

2. Использование в качестве лечения низкоинтенсивного лазерного излучения благоприятно влияет на состояние мембран гепатоцитов и выработку свободнорадикального окисления, что может быть связано с реактивацией антиоксидантных ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой// Вопросы медицинской химии.-1987.-№ 1.-с.118-122
2. Дубинина Е.Е., Коновалов П.В., Ковругина С.В. и др. Состояние анти - и прооксидантной систем крови у пожилых больных с психическими расстройствами//Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Тр. научн. конф.- СПб., 1998 - С.476-480
3. Кокаровцева М.Г., Киселева И.И. Хлорэтанол - один из токсичных метаболитов 1,2 дихлорэтана//Фармакология и токсикология.- 1978. Т. 41, № 1.-с. 118-120.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия.- Минск, 1976.- 310с.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы//Лабораторное дело.- 1988.-№ 1.-с. 16-18.
6. Лабораторные методы исследования в клинике/Справочник под ред. В.В. Меньшикова: 1987. 176 с.
7. Морозов В.И. Участие активных форм кислорода в регуляторных процессах//Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Тр. научн. конф. - СПб. 1998. С. 398-401.
8. Скворцов В.В. Перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты при внутривенном лазерном облучении крови у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: Дисс. ... канд. мед. наук.- Волгоград, 1988.
9. Сорокин А.В., Ефремов О.М. Механизмы повышения белков острой фазы в крови при воспалении//Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- 1988.-№ 5.-с. 41-44.
10. Чичук Т.В., Стражкевич И.А., Клебанов Г.И. Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения//Вестник РАМН.- 1999.-№ 2.-с. 27-32.

УДК 617.54-001-08-059:615.37

© Д.А. Еникеев, А.В. Чижиков, С.А. Еникеева, Л.Т. Идрисова, 2009

Д.А. Еникеев, А.В. Чижиков, С.А. Еникеева, Л.Т. Идрисова

СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИММУНИЗАЦИИ СТОЛБНЯЧНЫМ АНАТОКСИНОМ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ МИОКАРДА СОБАК В ПОСТГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Башкирский государственный медицинский университет.

Цель исследования: выяснение наиболее общих закономерностей лечебного действия профилактической иммунизации АС в эксперименте при терминальных состояниях, вызванных кровопотерей, улучшение результатов реанимации экспериментальных животных, перенесших геморрагический шок.

Проведены эксперименты по моделированию клинической смерти от острой кровопотери и длительного геморрагического шока на 45 беспородных половозрелых собаках. Выявлено, что в постреанимационном периоде при иммунизации АС восстановление системного кровообращения идет по благоприятному пути за счет увеличения ударного объема левого желудочка в сравнении с контрольной группой животных. Это обусловлено стимулирующим влиянием иммунизации АС на симпатический отдел вегетативной нервной системы. Отмечено улучшение восстановления неврологического статуса и кровообращения головного мозга, что снижает постреанимационную летальность с 30 до 18,18% на модели клинической смерти и с 33 до 20% на модели длительного геморрагического шока.

Ключевые слова: иммунизация, клиническая смерть, геморрагический шок, столбнячный анатоксин, собаки

D.A. Enikeev, A.V. Chizhikov, D.A. Enikeev, L.T. Idrisova

STIMULATING ACTION BY TETANUS ANTITOXIN VACCINATION ON RESTORATION OF THE MYOCARDIUM IN THE POSTHEMORRHAGE PERIOD

The purpose of the research: determining common laws of medical effects of experimental preventive vaccination by tetanus antitoxin on terminal conditions caused by acute hemorrhage, improvement of reanimation results of the experimental animals that suffered hemorrhagic shock.

The experiments on 45 dogs to model clinical death from acute hemorrhage and long-term hemorrhage shock have been carried out. It has been shown that in post hemorrhage period in dogs vaccinated by tetanus antitoxin, the restoration of the cardiac output is successful due to an increase in the left ventricle stroke volume as compared with the control group of animals. This is due to the stimulating effect of tetanus antitoxin vaccination on sympathetic autonomic nervous system. The improvement of restoration of the neurologic status and hemocirculation of the brain is marked. Postresuscitation mortality rate is reduced from 30 % to 18,18 % in the model of clinical death from acute hemorrhage, and from 33 % to 20 % in case of long-term hemorrhagic shock.

Key words: vaccination, clinical death, hemorrhagic shock, tetanus antitoxin, dogs

Проблема геморрагического шока остается актуальной для современной медицинской науки и практического здравоохранения [1,3]. Массивная потеря крови – важнейшая причина летальности при хирургических операциях, заболеваниях, травмах [11]. Изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, присутствующие в клинике постреанимационного периода, влекут за собой каскады последовательно развивающихся патологических процессов, обуславливающих патогенез постреанимационной болезни [9]. В проведенных ранее на кафедре патофизиологии БГМУ экспериментальных исследованиях отмечено улучшение течения постреанимационного периода при иммунизации столбнячным анатоксином (АС), однако патогенетические механизмы и точки приложения этого влияния установлены не были [6,7,8].

Целью настоящего исследования служило выяснение наиболее общих закономерностей лечебного действия профилактической иммунизации АС в эксперименте при терминальных состояниях, вызванных кровопотерей, оптимизация подходов к реанимации экспериментальных животных перенесших геморрагический шок.

Методы и методы

Объектом исследования явились 45 беспородных половозрелых собак, разделенных на 5 групп: иммунизированные АС, перенесшие клиническую смерть от острой кровопотери (11 собак); контрольные животные, перенесшие клиническую смерть (10 собак); иммунизированные АС собаки, перенесшие длительный геморрагический шок по Уиггерсу (10 собак); контрольные животные, перенесшие длительный геморрагический шок (9 собак) и контроль иммунизации (выведенные из эксперимента после перенесенной иммунизации животные) – 5 собак. Эффективность иммунизации оценивали в реакции РПГА. В эксперимент отбирали животных внешне здоровых, прошедших в условиях вивария карантин в течение 10-15 дней. Опыты проводили в осенне-зимний период с учетом приказа МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г. о соблюдении принципов гуманного обращения с животными согласно приложению №3 к «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также с требованиями приказа № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г. В качестве модели умирания была использована острая одномоментная кровопотеря, оживление проводилось по методике Неговского В.А. Клиническая смерть длилась 3 – 4,5 мин., в зависимости от агонального периода. Применялась модель 2-часового геморрагического шока по Уиггерсу со стабилизацией артериального давления на уровне 40 - 50 мм рт. ст. путем дробного кровопускания и вено - артериальной инфузии [9]. Затем проводилась реинфузия с внутриартериальным и внутривенным введением аутокрови. В течение 35-ти

суток постгеморрагического периода изучался неврологический статус с использованием модифицированных таблиц [9] по Гурвичу А.М. Проводился мониторинг с регистрацией электроэнцефалографии (ЭЭГ), электрокардиографии (ЭКГ), реоэнцефалографии (РЕГ) и тетраполярной реографии (ТРГ), термодилуции по методу Фика с использованием катетера Свана-Ганца, введенного в легочную артерию по Сельдингеру, проводилась кардиоинтервалография [2]. Проведено морфологическое исследование экспериментального материала. Применялась окраска гематоксилином и эозином для выявления общих структурных изменений в ткани мозга и сердца, окраска по Нисслю для морфометрии головного мозга и по Селье для изучения ранних ишемических изменений в миокарде. Проведено электронно-микроскопическое исследование состояния клеток головного и спинного мозга, миокарда. Полученные результаты обработаны статистически [4].

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных выявлено, что у иммунизированных АС животных в сравнении с контрольными для наступления клинической смерти необходим более высокий относительный объем кровопотери, большая длительность умирания, угасания сердечной деятельности. Быстрее происходит восстановление сердечной деятельности, дыхания, роговичных рефлексов во время реанимации. Общая летальность у иммунизированных собак составила 18,18%, у контрольных 30%.

При анализе характера гемодинамического портрета в постреанимационном периоде у иммунизированных АС собак следует отметить определяемый методом вариационной пульсометрии высокий уровень активации симпатического отдела автономной нервной системы (рис. 1) по данным индекса напряжения (ИН), обеспечивающий плавное его изменение в ходе восстановления, предотвращая срыв процессов адаптации у иммунизированных животных [2]. При этом, изменения производных показателей кардиоинтервалограммы, в том числе вегетативного показателя ритма (ВРП) и индекса вегетативного равновесия (ИВР) соответствуют динамике показателей индекса напряжения, иллюстрируя ту же картину состояния автономной нервной системы. Благодаря чему в ходе постреанимационного периода отмечается благоприятный характер восстановления показателей гемодинамики [1,9], сердечный выброс (СВ) увеличивается за счет прироста ударного объема (УО), не отмечается генерализованной вазоконстрикции (рис. 2). В позднем постреанимационном периоде у иммунизированных АС собак сохраняется рост сердечного выброса и ударного объема крови относительно исходных величин, более выраженный, по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

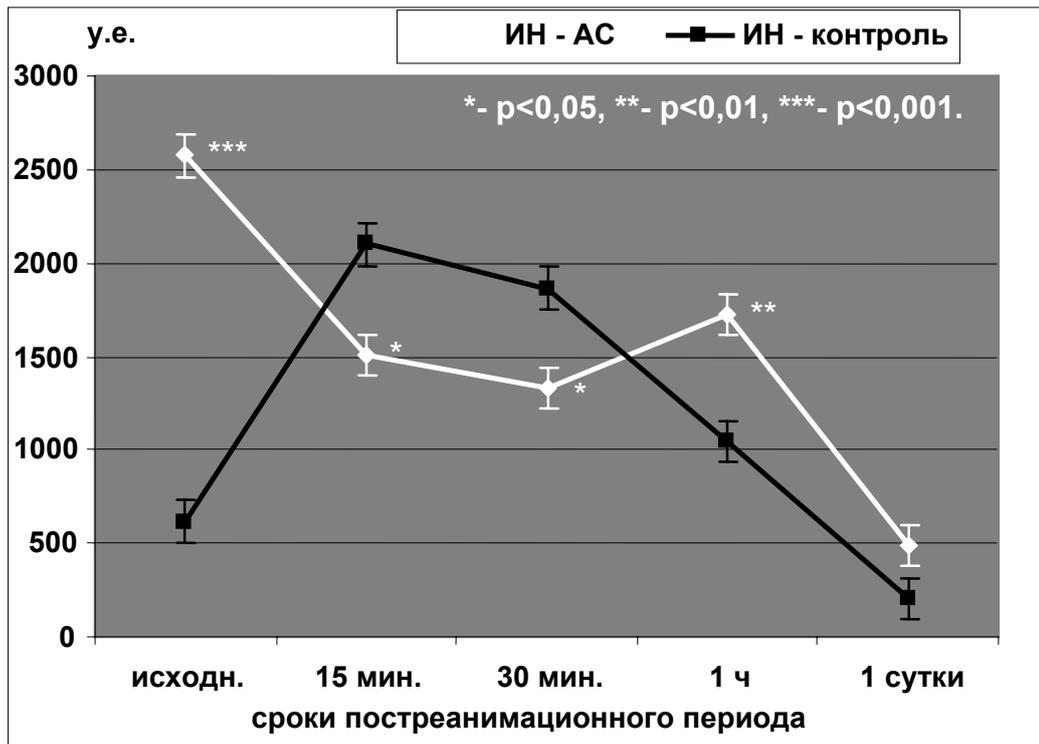


Рис. 1. Динамика индекса напряжения в раннем постреанимационном периоде у иммунизированных АС и контрольных животных

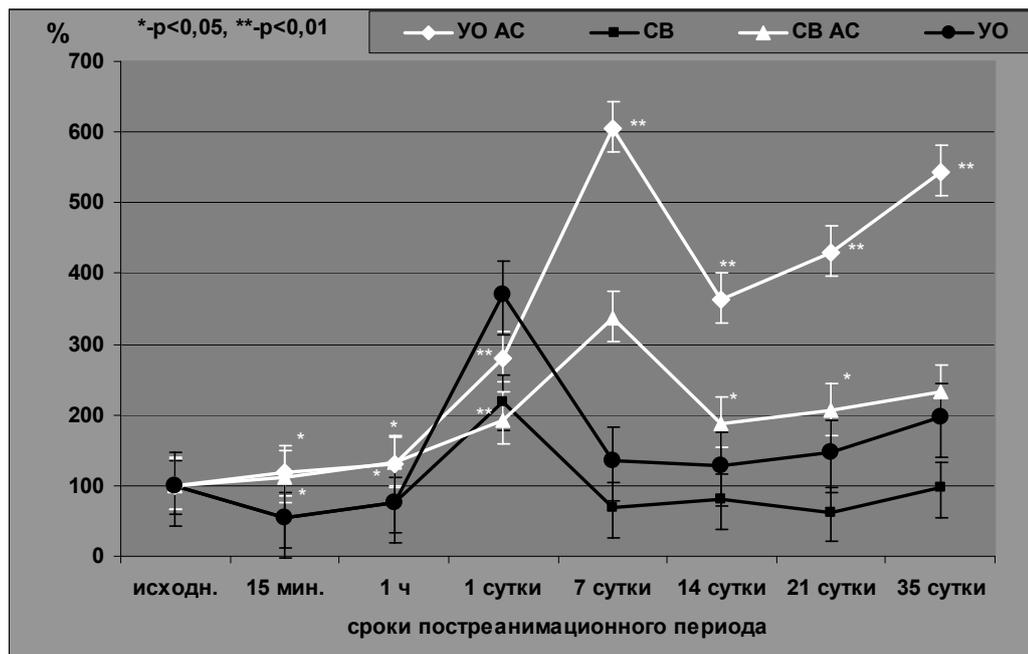


Рис. 2. Изменения сердечного выброса и ударного объема крови в динамике постреанимационного периода у иммунизированных АС и контрольных животных

При электронно-микроскопическом исследовании тканей головного и спинного мозга в контрольной группе отмечены более значительные изменения в структуре нервных волокон, нежели в группе животных иммунизированных АС. В отдельных миелиновых волокнах выявляются разволокнение, миелиновые тельца внутри осевых цилиндров. При изучении неврологического статуса отмечается улучшение восстановления у иммунизированных АС собак, средний балл у них к 35-м суткам после реанимации составляет $2,7 \pm 0,6$ ($p < 0,01$) против $9,1 \pm 0,8$ в контрольной группе.

При морфологическом исследовании миокарда у иммунизированных собак отмечено практически полное восстановление его структуры в динамике постреанимационного периода, электронная микроскопия выявляет признаки активации энергетических процессов, интенсивное деление митохондрий, гипертрофию их крист [10]. У контрольных животных отмечаются очаговая фрагментация мышечных волокон и вакуолизация митохондрий.

В ходе восстановления организма экспериментальных животных после перенесенного длительного геморрагического шока отмечены досто-

верно больший объем шоковой кровопотери и достоверное увеличение времени до стабилизации АД у иммунизированных АС собак, что отражает большую их стресс-устойчивость в сравнении с контрольной группой. Соответственно, летальность у иммунизированных АС животных составляет 20% в сравнении с 33% в контроле.

Имунизированные АС животные также имеют исходно более высокий уровень симпатических регуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему, что проявляется в достоверно более высоких значениях индекса напряжения, вегетативного показателя ритма, индекса вегетативного равновесия. У этих животных переход от центральной регуляции сердечного ритма к автономному контуру и, соответственно, срыв процессов адаптации [2] происходит значительно позже контрольной группы (рис.3). До 14-х суток после реинфузии сохраняется достоверно более высокий уровень активации симпатического отдела автономной нервной системы в сравнении с контрольными собаками. Благодаря этому стимулирующему эффекту иммунизации мы видим достоверно более высокие показатели СВ, УО левого желудочка и мозгового кровотока у группы иммунизированных животных, снижение показателя общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) в период геморрагического шока и в ранние сроки после реинфузии в сравнении с контрольными собаками (рис. 4). В поздние сроки постгеморрагического периода у иммунизированных АС собак пророст СВ обеспечивается увеличением УО лево-

го желудочка, то есть идет по благоприятному пути восстановления [1] на фоне более низких показателей ОПСС и менее выраженного относительно исходных значений ИН. При этом у контрольных собак до 7-х суток после реинфузии сохраняются явления централизации кровообращения с гиперперфузией головного мозга на фоне спазма периферических сосудов и увеличения ОПСС.

По данным электронной и световой микроскопии в ткани головного мозга иммунизированных АС животных в ранние сроки после реинфузии отмечены менее выраженные, нежели в контрольной группе, гипоксические изменения. У контрольных собак отмечены явления дистрофии, разволокнения нервных волокон с признаками их демиелинизации. При изучении неврологического статуса отмечено улучшение восстановления у иммунизированных животных, средний балл у них к 35-м суткам после реинфузии составляет $5,4 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) против $9,7 \pm 1,8$ в контроле.

В контрольной группе животных в ранние сроки постгеморрагического периода отмечены очаговые некробиотические изменения вплоть до моноцеллюлярных некрозов миокарда с последующей очаговой лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией и формированием зон фиброза. У иммунизированных АС животных выявляется практически полное восстановление структуры миокарда на фоне незначительных нарушений микроциркуляции.

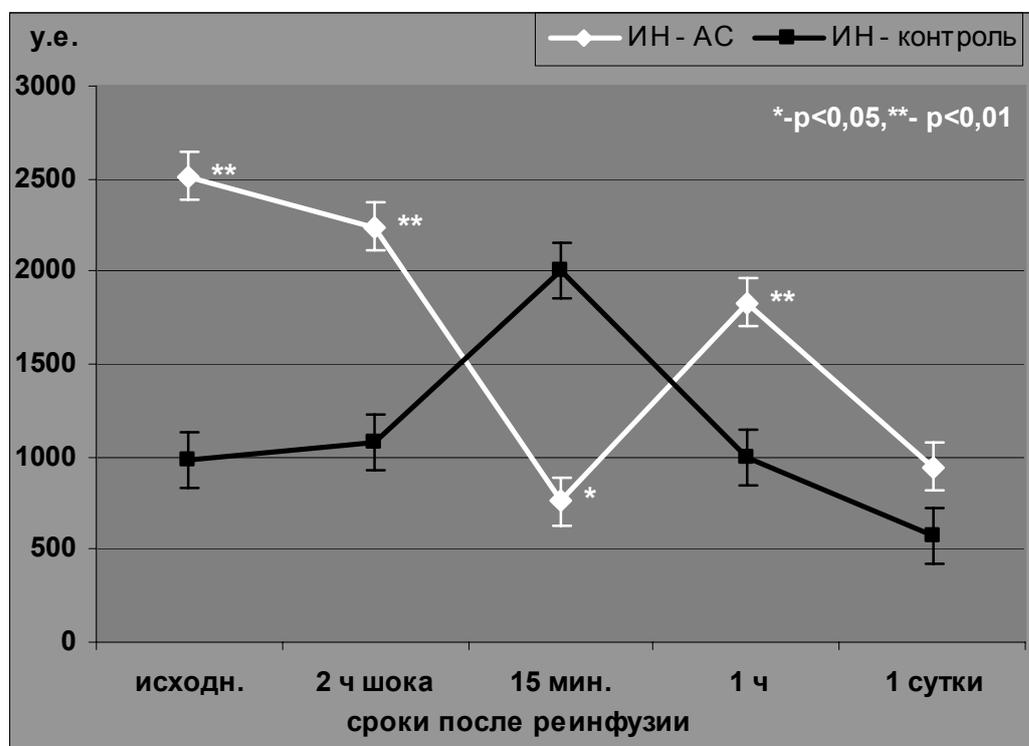


Рис. 3. Динамика индекса напряжения в раннем постгеморрагическом периоде у иммунизированных АС и контрольных животных

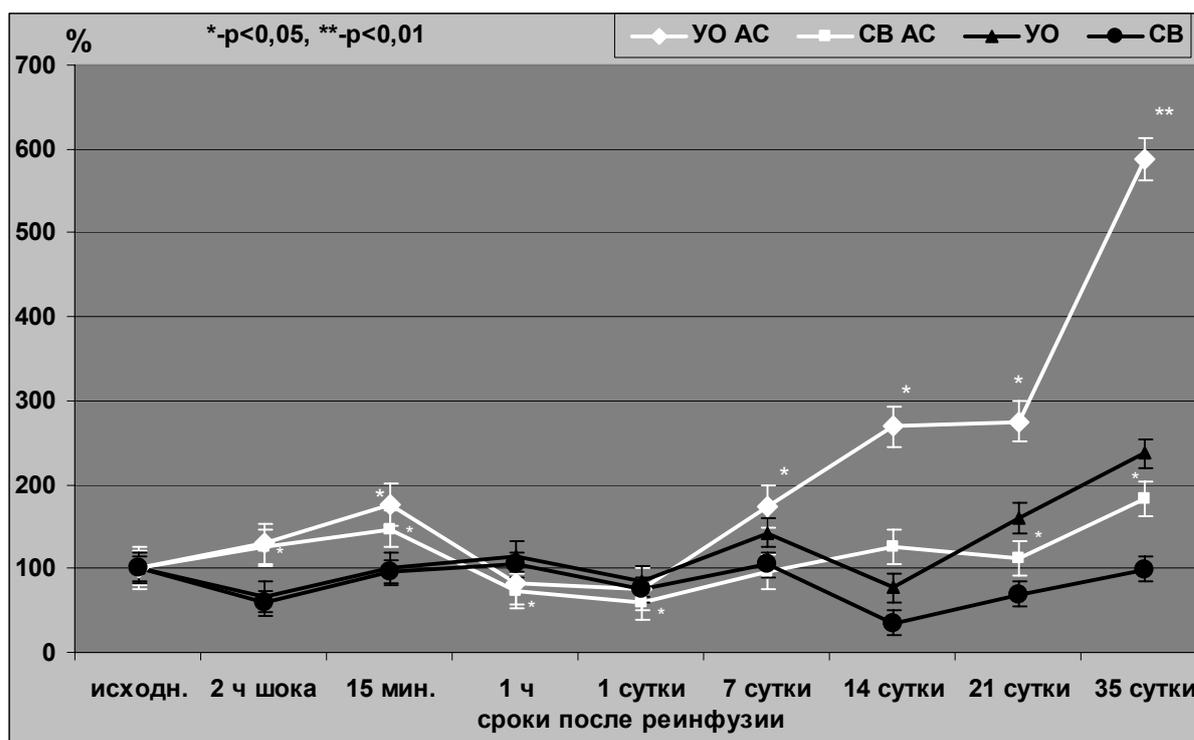


Рис. 4. Изменения сердечного выброса и ударного объема крови в динамике постреанимационного периода у иммунизированных АС и контрольных животных

На основании проведенных экспериментальных исследований представлен механизм действия АС в постгеморрагическом периоде, сутью которого является содержание в молекуле АС универсального Т-хелперного эпитопа («рецепторного центра»), связывающегося с молекулами «major histocompatibility complex» класса II. Вакцинация переключает Т-хелперный ответ с типа 1 на тип 2, активируя Т-супрессоры, которые в свою очередь подавляют активность миелин-реактивных Т-хелперов [12]. Это препятствует демиелинизации нервных волокон [12], имеющей ведущее значение в клинике постреанимационного периода с его нестабильной гемодинамикой, повторными нарушениями гематоэнцефалического барьера, эндотоксикозом и аутоиммунными поражениями органов и тканей. Благодаря сохранению структуры нервных волокон стресс-индуцированное стимулирующее гипоталамо-гипофизарное влияние,

опосредованное симпатической нервной системой на надсегментарном уровне [5], оказывает полноценное возбуждающее действие на сердечно-сосудистую систему оживленного организма, способствуя адекватному восстановлению мозгового и периферического кровообращения, снижает риск развития «синдрома малого сердечного выброса», гипоксию органов и тканей, что, несомненно, увеличивает стрессовую устойчивость [5, 10] и снижает летальность собак в постгеморрагическом периоде.

Вывод

Предварительная иммунизация столбнячным анатоксином снижает постреанимационную летальность после перенесенной кровопотери за счет увеличения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и ее стимулирующего влияния на восстановление гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багдасарова Е.А., Ярочкин В.С., Чернооков А.И., Багдасаров В.В., Рамишвили В.Ш. Инфузионная терапия при острой кровопотере // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2008.- №8.- С.68-72.
2. Баевский Р.М., [Иванов Г.Г.](#) Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность клинического применения. М., 2000.- 27 с.
3. Баранов О.П. Особенности формирования травматизма населения крупного агропромышленного региона // Здоровоохранение Российской Федерации. - 2004 - №6. - С.41-43.
4. Гланс С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ.- М.: Практика, 1998.- 459 с.
5. Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология нервной системы.- М.: Медицинское информационное агенство, 2009.- 512 с.
6. Еникеев Д.А., Еникеева С.А., Идрисова Л.Т. Взаимовлияние иммунизации и реанимации.- Уфа, 1997.- 346 с.
7. Еникеев Д.А., Чижиков А.В., Александров М.А. Иммунизация анатоксинами и реанимация.- Уфа, 2004.- 265 с.
8. Еникеев Д.А. Патофизиология экстремальных и терминальных состояний (учебное руководство).- Уфа, 2005.- 500 с.

9. Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь // Анест. и реан.- 2000.- №6.- С. 51-56.
 10. Лукьянова Л.Д. Сигнальная функция митохондрий при гипоксии и адаптации // Патогенез.- 2008.- №3.- с.4-12.
 11. Шлаин Б.И., Булеза И.М. Проведение операций на лёгких при массивных и сверхмассивных кровопотерях // Український пульмонологічний журнал.- 2005.- №3.- С.44-47.
 12. Hernan M.A., Alonso A., Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis // Neurology.- 2006; 67: p.212-215.

УДК: 616.381-002-089.168.1-06-085.27:615.849.19]-092.9

© Д.В. Срубилін, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, М.А. Исакова, И.Д. Исаков, Л.Т. Идрисова, Д.М. Галимов, 2009

Д.В. Срубилін², Д.А. Еникеев², В.А. Мышкин¹, М.А. Исакова,
 И.Д. Исаков, Л.Т. Идрисова, Д.М. Галимов.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

² ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Уфа

¹ ФГУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека федеральной службы по надзору в
 среде защиты прав и благополучия человека, г. Уфа

Цель исследования – оценить влияние раздельного и комбинированного применения низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на состояние мембран эритроцитов при экспериментальном перитоните.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах – самцах, у которых моделировали перитонит путем внутрибрюшинного введения каловой взвеси. В эксперименте оценивали устойчивость эритроцитов к гемолитическому действию соляной кислоты.

Результаты. При развитии воспалительного процесса в брюшной полости устойчивость эритроцитов к гемолитическому действию соляной кислоты прогрессивно снижается. НИЛИ имеет недостаточно выраженный мембранопротекторный эффект. Комплекс 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой, примененный в режиме монотерапии, повышает кислотную резистентность эритроцитов. При применении комбинированной терапии отмечается наиболее мощный мембранопротекторный эффект.

Заключение. Данные эксперимента дают основание считать, что использование при перитоните комплекса янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом и НИЛИ патогенетически обосновано.

Ключевые слова: перитонит, низкоинтенсивное лазерное излучение, янтарная кислота, производные пиридина, эритроцит, мембрана.

D.V. Srubilin, D.A. Enikeev, V.A. Myshkin, M.A. Isakova, I.D. Isakov, L.T. Idrisova, D.M. Galimov
**INFLUENCE OF ANTIOXIDANTS AND LASER THERAPY ON THE CONDITION OF
 ERYTHROCYTIC MEMBRANES IN EXPERIMENTAL PERITONITIS**

Objective: to evaluate the influence of separate and combined application of low intensive laser radiation (LILR) and a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil and succinic acid on the state of erythrocytic membranes in experimental peritonitis.

Materials and methods. Experiments were carried out on male rats in which peritonitis was simulated via intraperitoneal administration of fecal suspension. Erythrocytic stability to the action of hydrochloric acid was experimentally evaluated.

Results. With the development of an abdominal inflammatory process in the abdominal cavity, erythrocytic stability to the action of hydrochloric acid is progressively reduced. LILR has an insufficiently expressed membrane protection effect. The complex compound comprising 5-hydroxy-6-methyluracil and succinic acid used as monotherapy, raises acid erythrocytic stability. With combined therapy, the most powerful membrane protection effect is noted.

Conclusion. The experimental data suggest that the use of the complex compound containing succinic acid, 5-hydroxy-6-methyluracil and LILR is pathogenetically grounded.

Key words: peritonitis, low intensive laser radiation, succinic acid, pyrimidine derivatives, erythrocyte, a membrane.

Актуальной проблемой хирургии является оптимизация методов послеоперационной интенсивной терапии распространенного перитонита. Летальность при данной патологии достигает 24-30%, а при присоединении полиорганной недостаточности – 80%. Ведущими патогенетическими факторами являются нарушение микроциркуляции, эндотоксикоз, вторичный иммунодефицит и гипоксия [12].

В последнее время все больше внимания уделяется синдрому эндогенной интоксикации, выступающему в качестве ведущего звена в патогенезе многих заболеваний, в основе которых ле-

жит воспалительно-деструктивный процесс. В ряде исследований показана тесная взаимосвязь между прогрессированием синдрома эндогенной интоксикации и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, которые, наряду с активацией мембранных фосфолипаз, ведут к дестабилизации клеточной мембраны вследствие перестройки ее липидного бислоя. Состояние клеточных мембран может отражать степень эндотоксикоза как показатель суммарного влияния всех мембраноповреждающих факторов на клетку [4,11]. Именно нарушение структуры и функции мембран обуславливают все основные патофизио-