

головного мозга, проведенном на 3-и сутки жизни, были выявлены кисты сосудистых сплетений (в 12% в 3-й группе и в 17,9% в 4-й группе), можно утверждать, что повреждение произошло в период внутриутробного развития, в конце II – начале III триместра беременности.

У доношенных детей кровоизлияния бывают редко ввиду зрелости мозговой ткани. Однако в нашем исследовании у тяжелых детей были выявлены субэпендимальное кровоизлияние и кровоизлияние в сосудистые сплетения боковых желудочков, что говорит о тяжести поражения, причиной которого были гипоксия и инфекция.

Оценивая сосудистый тонус, мы обратили внимание на то, что в 3-й группе преобладало его усиление в виде вазоспазма, а в 4-й группе в 40% случаев отмечалась дилатация.

Еще одним органом, который очень часто вовлекается в патологический процесс при ВУИ у новорожденных, является печень. Это связано с физиологической незрелостью печени у новорожденных, обусловленной становлением ее функциональных систем, оказывающих влияние на метаболизм, клиренс потенциально токсических экзогенных и эндогенных соединений при различных заболеваниях. У новорожденных реакция печени на различные воздействия, в том числе инфекционные, универсальна. Одним из компонентов этой реакции часто является пролиферация гигантских клеток, отражающая повышенную способность к регенерации. Так, гепатомегалию при антенатальном инфицировании рассматривают как реакцию ретикуло-эндотелиальной системы – интерстициальный гепатит. В нашем исследовании внутриутробно гепатомегалия определялась у 5 (17,8%) плодов 4-й группы и у 2 (8%) плодов 3-й группы. У новорожденных увеличение размеров печени было зарегистрировано в основном в 3-й и 4-й клинических группах. Гипербилирубинемия диагностирована у 3 (10%) детей 2-й клинической группы, у 8 (32%) детей в 3-й группе, а в 4-й клинической группе гипербилирубинемия зарегистрирована у 16 (57,1%) детей, была длительной, максимальные цифры непрямого билирубина достигали 346 ммоль/л.

Таким образом, только комплексное обследование плода и новорожденного позволяет установить диагноз ВУИ, что будет способствовать оптимизации тактики ведения перинатального периода и улучшит качество оказания медицинской помощи. Принимая во внимание частое вовлечение в патологический процесс ЦНС при перинатальных инфекциях, можно утверждать, что

своевременные комплексные клиничко-диагностические и лечебные мероприятия помогут улучшить качество жизни детей в более старших возрастных группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н. Н. Показатели смертности и рождаемости в РФ // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 5–8.
2. Володин Н. Н., Чернышов В. Н., Дегтярев Д. Н. Неонатология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: издательский центр «Академия». – 2005. – 448 с.
3. Горин Р. В., Ксендзов Л. И., Шин А. П. Роль внутриутробных инфекций в развитии осложнений гестационного периода и перинатальных потерь // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Красноярск, 2000. – С. 21–22.
4. Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Корнева Н. Ю., Чебуркин А. В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // Лечащий врач. Октябрь 2005. – № 8. – С. 54–62.
5. Кан Н. Е., Орджоникидзе Н. В. Современные представления о внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 3–5.
6. Корнева М. Ю., Коровина Н. А., Заплатникова А. Л. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 2. – С. 48–52.
7. Кулаков В. И., Орджоникидзе Н. В., Тютюнник В. Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. – М., 2004. – 494 с.
8. Макаров О. В., Бахарева И. В., Таранец А. Н. Современные представления о внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 10–13.
9. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. Издание 2. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2002. – 100 с.
10. Сидорова И. С., Макаров И. О., Матвиенко Н. А. Состояние фетоплацентарной системы при высоком риске внутриутробного инфицирования плода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 5–8.
11. Стецюк О. У., Андреева И. В. Проблема внутриутробных инфекций в акушерско-гинекологической практике // Фарматека. – 2006. – № 14 (129). – С. 3–18.
12. Фофанова И. Ю. Некоторые вопросы патогенеза внутриутробных инфекций // Лечащий врач. – 2004. – № 10. – С. 29–33.
13. Царегородцев А. Д., Рюмина И. И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 4–7.
14. Daffos F. Arch. Pediatr. – 1999. – № 2. – P. 409–410.

Поступила 17.08.2008

**А. П. ВЛАСОВ, К. А. ДРОЖЖИНА, Т. И. ГРИГОРЬЕВА,
О. В. ЛОГИНОВА, И. В. МЕРКУШКИНА, Н. Ю. ЛЕЩАНКИНА, Э. И. НАЧКИНА**

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭТОКСИДОЛА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

*Кафедра факультетской хирургии ГОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева»,
г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: grita@hotmail.ru*

В экспериментальном исследовании на собаках изучали фармакологические эффекты нового производного 3-оксипиридина этоксида при эндотоксикозе. Показано, что применение препарата способствует коррекции функционально-метаболического состояния легких, что определяет снижение выраженности эндотоксикоза. В основе данных эффектов этоксида лежит его выраженное липидмодифицирующее и мембранопротекторное действие.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, легкие, этоксидол, липидный метаболизм.

THE PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF ETOXYDOLIS UNDER ENDOGENOUS INTOXICATION

Department of faculty surgery, Mordovian State University, Saransk, Russia

The pharmacological effects of new 3-oxypyridine derivation etoxydolis were studied in experimental researches. The medication application was shown to contribute correction of lung's function and metabolism status. The established changes are determining decrease of endogenous intoxication. It is base for expressed lipidmodification and membrane stabilizer effect is basic.

Key words: endogenous intoxication, lung, etoxydolis, lipid metabolism.

Введение

Одним из важнейших факторов, инициирующих развитие полиорганной недостаточности при различных хирургических заболеваниях, является синдром эндогенной интоксикации. Известно, что легкие выступают главной мишенью эндотоксинов и факторов тканевого повреждения, являясь биологическим фильтром для всей крови, оттекающей от органов по большому кругу кровообращения, которые могут испытывать на себе прямое воздействие повреждающих агентов, инициируя выброс в кровоток биологически активных веществ, продуктов извращенного метаболизма, обломков клеточных структур и т. д. [4, 6]. В настоящее время в патогенезе эндогенной интоксикации ведущая роль отводится мембрано-деструктивным процессам [3, 5]. Одними из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран являются свободнорадикальные процессы липопереокисления (ПОЛ) и активизация активности фосфолипидных систем [2]. Отсюда очевидным становится, что фармакокоррекция эндотоксикоза и его осложнений возможна путем модификации метаболических процессов в фосфолипидной матрице биомембран клеток, которая может быть осуществлена через управление интенсивности процессов, регулирующих обмен липидов, в том числе и ПОЛ. Указанное явилось основанием для изучения при эндотоксикозе фармакологических эффектов нового производного 3-оксипиридина этоксида, обладающего антиоксидантным действием.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены хронические эксперименты на взрослых беспородных собаках ($n=26$), которым моделировали острый панкреатит по способу В. М. Буянова с соавт. [1]. Животным под общим обезболиванием (тиопентал натрия 0,04 г/кг массы) производили верхнюю срединную лапаротомию, пунктировали желчный пузырь с последующим лигированием места пункции. Желчь вводили в паренхиму поджелудочной железы в пяти точках. В контрольные сроки (1, 3, 5 суток) животным производили релапаротомию, биопсию легких, осуществляли забор крови. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия (внутривенные введения 5%-ного раствора глюкозы и 0,89%-ного раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). В опытной группе животным дополнительно ежедневно внутривенно вводился 5%-ный раствор этоксида (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин-гидроксипутан-диоат) из расчета 10 мг/кг.

Липиды из ткани легких и плазмы крови экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракцио-

нировали методом тонкослойной хроматографии на силикогелевых пластинах. Определяли содержание свободного и индуцированного малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, активность фосфолипазы A2 и супероксиддисмутазы (СОД). Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по гидрофильным (молекулам средней массы, ТБК-активным продуктам) и гидрофобным (резерв связывающей способности альбумина, индекс токсичности плазмы по альбумину) продуктам. Исследован жидкостный обмен в легких.

Результаты исследования

Экспериментально установлена адекватность выбранной модели: развитие острого воспаления поджелудочной железы сопровождалось формированием выраженного синдрома эндогенной интоксикации, что было зарегистрировано в виде существенного увеличения гидрофильного и гидрофобного его компонентов. Так, эффективная концентрация альбумина (ЭКА) в динамике заболевания снижалась на 15,12–27,02% ($p<0,05$), резерв связывания альбумина (РСА) падал на 25,14–41,12% ($p<0,05$), индекс токсичности плазмы (ИТ) повышался на 87,34–217,32% ($p<0,05$), содержание молекул средней массы (МСМ) увеличивалось на 28,16–47,14% ($p<0,05$), уровень ТБК-активных продуктов повышался на 43,17–126,10% ($p<0,05$). Следует отметить значительное увеличение ферментативной активности плазмы крови: активность альфа-амилазы возрастала на 48,25–84,13% ($p<0,05$), фосфолипазы A2 – на 685,12–947,14% ($p<0,05$), общая протеолитическая активность плазмы крови увеличивалась на 39,14–59,62% ($p<0,05$).

Формирование выраженного интоксикационного синдрома сопровождалось развитием функционально-метаболических расстройств со стороны легких. При исследовании жидкостного обмена в легких был выявлен некоторый рост объема внесосудистой жидкости в органе за счет увеличения как внутриклеточной, так и интерстициальной жидкости. Интерстициальный отек легких закономерно ухудшает процесс газообмена с внешней средой и, соответственно, усугубляет нарушение метаболизма клеток, составляющих альвеолярный барьер, в том числе и альвеолоцитов второго типа, что способствует формированию условий, нарушающих биосинтез сурфактанта, что было зарегистрировано в виде снижения поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва.

Установлено, что нарушение дыхательной функции легких отразилось на газовом составе крови и состоянии ее буферных систем. Так, сумма буферных оснований (ВВ), показатели истинного (АВ) и стандартного бикарбоната (SB) снижались, дефицит оснований превосходил (BE) норму на 89,47–98,89% ($p<0,05$). Парциальное

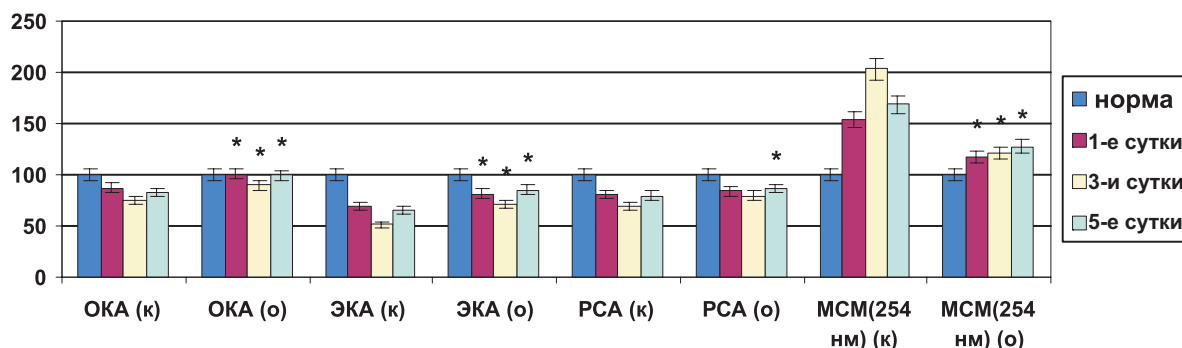


Рис. 1. Некоторые показатели эндогенной интоксикации при остром панкреатите на фоне применения этоксида (* – достоверность отличия показателей по отношению к контролю $p < 0,05$; к – данные контрольной группы исследований; о – данные опытной группы исследований)

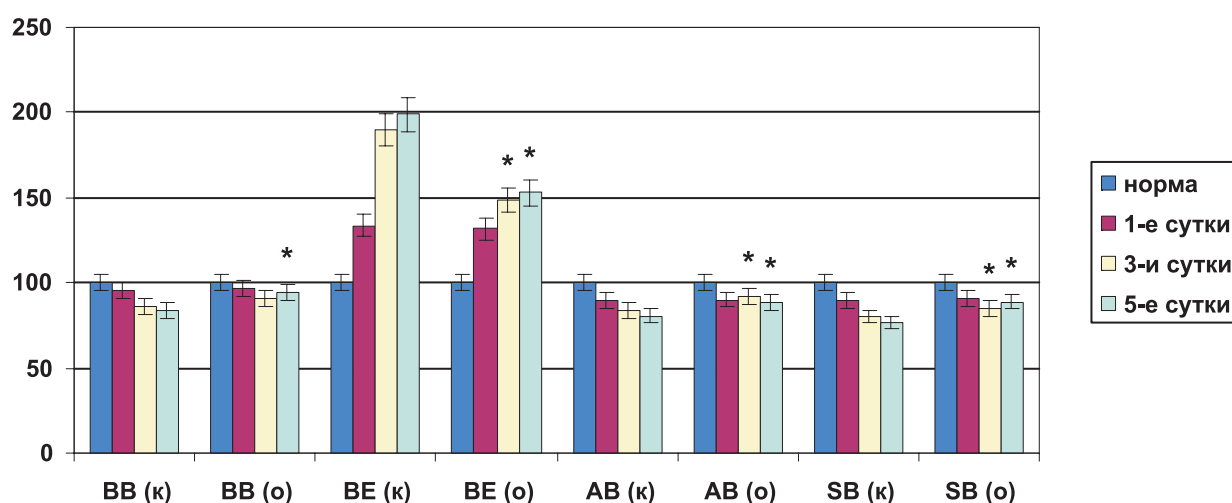


Рис. 2. Некоторые показатели кислотно-основного состояния плазмы крови при эндотоксикозе на фоне терапии этоксидом

давление углекислого газа возрастало относительно нормы на 15,61–35,22% ($p < 0,05$), парциальное давление кислорода в артериальной и венозной крови снижалось на 10,83–14,26 и 10,95–17,55% ($p < 0,05$) соответственно.

Нарушение функционального состояния легких на фоне эндогенной интоксикации было тесно сопряжено с выраженными качественными и количественными изменениями липидного состава в тканевых структурах органа. Нами установлено, что количество суммарных фосфолипидов в органе существенно снижалось в первые трое суток. При оценке состава нейтральных липидов выявлены наибольшие изменения со стороны свободных жирных кислот (СЖК). Их уровень возрастал на 59,13–75,17% ($p < 0,05$). Содержание моно- и триацилглицеролов, эфиров холестерина (ЭХЛ) уменьшалось, уровень диацилглицеролов (ДАГ) и холестерина – повышался. Существенные изменения выявлены в составе фосфолипидов: наиболее значимые отклонения были со стороны лизофосфолипидов (ЛФЛ), их уровень повышался в 7,9–15,3 раза ($p < 0,05$), содержание основных мембранных липидов, таких как фосфатидилхолин, фосфотидилсерин, фосфатидилинозит,

в динамике заболевания снижалось, уровень фосфатидилэтаноламина (ФЭА) – повышался.

Выявлено, что нарушение липидного гомеостаза легочной ткани сопровождалось интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, снижением антиоксидантного ферментативного потенциала, повышением активности фосфолипазы A_2 . Так, содержание первичных продуктов и вторичных продуктов ПОЛ повышалось на 19,13–57,19% ($p < 0,05$), активность супероксиддисмутазы падала на 11,29–43,15% ($p < 0,05$), а фосфолипазы A_2 – повышалась в 2,5–3,4 раза ($p < 0,05$).

Изучение фармакодинамических эффектов этоксида при эндотоксикозе выявило высокий детоксикационный эффект данного вида терапии (рис. 1).

Уже с первых суток его применения наблюдалось уменьшение выраженности эндогенной интоксикации, что проявлялось снижением молекул средней массы, индекса токсичности и возрастанием эффективной концентрации и резерва связывания альбумина.

Важно отметить, что регистрировалось положительное влияние этоксида на жидкостный обмен в легких, функционально-композиционное состояние сурфактанта, начиная проявляться с третьих суток терапии, а к

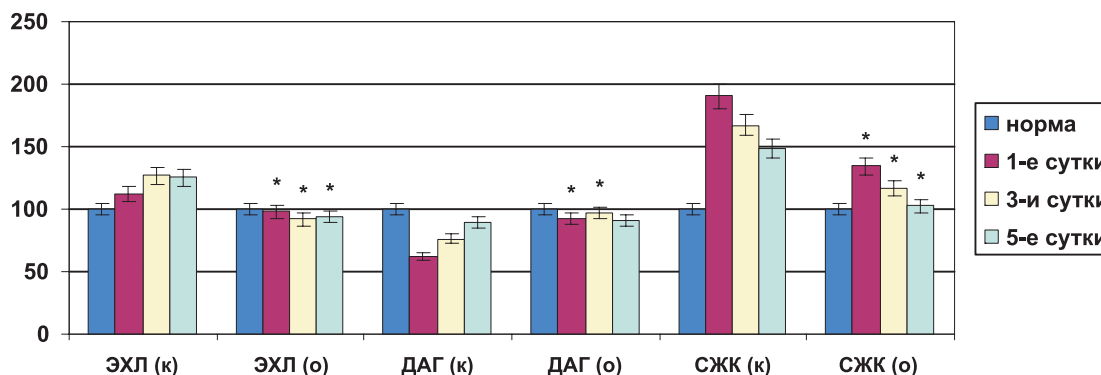


Рис. 3. Содержание некоторых липидов в ткани легких при эндотоксикозе на фоне применения этоксида

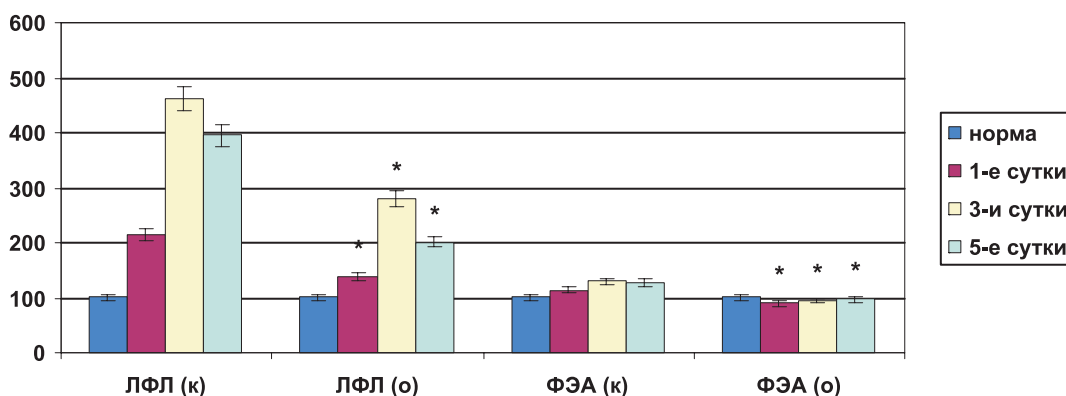


Рис. 4. Показатели лизофосфолипидов и фосфатидилэтаноламина ткани легких при эндотоксикозе на фоне применения этоксида

пятым – достигая существенной выраженности. Положительная динамика показателей функционального состояния сурфактанта и жидкостного обмена в легких на фоне применения препарата была тесно сопряжена с коррекцией нарушений кислотно-основного состояния и газового состава крови (рис. 2).

Особо следует отметить, что при использовании терапии этоксидолом восстановление функционального состояния легких коррелировало с коррекцией нарушений липидного обмена легочной ткани (рис. 3, 4).

Выявлено по отношению к контрольным данным существенное повышение содержания моно- и триацилглицеролов, эфиров холестерина и суммарных фосфолипидов – на 19,42–139,71% соответственно, причем в спектре последних было зафиксировано значительное снижение фракции лизоформ – на 27,23–69,91% ($p < 0,05$), а количество фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита повышалось на 24,39–115,32% ($p < 0,05$). Уровень свободных жирных кислот снижался по отношению к контролю на 25,36–42,28% ($p < 0,05$).

Восстановление липидного спектра тканевых структур легкого было тесно сопряжено со снижением интенсивности липоперекисления и ферментативной активности. На фоне применения апробируемого препарата отмечалось уменьшение интенсивности процессов свободнорадикального окисления, что проявилось падением содержания ТБК-активных продуктов на 20,39–31,87% ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 была меньше контроля на 31,14–48,22%

($p < 0,05$), а супероксиддисмутазы – увеличивалась на 19,41–48,32% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Применение этоксида при эндотоксикозе показало высокое терапевтическое действие препарата, выявив его основные положительные фармакодинамические эффекты. Использование этоксида показало существенную детоксикационную способность препарата, патогенетической основой которого явилось его мембранопротекторное действие. Следует отметить и значимость выраженного органотропного эффекта этоксида относительно легких, определяемого в быстрой эффективной коррекции их функционально-метаболического статуса, который также реализовался за счет повышения толерантности фосфолипидного бислоя мембран тканевых структур к действию повреждающего фактора. Особое внимание необходимо уделить высокому липидмодифицирующему действию препарата, которое выступает основой его мембранопротекторного действия за счет способности угнетать интенсивность липоперекисления и активность фосфолипазы A_2 . Данный факт находит свое подтверждение и в достоверной корреляционной зависимости восстановления функционального состояния легких от коррекции показателей липидного метаболизма клеточных структур органа ($r = 0,673–0,962$). Таким образом, мембранопротекторная липидрегулирующая активность препарата лежит в основе предупреждения синдрома острого поражения легких при эндотоксикозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянов В. М., Ступин И. В., Егиев В. Н. и др. Моделирование острого панкреатита // Клиническая хирургия. – 1989. – № 11. – С. 24–26.
2. Власов А. П., Трофимов В. А., Тарасова Т. В. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите. – Саранск: тип. «Крас. Окт.». – 2004. – 316 с.
3. Дячук И. А., Бенедикт В. В. Интенсивность перекисного окисления липидов в стенке тонкой кишки при перитоните и ее коррекция // Хирургия. – 1994. – № 3. – С. 22–24.

4. Кассиль В. Л., Золотокрылина Е. С. Острый респираторный дистресс-синдром. – М.: Медицина. – 2003. – 223 с.
5. Михайлович В. А., Марусанов В. Е., Бичун А. Б., Доманская И. А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации // Анестезиология и реаниматология. – 1993. – № 5. – С. 66–69.
6. Kallet R.H. Evidence-Based Management of Acute Lung Injury and acute respiratory distress syndrome // Respiratory Care. – 2004. – V. 49. – P. 793–809.

Поступила 26.12.2008

М. Г. ВОДОЛАЖСКАЯ¹, Г. И. ВОДОЛАЖСКИЙ¹, М. Д. НАЙМАНОВА¹, И. М. РОСЛЫЙ²

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ЧЕЛОВЕКА ПО ЭЭГ К ОРДИНАРНЫМ ГЕОФИЗИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ

¹Лаборатория биомедицины Ставропольского государственного университета,
г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1,

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора,
г. Москва, ул. Новогиреевская, 3. E-mail: biomed@stavs.ru

Церебральные процессы обладают тонкой физиологической метеочувствительностью. Это проявляется в нормальных условиях в виде реактивности к ординарным геофизическим факторам: режиму ветра, температуре, атмосферному давлению и относительной влажности воздуха. Биометеорологические свойства ритмов ЭЭГ человека независимо от возраста усиливаются по мере их учащения в ряду «дельта – тета – альфа – бета». Чем меньше фоновая выраженность нейродинамического процесса, тем острее его метеочувствительность до определенного предела. Недостающий компонент одного нейродинамического процесса восполняется функциональной составляющей другого. Это формирует разнонаправленность реакции на изменения окружающей среды и расширяет арсенал приспособительных возможностей целостного организма.

Ключевые слова: церебральная метеочувствительность, электроэнцефалограмма, геофизический фактор, биотропность.

M. G. VODOLAZHSKAYA¹, G. I. VODOLAZHISKY¹, M. D. NAIMANOVA¹, I. M. ROSLY²

CEREBRAL HUMAN REACTIVITY IN EEG TO THE MAIN GEOPHYSICAL FACTORS

¹Stavropol State University, Stavropol, Pushkin st., № 1,

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Novogireevskaya st., № 3a. E-mail: biomed@stavs.ru

Cerebral processes have thin physiological meteosensitivity. It can be found in the ordinary conditions in the form of reactivity to the ordinary geophysical factors; i.e. wind regime, temperature, atmosphere pressure and relative air humidity. Biometeorological properties of EEG rhythms of a person increase in the course of their increasing in frequency in the run “delta – theta – alpha – beta”, in spite (independences) of the age. The less background expressiveness of neurodynamic process, the more its meteosensitivity till the certain limit. The lack of the component of the neurodynamic process is filled up by the functional component of another one. This process forms multi-directive of the reactions on the changes of media and widens the number of adaptive possibilities of the whole organism.

Key words: cerebral meteosensitive, electroencephalogram, geophysical factor, biotropic.

Обычная неэкстремальная геофизическая обстановка (погода), выступая в роли постоянно действующего, но в то же время динамического фактора, формирует нормальные биологические свойства организма, регулярно оттачивает его приспособительные возможности. Не только соматическая сфера, но и поведение живых существ реагирует на каждодневное изменение скорости и направления ветра, температуры, атмосферного давления, относительной влажности воздуха. При этом реактивность к ординарным геофизическим факторам обостряется по мере филогенетического усложнения функции в пределах вида: у крыс (*Rattus norvegicus*) метеочувствительность поведения растет в ряду «инстинкты → простые условные рефлексы (УР) → сложные УР». У человека же (*Homo*

sapiens) метеочувствительность резко уступает крысиной, что выясняется при стандартизации критериев [1, 2]. В связи с этим, естественно, возникает вопрос о существовании и особенностях биометеорологических свойств головного мозга человека, управляющего любыми поведенческими формами, причем речь идет не о традиционной метеопатии (как биометеорологической крайности). Слабо изучена нормальная, физиологическая церебральная реактивность человека к ординарным геофизическим факторам, которая субъективно не дает о себе знать. Априори этот феномен, среди прочего, может лежать в основе функциональных взаимоотношений человека со средой обитания и придавать данной системе («человек – среда») относительную замкнутость [3].