которых в динамике эксперимента изменяется от 38% до 56 % паренхимы (табл. 1). При этом среди дистрофических изменений гепатоцитов преобладает гидропическая дистрофия. Набухшие гепатоциты сдавливают синусоидные капилляры и это ведет к нарушению трофики клеток, что подтверждается высокой обратной корреляцией числа крупных клеток с объемом капиллярного русла ($r = -0,84$, $p < 0,05$) и положительной — с количеством клеток в состоянии гидропической дистрофии ($r = 0,93$, $p < 0,05$). Количество гликогена в печени изменяется одновременно с количеством неповрежденных клеток ($r = 0,97$, $p < 0,05$). Восстановление структуры печени к 15 суткам наблюдения не происходит, несмотря на сохранение гликогенметаболизирующей функции клеток.

При одновременном введении АГ с ФГ концентрация МДА в печени во все сроки наблюдения превышала норму в 2,2 раза ($p < 0,05$, табл. 1). В первые сутки после пика анемии объемная доля поврежденной ткани печени по сравнению с таковой у крыс, которым не вводился АГ, увеличена в 1,3 раз ($p < 0,05$) и составляет 73% органа (табл. 1). Клетки с гидропической дистрофией появляются в большем количестве. Пропорционально увеличению количества гепатоцитов с гидропической дистрофией уменьшается объемная доля капиллярно-

го русла печени ($r = -0,89$, $p < 0,05$), а, следовательно, нарушается микроциркуляция, в свою очередь, усугубляя дистрофию гепатоцитов. Под действием повышенной концентрации ФГ в данных условиях опыта выявляется отрицательная корреляция ГХИ гликогена с количеством неповрежденных клеток ($r = -0,63$, $p < 0,05$) и положительная корреляция с объемной долей очагов повреждения паренхимы ($r = 0,86$, $p < 0,05$), что указывает на быстрый распад клеток и нарушение их способности к утилизации гликогена. Созревание и рост новообразованных гепатоцитов при одновременном введении АГ с ФГ происходит медленнее, чем у животных, не получавших АГ, что подтверждается отрицательной корреляцией между количеством мелких и крупных гепатоцитов ($r = -0,67$, $p < 0,05$). К 15 суткам наблюдения доля повреждения печени остается значительной и почти не отличается от таковой у крыс, которым АГ не вводился.

При введении АГ в пик анемии концентрация вторичных продуктов ПОЛ в печеночной ткани в первые сутки после пика анемии возвращается к нормальным величинам, а к концу наблюдения еще снижается более чем в 2 раза ($p < 0,05$, табл. 1). Доля поврежденной ткани печени в первые сутки после пика анемии снижается незначительно, а к 15 суткам уменьшается в 2,3 раза по сравнению с крысами, которым АГ не вводился ($p < 0,05$, табл. 1). Изменения объемной доли внутридолькового сосудистого русла происходят по тем же закономерностям, как и у крыс, не получавших АГ: чем больше внутриклеточный отек, тем меньше просвет синусоидных капилляров ($r = -0,61$, $p < 0,05$). Выявляется высокая прямая корреляция между ГХИ гликогена и количеством неповрежденных клеток ($r = 0,89$, $p < 0,05$). Созревание и рост новообразованных гепатоцитов стимулируются, и корреляция между количеством мелких и крупных гепатоцитов становится положительной ($r = 0,64$, $p < 0,05$), что свидетельствует об активном размножении клеток и наращивании их массы.

На основе анализа полученных результатов нами составлена гипотетическая схема патогенеза повреждения печени при интоксикации ФГ и механизмов коррекции патологического процесса арабиногалактаном.

Ключевым звеном патогенеза ФГ-интоксикации является инициация комплексом гем+ФГ образования свободных радикалов кислорода, запускающих и поддерживающих реакции ПОЛ и универсальные механизмы повреждения клеток. Вторым патогенетическим звеном является неизбежно возникающий дефицит АТФ и метаболические нарушения в клетках, усиливающие вышеуказанный ключевой механизм повреждения. Третьим патогенетическим звеном, пролонгирующим повреждение, является длительное нарушение внутриорганного кровотока и, соответственно, трофики гепатоцитов. Перечисленные механизмы патогенного действия ФГ взаимосвязаны и замыкают «порочный круг», что приводит к продолжительной альтерации паренхимы печени.

АГ способен разрывать «порочный круг», воздействуя на эти механизмы патогенеза при ФГ-интоксикации, по-видимому, следующими путями. Во-первых, АГ может выступать «ловушкой» свободных радикалов кислорода и первичных продуктов ПОЛ и прерывать реакции липопероксидации, составляющие ключевое звено патогенеза повреждения печени. Во-вторых, АГ,

имея большое количество свободных гидроксильных групп во втором положении галактозных колец, может иметь способность адсорбировать ФГ, препятствуя его соединению с гемом цитохромов, а также разрушению эритроцитов и, таким образом, тормозит второе и тре-

на клетки печени при его введении в пик анемии или позже. Это объясняется тем, что при ФГ-интоксикации в первую очередь разрушаются эритроциты, тогда как печень, не являясь органом-мишенью, повреждается постепенно, по мере развития дефицита АТФ и нару-

Таблица 1

Концентрация малонового диальдегида и соотношение тканевых структур в печени у крыс при отравлении фенилгидразином и введении арабиногалактана

	Показатели	интактные	1 сутки	15 суток
Введение ФГ	МДА мМоль/л	3,34±0,60	5,23±0,23**	2,24±0,10
	V доля синусоидных капилляров, %	17,10±0,96	9,52±0,66**	8,26±0,50**
	V доля некробиоза и некроза, %	0,81±0,26	36,44±2,35**	43,41±2,63**
	нормальные клетки, %	99,2±0,25	60,16±2,64**	43,97±4,76**
	гидропическая дистрофия, %	0	1,78±0,44**	12,42±2,86**
	ГХИ гликогена	1,70±0,10	1,50±0,01	1,00±0,10**
	мелкие (новообразованные) клетки, ≤13,5 мкм, %	18,00±1,20	23,80±2,90	21,48±1,50
	крупные клетки, ≥18 мкм, %	18,00±0,70	25,20±2,60**	29,60±3,10**
Введение АГ одновременно с ФГ	МДА мМоль/л	3,34±0,60	7,30±0,40**/*	7,30±0,80**/*
	V доля синусоидных капилляров, %	17,10±0,96	6,55±0,54**/*	10,5±1,8**
	V доля некробиоза и некроза, %	0,81±0,26	45,10±2,17**/*	34,36±3,63**
	нормальные клетки, %	99,20±0,25	26,66±3,95**/*	54,47±5,98**
	гидропическая дистрофия, %	0	28,06±1,72**/*	10,98±0,62**
	ГХИ гликогена	1,70±0,10	0,90±0,0**/*	1,00±0,20**
	мелкие (новообразованные) клетки, ≤13,5 мкм, %	18,00±1,20	18,11±2,20	22,13±2,90
	крупные клетки, ≥18 мкм, %	18,00±0,70	38,24±1,60**/*	30,21±0,90**
Введение АГ в пик анемии	МДА мМоль/л	3,34±0,60	3,2±0,14*	1,32±0,09**/*
	V доля синусоидных капилляров, %	17,10±0,96	9,98±0,80**	11,36±0,71**/*
	V доля некробиоза и некроза, %	0,81±0,26	31,91±2,78**	22,22±3,34**/*
	нормальные клетки, %	99,20±0,25	61,95±3,80**	73,89±3,26**/*
	гидропическая дистрофия, %	0	4,62±1,72**	1,69±0,62**/*
	ГХИ гликогена	1,70±0,10	1,30±0,10**	1,30±0,10**
	мелкие (новообразованные) клетки, ≤13,5 мкм, %	1,801,20	24,60±2,90	18,20±2,40
	крупные клетки, ≥18 мкм, %	18,00±0,70	22,98±4,20	24,16±2,30**

Примечание: ** – статистически значимое отличие показателей при отравлении ФГ и при введении АГ на фоне отравления ФГ от аналогичных значений у интактных крыс; * – статистически значимое отличие показателей при введении АГ на фоне отравления ФГ от аналогичных значений у крыс при интоксикации фенилгидразином.

ть звенья патогенеза, предотвращая возникновение дефицита АТФ и улучшая метаболизм клеток.

Вследствие реализации перечисленных эффектов, АГ разрывает «порочный круг», ослабляет деструктивные процессы в печени и сокращает их продолжительность.

Таким образом, восстановительные процессы в условиях введения АГ протекают более полноценно. Следует подчеркнуть, что АГ оказывает защитное действие

на кровоснабжения гепатоцитов. В случае введения полисахарида одновременно с ФГ указанные в схеме механизмы действия АГ, наоборот, усугубляют повреждение печени, превращая ее в главный орган-мишень. Это обусловлено высоким родством АГ к асиалогликопротеиновым рецепторам гепатоцитов [8] и предположительной способностью АГ адсорбировать ФГ, что обеспечивает быструю доставку в печень попавшего в организм ФГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидов эритроцитов на систему эритрона при экспериментальной анемии // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 8. – С. 132-133.
3. Борисов И.М., Широкова Е.Н., Мударисова Р.Х. и др. О механизме перекисного окисления арабиногалактана в водной среде // Доклады РАН. – 2002. – Т. 383, № 6. – С. 774-777.
4. Гончаренко М.С., Лапытова А.М. Определение содержания ТБК-активных веществ (МДА) в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 60-61.
5. Дубровина В.И., Медведева С.А., Витязева С.А. и др. Структура и иммуномодулирующее действие арабиногалактана лиственницы сибирской и его металлопроизводных. – Иркутск, 2007. – 145 с.
6. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Багинская А.И., Минеева М.Ф. К оценке фармакологических свойств арабиногалактана // Человек и лекарство: Тез. докл. 3 Росс. нац. конгр. – М., 1996. – С. 27.
7. Портяная Н.И., Соколовский В.В., Осипенко Б.Г. и др. Биохимия гидразинов / Под ред. Н.И. Портяной, Г.Г. Юшкова. – Ангарск: Изд-во государственной технической академии, 2005. – 92 с.
8. Goldberg B., Stern A. The generation of O₂ – by the interaction of the hemolytic agent, phenylhydrazine, with hemoglobin // J. Biol. Chem. – 1975. – Vol. 250, № 6. – P. 2401-2403.

9. Groman E.V., Enriquez P.M., Jung C., Jozephson L. Arabinogalactan for hepatic drug delivery // Bioconj Chem. — 1994. — Vol. 5, № 6. — P.547-556.
10. Hirzel S. Phenylhydrazine. Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA). GDCh Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance // Wissen-

- schaftliche Verlagsgesellschaft. — Stuttgart, 1995. — Report No. 120; ISBN 3 — 7776 — 0691 — X.
11. Jone H.G., Werringloer J., Prough R.A., Estabrook R.W. The reactions of phenylhydrazine with microsomal cytochrome P-450. Catalysis of heme modification // J. Biol. Chem. — 1982. — Vol. 257, № 8. — P.4404-4411.

Адрес для переписки:

664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет,
Гуцол Людмила Олеговна — ассистент кафедры патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, к.б.н.

© ОСИПОК Н.В., ГОРЯЕВ Ю.А. — 2008

ВЛИЯНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

Н.В. Осипок, Ю.А. Горяев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. На основании обследования 103 больных с достоверным диагнозом анкилозирующего спондилоартрита и поражением легких описывается качество жизни больных.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, одышка, качество жизни.

FREQUENCY AND DEGREE OF RESPIRATORY INSUFFICIENCY IN THE PATIENTS WITH ANKILOSING SPONDYLARTHROSITIS

N.V. Osipok, Ju. A. Goryaev
(Irkutsk State Medical University)

On the basis of inspection of 103 patients with specified ankylosing spondylarthritis, frequency, a degree of respiratory insufficiency, the reason of its occurrence, the developed diseases of respiratory system in patients are described.
Key words: ankylosing spondylarthritis, dyspnea, quality of life.

Качество жизни (КЖ) — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [1,5,7,8]. Понятие КЖ всегда связано со здоровьем. В этой связи КЖ является одним из ключевых понятий современной медицины, в том числе ревматологии и пульмонологии, позволяющих дать глубокий многоплановый анализ важных составляющих здоровья человека в соответствии с критериями ВОЗ [World Health Organization, 1980], т.е. физиологических, психологических и социальных проблем больного человека.

Хронический и прогрессирующий характер поражения суставов и позвоночника приводит к низкому качеству жизни больных анкилозирующим спондилоартритом (АС). По данным В.В. Бадокина [2] низкое качество жизни объясняется выраженной скованностью, наблюдающейся при этом заболевании у 90% больных, болью (83%), повышенной утомляемостью (62%), плохим сном (54%), тревогой за будущее (50%) и побочными явлениями проводимой медикаментозной терапии (41%). Рано и в большом проценте случаев наступает и стойкая потеря трудоспособности. По данным ряда авторов, от 34 до 81% больных являются частично или полностью нетрудоспособными [2,3,4,9,10,15]. Снижение, а затем и потеря не только возможности трудиться, но и выполнять обычные повседневные действия ставят сложные проблемы перед самим больным АС, его семьей и обществом в целом [6,11].

Системные проявления при АС наблюдаются в 10-15% случаев в виде поражения глаз (ириты, увеиты, иридоциклиты), кардиальной патологии (аортиты), почеч-

ных синдромов (амилоидоз, нефрит), поражения нервной системы (компрессия, подвывих атланта, симптом «конского хвоста», вторичный радикулит) [8,12-14,16]. Специфичным поражением легких у отдельных больных АС считается развитие апикального фиброза легких [6,8]. Нужно отметить, что данных литературы о поражении легких при АС практически нет.

Вопрос о КЖ больных АС изучается, он недавно стал подниматься. Мы не нашли в отечественной и зарубежной литературе исследований по КЖ больных АС с поражениями других органов и систем.

Цель работы: оценить влияние поражений легких на качество жизни больных АС.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ревматологического центра г. Иркутска. Обследовано 103 больных, среди них преобладали лица мужского пола (мужчин — 77 (74,8%), женщин — 26 (25,2%)). Возраст больных колебался от 17 до 83-х лет, и в среднем составил 40,6±4,8 лет. Давность заболевания составила от 1 до 30 лет. Всем больным диагноз АС был установлен в различное время и подтвержден в ходе длительного наблюдения. Диагноз верифицировался с помощью модифицированных Нью-Йоркских критериев (Van de Linder, et al., 1993). В обязательный минимум рентгенологических исследований входили рентгенография sacroileальных сочленений и позвоночника. Из лабораторных методов использовались ОАК, С-РБ для определения активности заболевания.

Для выявления признаков поражения легких использовалось исследование функции внешнего дыхания на спирографе SuperSpiro (фирмы Шиллер, Швейцария, 2001), пикфлоуметрия, шкала одышки Medical Research Council (MRC) и тест с 6-минутной ходьбой (6МШТ). Лабораторно-инструментальная диагностика поражений легких при АС включала рентгенографию органов грудной клетки, при необходимости компьютерную томографию легких, ЭКГ, ЭхоКГ, ОАК, определение КЩС крови.