

35. Priming of Naive T Cells Inside Tumors Leads to Eradication of Established Tumors / P. Yu, Y. Lee, W. Chin [et al.] // Nat. Immunol. — 2004. — Vol. 5. — P. 141–149.
36. **Raulet D. H.** Self-tolerance of Natural Killer Cells / D. H. Raulet, R. E. Vance // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 520–531.
37. Reciprocal Developmental Pathways for the Generation of Pathogenic Effector TH17 and Regulatory T-cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao [et al.] // Nature. — 2006. — Vol. 441. — P. 235–238.
38. **Schmielau J.** Suppressed T-cells Receptor Zeta Chain Expression and Cytokine Production in Pancreatic Cancer Patients / J. Schmielau, M. A. Nalesnik, O. J. Finn // Clin. Cancer Res. — 2001. — Vol. 7. — P. 933–939.
39. **Shevach E. M.** CD4+, CD25+ suppressor T-cells: More Questions than Answers / E. M. Shevach // Nat. Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 2. — P. 389–400.
40. The Regulatory Role of Valpha14 NKT-cells in Innate and Acquired Immune Response / M. Taniguchi, M. Harada, S. Kojo [et al.] // Annu. Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 21. — P. 483–513.
41. Thirteen-year, Long-term Efficacy of Interferon-alpha and Interleukin-2 — Based Home Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma / J. Atzpodien, R. Hoffmann, M. Franzke [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 7–8.
42. **Zou W.** Regulatory T-cells, Tumor Immunity and Immunotherapy / W. Zou // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 295–307.

Поступила 06.05.09.

УДК 617-089:616.61

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**П. А. Власов, А. В. Суслов, В. А. Шибитов,
С. П. Тимошкин, М. А. Логинов**

Изучены основные механизмы энтеральной недостаточности на модели острого перитонита. Показано, что одним из триггерных механизмов этой патологии является мембранодестабилизирующий эффект вследствие перекисного окисления липидов. Установлен положительный эффект антиоксидантной терапии в коррекции энтеральной недостаточности, особенно при комбинированном применении антиоксидантов (парэнтеральный и энтеральный путь).

Важнейшим патогенетическим звеном острого перитонита является синдром энтеральной недостаточности. В настоящее время именно ему отводится ведущая роль в насыщении организма токсическими веществами (эндотоксинами), являющимися основными индукторами развития более грозных синдромов — системного воспалительного ответа, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности [3; 4].

Одним из значимых патологических процессов в развитии эндогенной интоксика-

ции при энтеральной недостаточности является транслокация микроорганизмов из просвета кишечника в свободную брюшную полость через кишечную стенку, что в последующем определяет возникновение других не менее грозных осложнений, в частности перитонита. При этом организм дополнительно насыщается продуктами метаболизма непрерывно размножающейся микрофлоры [1]. По научным данным последних лет, важнейшим фактором в поддержании и прогрессировании интоксикационного синдрома вы-

© Власов П. А., Суслов А. В., Шибитов В. А.,
Тимошкин С. П., Логинов М. А., 2013

ступают мембранодеструктивные явления вследствие интенсификации процессов свободнорадикального окисления липидов, повышения фосфолипазной активности и снижения антиоксидантного потенциала организма. Безусловно, прогрессирующая эндогенная интоксикация оказывает патологическое воздействие не только на органы-мишени, но и на орган поражения — кишечник, что усугубляет в нем функционально-метаболические нарушения, приводя к формированию «порочного круга» [2].

Многогранность патологического процесса определяет сложность в выборе адекватной фармакокоррекции энтеральной недостаточности. Несмотря на разработку новых схем терапии, результаты лечения этой грозной патологии не всегда можно назвать удовлетворительными. Повысить его эффективность возможно при акцентировании вектора лечения на коррекцию мембранодеструктивных явлений, чему до сих пор уделяется недостаточное внимание [2; 3].

Цель работы — определить эффективность препаратов антиоксидантного и антигипоксанта типа действия в профилактике энтеральной недостаточности при остром перитоните при различных путях их введения.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач проведены хронические опыты на беспородных половозрелых собаках средней массой 12,7 кг. Модель острого перитонита создавали по способу профессора А. П. Власова (1991). В контрольной и опытных экспериментальных группах ана-

лизировали активность спячного процесса в брюшной полости, транскапиллярный обмен и трофику ткани тонкой кишки, показатели процессов перекисного окисления липидов, активность фосфолипазы A_2 и антиоксидантных ферментов на фоне традиционной терапии и при различных путях введения исследованных препаратов (этоксидола, мексидола, реамберина, ремаксоло) (внутривенный, путем лаважа кишечника, комбинированный).

Результаты и их обсуждение. Экспериментально установлено, что при использовании выбранной модели перитонита через сутки при лапаротомии регистрировался разлитой серозно-фибринозный или гнойно-фибринозный перитонит. Выявлено, что при традиционной терапии острого перитонита происходило нарушение микроциркуляции и трофики тонкой кишки. Отмечалось увеличение содержания капиллярного фильтрата на 60,9–210,2 % ($p < 0,05$). Потеря белка в течение всего эксперимента превышала норму на 81,3–341,3 % ($p < 0,05$). Исследование редокс-потенциала тонкой кишки и брюшины выявило увеличение данных показателей на 20,1–114,2 % ($p < 0,05$). Кровенаполнение ткани тонкой кишки в условиях острого перитонита превышало норму на 37,7–75,8 % ($p < 0,05$). Было выявлено достоверное снижение парциального давления кислорода и коэффициента его диффузии.

На фоне острого перитонита в стенке тонкой кишки происходила активизация процессов перекисного окисления липидов (рис. 1).

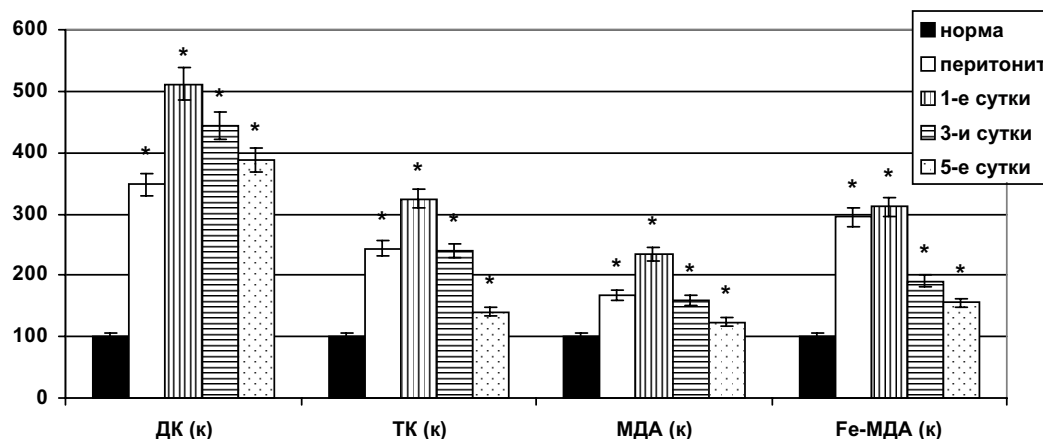


Рис. 1. Показатели перекисного окисления липидов ткани кишечника при остром перитоните (к — данные контрольной группы исследований; * — изменения показателей, достоверные по отношению к нормальному уровню, $p < 0,05$), %

Активность фосфолипазы A_2 в ткани органа была повышена на 59,2–110,4 % ($p < 0,05$). Выявлено угнетение системы антиоксидантной защиты (снижение активности супероксиддисмутазы на 25,1–51,7 % ($p < 0,05$)).

При развитии острого перитонита регистрировались значительные изменения липидного состава биомембран тканевых структур стенки тонкой кишки в виде количественных и качественных липидных модификаций, наиболее показательными из которых были увеличение удельного веса свободных жирных кислот и лизофосфолипидов при снижении фракции суммарных фосфолипидов.

Установлено, что ежедневное введение препаратов, особенно комбинированным путем, позволило значительно снизить признаки энтеральной недостаточности, улучшить обменные процессы, трофику тонкой кишки.

На фоне комбинированного лечения выявлено снижение капиллярного фильтрата на 31,3–45,1 % ($p < 0,05$) относительно контрольных данных. Показатель потери белка в ткани кишки уменьшался по сравнению с контролем на 30,4–48,3 % ($p < 0,05$). Кровенаполнение ткани тонкой кишки снижалось относительно контрольных данных на 20,6–34,1 % ($p < 0,05$), регистрировалось повышение редокс-потенциала тонкой кишки и брюшины на 15,1–42,8 % ($p < 0,05$). Выявлено достоверное увеличение парциального давления кислорода на 22,1–56,2 % ($p < 0,05$) и коэффициента диффузии кислорода на 42,1–266,8 % ($p < 0,05$).

При использовании комбинированного введения менее выражено протекал процесс перекисного окисления липидов (рис. 2), отмечено снижение активности фосфолипазы A_2 в ткани кишечника ниже контроля на 41,7–58,2 % ($p < 0,05$).

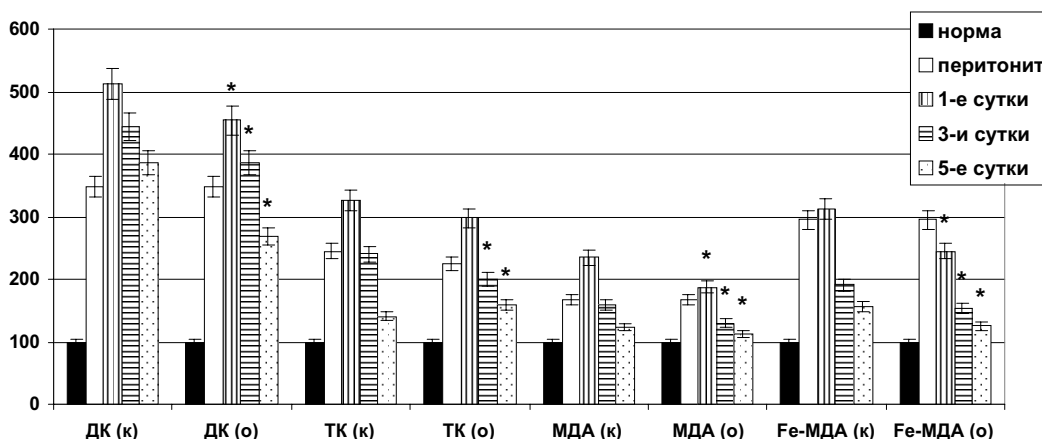


Рис. 2. Показатели перекисного окисления липидов ткани кишечника на фоне комбинированного применения препаратов (к — данные контрольной группы; о — данные опытной группы; * — изменения показателей, достоверные по отношению к контрольному уровню, $p < 0,05$), %

Происходило восстановление системы антиоксидантной защиты, что проявлялось повышением активности супероксиддисмутазы относительно контрольных данных на 40,3–88,2 % ($p < 0,05$).

При комбинированном применении препаратов в терапии острого перитонита выявлен более выраженный липидрегулирующий эффект. Так, содержание эфиров холестерина в тканевых структурах кишечной стенки по сравнению с контролем было выше на первые и третьи сутки терапии соответственно на 16,8 и 12,1 % ($p < 0,05$); на пятые сут-

ки показатель моноацилглицеролов был ниже на 9,7 % ($p < 0,05$). Уровень диацилглицеролов на первые и третьи сутки терапии был достоверно ниже контрольных цифр на 17,1 и 33,9 % ($p < 0,05$). Содержание свободных жирных кислот было ниже показателей в контрольной группе на первые, третьи и пятые сутки на 14,9; 29,5 и 27,6 % ($p < 0,05$) соответственно. Количество лизофосфолипидов на фоне комбинированной терапии на первые, третьи и пятые сутки опыта в ткани кишечника было достоверно ниже показателей в контрольной группе на 14,4;

25,6 и 35,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Содержание фосфатидилэтаноламина на третьи и пятые сутки опыта было ниже контроля на 16,0 и 22,7 % ($p < 0,05$).

Количество фосфатидилсерина на первые и пятые сутки эксперимента было выше контрольного уровня на 18,8 и 22,8 % ($p < 0,05$), фосфатидилинозита на третьи и пятые сутки — на 95,2 и 59,1 % ($p < 0,05$). Содержание фосфатидилхолина на первые, третьи и пятые сутки терапии было выше контрольных значений на 15,4; 15,4 и 12,4 % ($p < 0,05$) соответственно.

Следует отметить, что применение препаратов внутривенно или только путем интестинального лаважа также показало эффективность в коррекции энтеральной недоста-

точности при остром перитоните, но положительный эффект каждого из этих способов был менее выражен, чем при комбинированной терапии.

Выводы. Оптимальным методом коррекции энтеральной недостаточности при остром перитоните является комбинированное введение антиоксидантов и антигипоксантов. Положительный эффект проявляется уже в 1-е сутки после начала терапии. В развитии положительного эффекта важную роль играют снижение фосфолипазной активности, нормализация процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты ткани тонкой кишки, коррекция микроциркуляции, трофики тканей и улучшение энергетических процессов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Рус. мед. журн. — 1999. — № 5/7. — С. 6.
2. Григорьева Т. И. Фармакодинамическая оценка препаратов метаболического типа действия при энтеральной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. И. Григорьева. — Купавна, 2008. — 18 с.
3. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. В. Тарасова [и др.]. — М. : Наука, 2008. — 374 с.
4. Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность / А. В. Фролькис. — Л. : Наука, 1989. — 207 с.

Поступила 07.12.2012.