

ирлита-1 на фоне интоксикации солью ртути снижало степень выраженности изменений экскреции калия, и кальция с мочой относительно опыта с изолированным введением хлорида ртути, что, проявлялось в увеличении экскреции калия и кальция только через 2 месяца ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Увеличение экскреции калия было обусловлено увеличением фильтрационного заряда через 2 месяца ($p < 0,01$), так как в те же сроки происходило увеличение концентрации катиона в крови ($p < 0,05$). Экскреция кальция возрастала вследствие снижения его канальцевой реабсорбции ($p < 0,001$), несмотря на снижение фильтрационного заряда ($p < 0,05$) катиона. Степень протеинурии при использовании Ирлита-1 была существенно меньше (рис.5). Использование ирлита-1 ослабляло степень повреждения структур нефрона при хроническом введении хлорида ртути, особенно в дозировке 0,1 мг/кг.

Выводы. Применение ирлита-7 в процессе моделирования кобальтовой интоксикации способно поддерживать спонтанный диурез на фоновом уровне в течение двух месяцев. Применение ирлита-7 способно восстанавливать экскрецию натрия. Профилактическое применение ирлита-1 на фоне внутрижелудочного введения хлорида ртути способствует нивелированию изменений водовыделительной функции почек, нарушений экскреции электролитов, выраженности протеинурии и структурных повреждений при сулемовой нефропатии.

Литература

1. Албегова Н.Р. и др. // Вестник МАНЭБ, 2002.–Т.7.– №2(50).– С.61–67.
2. Брин В.Б. и др. // Мат-лы Всерос. научн. конф. «Актуальные проблемы экологии и сохранения биоразнообразия России».– 2005.–С.132–133.
3. Брин В.Б. и др. // ВНМТ.–2006.–Т.ХІІІ, № 3.– С.44–45.
4. Кокаев Р.И., Брин В.Б. // Вестник МАНЭБ.–2004.–Т.9, №4(76).–С.41–46.
5. Орджоникидзе Е.К., Роцин А.В. // Гигиена труда и проф. заболеваний.– 1991.– №12.–С.1–4.
6. Рыжков В.В., Анташян Г.Г. // Вестник Гиппократ.– 2004.– №1(8).– С.15–20.
7. Цогоев В.Б., Бекузарова С.А. // Тез. докл. на междунар. науч.-практич. конф. «Экологически безопасные технологии в сельскохозяйственном производстве XXI века».– Владикавказ: Иростон, 2000.– С.378.

УДК 618.174 – 055. 2059:615.38

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА ГАЗОТРАНСПОРТНУЮ ФУНКЦИЮ КРОВИ ПРИ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Р.И. ТАДЖИДИНОВА, С.С. НУРМАГОМЕДОВА*

Особенно актуальны вопросы профилактики и лечения кровотечений в акушерской практике. По тому, как решается эта проблема, можно смело судить о квалификации медицинского персонала, об организации неотложной помощи в том или ином родовспомогательном учреждении [1–3]. Под кровотечением в родах через естественные родовые пути в литературе принято понимать кровопотерю выше 10% ОЦК, то есть 500 мл и более. Кровотечением при абдоминальном родоразрешении считается кровопотеря, превышающая 1000 мл. Под массивным кровотечением подразумевают кровопотерю более 25–30% ОЦК, то есть более 1250–1500 мл (при массе тела женщины около 70 кг). Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности, составляя в чистом виде 20–25%, как конкурирующая причина 42%, а как фоновая – до 78%. Частоту этого осложнения беременности увеличивает частое абдоминальное родоразрешение. Частота кесарева сечения колеблется в широких пределах и производится в 2–20% всех родов. Частота кровотечений после кесарева сечения в 3–5 раз выше, чем после самопроизвольных родов [1–3].

Массивные кровотечения обусловлены целым рядом причин и наиболее часто их комбинацией. За последнее время отме-

чается отчетливая тенденция к снижению числа кровотечений в последовом и послеродовом периодах на фоне увеличения процента кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и нередким возникновением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома). Чаще всего массивные кровотечения возникают при тяжелом гестозе, тотальной отслойке нормально расположенной плаценты, предлежании последа, послешоковых состояниях (эмболия околоплодными водами, плевро-пульмональный шок; анафилактический шок на растворы, донорскую кровь; хориоамнионит, септический шок). До недавнего времени цельная донорская кровь считалась единственным, наиболее эффективным и универсальным средством лечения. Это объяснялось как отсутствием высокоэффективных компонентов и препаратов крови, а также различных кровезаменителей и гемокорректоров, так и недостаточным изучением механизма лечебного действия гемотрансфузии [5, 6]. Углубленное изучение лечебных свойств цельной крови и механизма ее действия на организм реципиента позволило многочисленным исследователям сделать вывод о том, что гемотрансфузии представляют повышенный риск [3, 4].

При хранении наступают изменения кислородно-транспортной функции крови. К 3 дню хранения консервированной крови концентрация в ней фосфорных фракций гемоглобина, от которых зависит отдача кислорода тканям, заметно снижается. Так, содержание фермента 2,3-ДФГ (дифосфоглицерата), ответственного за кислородно-транспортную функцию крови, уменьшается на 50%. Следовательно, утилизация кислорода тканями реципиента из перелитой крови 3-х дней хранения составит лишь 2–3% по объему. Перелитая донорская кровь в организме больной сразу после вливания в объеме 25% подвергается секвестрации и депонированию. Следовательно, 1/4 часть общей кислородной емкости перелитой донорской крови не может быть утилизирована [3, 4].

В процессе хранения крови снижается эластичность мембраны эритроцитов, вследствие чего теряется их способность свободно проникать в узкий просвет капилляров, диаметр которых в 2–3 раза меньше диаметра клеток. Происходит шунтирование эритроцитов через прекапиллярные анастомозы, и кислородно-транспортная функция крови еще более снижается. Через 10–12 часов от момента консервации резко снижается количество и адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов. В начале вторых суток хранения консервированная донорская кровь не содержит функционально активных тромбоцитов.

Возможности метода восполнения объема кровопотери внутривенной инфузией растворов коллоидов и кристаллоидов лимитированы минимально допустимым уровнем гемоглобина, ниже которого компенсаторные механизмы уже не в состоянии обеспечить адекватный уровень доставки кислорода к тканям, что ведет к развитию тканевой гипоксии, локальным и системным метаболическим нарушениям. Для большинства больных этот минимально допустимый уровень гемоглобина лежит в пределах 70–80 г/л. При снижении уровня гемоглобина до критического значения необходимо осуществить переливание эритроцит содержащих сред, для ликвидации опасного уровня анемии [4, 6–7, 9]. Существующие кровезаменители не компенсируют одну из основных функций крови – доставку кислорода тканям, и это является ведущим фактором в развитии постгеморрагических осложнений и смертельных исходов, что обуславливает поиск других альтернативных решений проблемы. Поэтому в последнее время проводятся интенсивные исследования по созданию комплексных, полифункциональных кровезаменителей, способных обратно связать кислород и углекислый газ, т.е. с функцией переноса газов. Таковым является препарат перфторан (ПФ), созданный на основе перфторорганических соединений с высокой растворимостью в них кислорода и других газов [5, 6–9].

Цель исследования – изучение влияния перфторана на газотранспортную функцию крови.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели исследования проспективно было обследовано 160 рожениц, течение родов у которых осложнилось кровотечением. С соблюдением принципов рандомизации были сформированы 2 исследуемые группы. В основной группе ($n=110$) кровопотеря возмещалась препаратом перфторан, а также кристаллоидными (0,9% раствор натрия хлорида, трисоль, дисоль, ацесоль, 5% раствор глюкозы), коллоидными растворами (полиглюкин, реополиглю-

* ГОУ ВПО «ДГМА ФАЗ СР» ДНЦ РАМН г. Махачкала пл. Ленина 1 367000

кин, 6-10% гидроксированный крахмал) и препаратами крови. В группе контроля (n=50) роженицам вводились коллоиды, кристаллоиды, свежемороженая плазма и эритроцитарная масса. Для определения газов крови использовали капиллярную кровь из ногтевой фаланги пальца. Взятие крови производили в гепаринизированные капилляры, прилагаемые к прибору «Микроаструб» производства фирмы «Радиометр» (Дания). Предварительная калибровка и наличие программы учета ошибок позволили с высокой точностью проводить этот вид исследований. Нами определялись следующие параметры: pCO_2 – парциальное давление углекислого газа, мм рт. ст.; pO_2 – парциальное давление кислорода, мм рт. ст.; SAT – насыщение крови кислородом, %; O_{2ct} – абсолютное объемное содержание кислорода в данной порции крови, мл/100мл. Кислородный поток (КП) – объем кислорода, поступающего в организм с кровью за единицу времени – вычислялся по формуле $КП = МОС \times O_{2ct}$ мл/мин, где МОС – минутный объем сердца, МОС = $УОС \times \text{пульс}$, где УОС – ударный объем сердца; $УОС = 100 + 0,5 \times АД_{сис.} - 0,6 \times АД_{диаст.} - 0,6 \times \text{возраст (г)}$; O_{2ct} – абсолютное объемное содержание кислорода в крови, мл/100мл. Кроме того, нами определялся индекс кислородного потока (ИКП) – кислородный поток, отнесенный к поверхности тела. ИКП рассчитывали по формуле: $ИКП = КП / S$, мл / м², где S – площадь поверхности тела, вычисляемая по формуле Дюбуа: $S = 167,2 \times \text{рост (см)} \times \text{вес(кг)} / 10$, м².

Работа выполнялась по оригинальной методике, предложенной проф. В.А. Бурлевым. Обработка данных проводилась на IBM PS/AT с помощью программного продукта Microsoft Excel с использованием методов параметрической статистики. Все полученные результаты подвергались статистической обработке с помощью стандартных пакетов программ анализа «Биостат». Различия показателей оценивали по t-критерию Стьюдента с использованием арксинус-преобразования Фишера и учетом поправки на непрерывность с сравнимым долям.

Наиболее частым осложнением гинекологического анамнеза был искусственный аборт, воспалительные заболевания, патология шейки матки. Гинекологические операции перенесли в прошлом 16,3% женщин из основной группы и 18% контрольной. Показаниями к операции явились внематочная беременность, киста яичника, поликистоз яичников. Максимальное число беременностей в обследованных группах составляет 8 в основной и 9 – в контроле. Во всех группах преобладали повторнобеременные женщины с числом беременностей от 1 до 3 (80% и 78% соответственно). Первые роды предстояли 33,2% беременным основной группы и 36% – контрольной группы. Величина интергенетического интервала колеблется в основном от 2 до 3 лет: в основной группе – 36,8%, в контроле – 36%. Интергенетический интервал в обследованных группах составил в среднем $2,9 \pm 0,47$ года в основной группе и $3,0 \pm 0,24$ – в контрольной группе с индивидуальными колебаниями от 1 до 10 лет. Наиболее частым осложнением акушерского анамнеза у беременных из основной и контрольной групп явились анемии беременных, гестозы и невынашивание беременности. Частота анемии беременных составила 28,8% в основной группе и 28% в контроле, гестоза – 27,4% и 28%, невынашивания беременности – 27,5%, 24% соответственно. Оперативному родоразрешению в прошлом были подвергнуты 11,2% и 12% обследованных беременных. Показания к операциям в основном носили сочетанный характер: отягощенный акушерский и гинекологический анамнез в 4 наблюдениях, тазовое предлежание, рубец на матке – в 5 наблюдениях, тяжелый гестоз, в т.ч. преэклампсия – в 3 случаях, преждевременная отслойка плаценты в 6 наблюдениях, сужение таза – в 2 наблюдениях.

Наиболее частой патологией во всех группах оказалась железодефицитная анемия, выявленная у 54,4% беременных основной группы и 50% – контрольной группы. На втором по частоте месте стоит алиментарное ожирение (16,6% и 16% соответственно), что приводит к возрастанию частоты осложнений беременности, усугубляет фетоплацентарную недостаточность. Частота заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и мочевыделительной системы в группах существенно не различаются.

Наиболее частым гестационным осложнением оказался гестоз – 24% и 20% соответственно. Тяжелые формы гестоза развились у 8,2% и 6% обследованных, что на наш взгляд, объясняет высокую частоту преждевременной отслойки плаценты у этих беременных – 6,4% и 8% соответственно. Предлежание плаценты выявлено в 8,2% наблюдений в основной группе и в 6% – в контроле. Частота неправильных положений плода, многоплодие,

много- и маловодие, крупный плод и ЗВРП в обследованных группах существенно не различались. Своевременными родами беременность закончилась в 75,4% наблюдений основной группы и в 82% в контрольной группе. Средний срок беременности к моменту родоразрешения составил в основной группе $37,0 \pm 0,2$ недели и $39,1 \pm 0,2$ в контрольной. Спонтанные роды наступили у 36,8% беременных основной группы сравнения и у 36% – из контрольной группы. Индуцирование родов произведено в 16,6% и в 20% наблюдений. Показаниями к индукции явились преждевременное излитие околоплодных вод (6, 3), тяжелый гестоз (8, 7), переношенная беременность (3, 2) наблюдений соответственно. Индукция родов во всех случаях проводилась внутривенным капельным введением простагландинов.

Оперативным путем родоразрешены 43,2% рожениц основной группы и 44% – контрольной группы. В 11,8% наблюдений в основной группе операция завершилась надвлагалищной ампутацией матки, в 3,2% – экстирпацией матки, в контрольной группе эти показатели составили 12% и 6% соответственно. Первое место среди показаний к кесареву сечению во всех исследуемых группах занимает гестоз: 20,8% и 18%. Рубец на матке явился показанием к оперативному родоразрешению в 11,2% и 12% наблюдений, преждевременная отслойка плаценты – 8,2% и 6%, предлежание плаценты 6,2% и 5%. Показаниями к надвлагалищной ампутации матки явились: преждевременная отслойка плаценты (9), приращение плаценты (6), гипотоническое кровотечение (11), миома матки (5), травмы родовых путей (6). Показанием к экстирпации матки явились во всех случаях продолжающееся гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром (8).

Результаты исследования. Одним из механизмов патогенеза синдрома острой массивной кровопотери является снижение количества эритроцитов в циркуляции, то есть дефицит кислородоносителя и развитие кислородного голодания (гипоксемия) с накоплением недоокисленных продуктов в тканях (гипоксия).

Таблица

Динамика показателей газотранспортной функции крови в группах исследования

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	При кровотеч.	Через 6 час.	При кровотеч.	Через 6 час.
Pa O ₂ , мм рт.ст.	86,4±0,3	176,2±0,7**	88,1±0,9	107,3±2,8
Pv O ₂ , мм рт.ст.	33,1±0,7	46,4±1,2*	38,5±0,3	42,2±0,1
PaCO ₂ , мм рт.ст.	26,5±0,2	34,7±0,4	27,2±0,4	31,6±0,3
PvCO ₂ , мм рт.ст.	27,3±0,1	34,5±0,6*	29,0±0,8	30,8±0,7
SAT, мм рт.ст.	93,9±0,56	96,8±0,84	94,1±0,63	95,2±0,8
O ₂ , мл/100мл	15,36±0,042	17,94±0,53*	14,98±0,11	15,63±0,41
КП, мл/мин	934,6±24,8	1143,61±78,5**	942,2±38,4	1012,6±83,7
ИКП, мл/мин м ²	501,4±78,5	577,3±41,2**	503,7±1,3	514,57±34,1

*p<0,01, **p<0,05

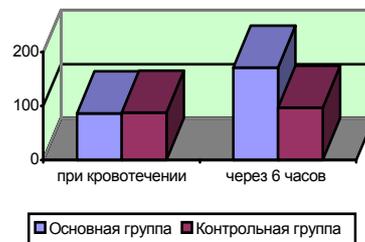


Рис. 1. Динамика PaO₂ в исследуемых группах

Нами выявлено отчетливое влияние перфторана на газообмен крови. С началом инфузии перфторана пациенткам с массивной кровопотерей, даже при низкой концентрации гемоглобина, выявлено достоверно большее повышение напряжения кислорода в артериальной крови, чем при обычной инфузионно-трансфузионной терапии. PaO₂ в основной группе повысился с

86,4±0,3 мм рт.ст. до 171,2±0,7 мм рт.ст. через 6 часов после инфузии перфтораном. В контрольной группе, даже на фоне трансфузии донорских эритроцитов PaO₂ возросло значительно меньше: с 83,1±0,9 мм рт.ст. до 97,3±2,8 мм рт.ст. При переливании перфторана увеличивается содержание углекислоты как в артериальной, так и в венозной крови. PвCO₂ в основной группе увеличилось с 27,3±0,1 мм рт.ст. до 34,5±0,6 мм рт.ст., в то время как в контрольной группе этот показатель увеличился незначительно (29,0±0,8 мм рт.ст. и 30,8±0,7 мм рт.ст.). PaCO₂ в основной группе выросло с 26,5±0,2 мм рт.ст. до 34,7±0,4 мм рт.ст., тогда как в контроле этот показатель изменился в 1,5 раза меньше.

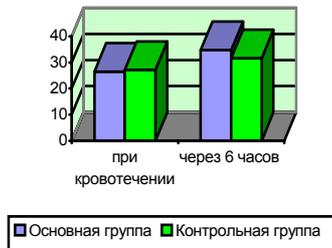


Рис. 2. Динамика PaCO₂ в исследуемых группах

Более полное извлечение тканями кислорода из эритроцитарного гемоглобина в присутствии частиц перфторана при одинаковой потребности в кислороде в группах исследования обеспечивается за счет его ускоренной диффузии в тканях (5, 6, 7). Скорость растворения и выделения O₂ и CO₂ в перфторуглеородах в несколько раз выше, чем у гемоглобина. Перфторорганические соединения (ПФОС) имеют кислородную емкость почти в 2,5 раза меньше, чем емкость крови. Но, тем не менее, при значительном снижении количества эритроцитов при больших кровопотерях в присутствии субмикронных частиц ПФОС происходит усиление экстракции O₂ из крови. Полученные данные свидетельствуют о достаточном насыщении артериальной крови кислородом и лучших условиях оксигенации тканей при применении перфторана. Показатель PвO₂ в основной группе через 6 часов после начала лечения достоверно превышает таковой в контроле: 34,5±0,6 мм рт.ст. против 30,5±0,7 мм рт.ст.

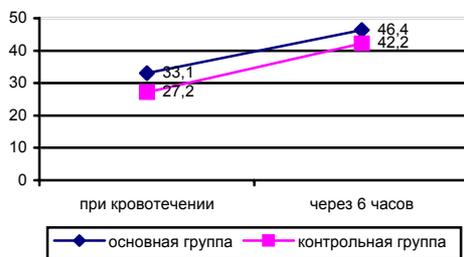


Рис. 3. Динамика PвO₂ в группах исследования

На фоне инфузии перфторана улучшилось насыщение кислородом венозной крови, что можно рассматривать как признак уменьшения гипоксии тканей. Напряжение O₂ в венозной крови в основной группе возросло с 33,1±0,7 мм рт.ст. до 46,4±1,2, а в контроле с 38,5±0,2 до 42,2±0,1 мм рт.ст. Полученные данные свидетельствуют о положительном действии перфторана в вымывании углекислоты из тканей и транспорте её к легким. Частицы эмульсии перфторана увеличивают скорость доставки кислорода к тканям и способствуют быстрой элиминации углекислоты. Более полное извлечение тканями кислорода при переливании перфторана обеспечивается за счет ускоренной диффузии и облегчения дезоксигенации гемоглобина за счет снижения сродства Hb к кислороду в силу увеличения PвCO₂ крови. При нормальных условиях только 50-60% кислорода, имеющегося в крови, извлекается тканями. Для перфторана эта величина достигает 90% [6, 7]. В основной группе показатели насыщения крови кислородом (SAT) и объемного содержания кислорода в порции крови (O_{2ct}) превышают таковые в контроле. Так, SAT при переливании перфторана увеличился с 93,9±0,56 % до 96,8±0,84% в основной группе и с 94,1±0,63 % до 95,2±0,8% в контроле. O_{2ct} возрос с 15,36±0,42 мл/100мл до 17,94±0,53% в группе перфторана и достоверно не изменился в контроле – 14,98±0,4 мл/100мл и 15,63±0,4 мл/100мл.

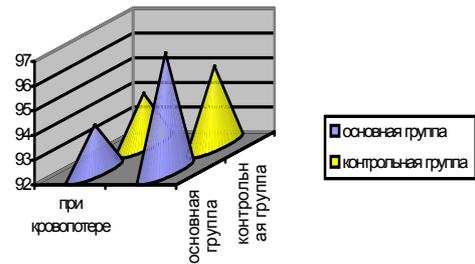


Рис. 4. Динамика SAT в исследуемых группах

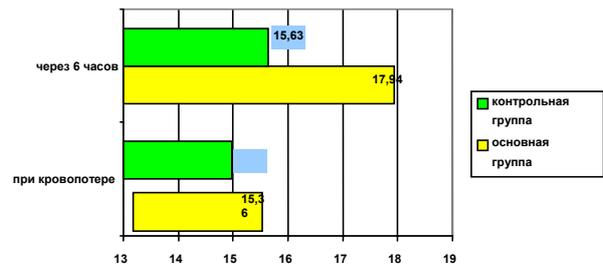


Рис. 5. Динамика O_{2ct} в исследуемых группах

Полученные данные говорят об улучшении кислородтранспортной функции у пациенток после инфузии перфторана. Показатель объемного транспорта кислорода (ОТК), то есть того количества O₂, которое транспортируется к органам и тканям за определенный промежуток времени, является ключевым в общей оценке кислородного баланса организма. ОТК можно выразить через кислородный поток (КП) – объем кислорода, поступающего в организм с кровью за единицу времени и индекс КП – кислородный поток, отнесенный к поверхности тела [7, 8]. У пациенток основной группы отмечается достоверное увеличение КП с 934,6±24,8 мл/мин до 1143,6±78,5 мл/мин и ИКП с 501,4±78,5 мл/мин м² до 577,3±41,2 мл/мин м² соответственно.

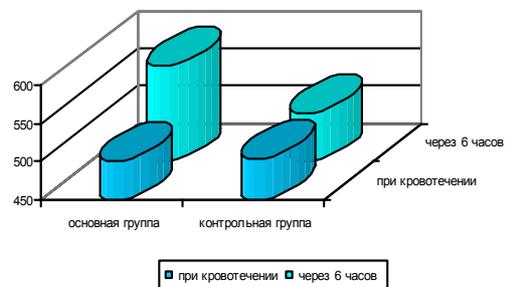


Рис. 6. Динамика ИКП в группах исследования

Рост массопереноса O₂ за счет ускорения диффузии связано с более высокой константой Крома для O₂ в ПФОС по сравнению с венозной кровью. Все это увеличивает полезную площадь капиллярного массобмена и обеспечивает снабжение кислородом участков тканей с обедненной сосудистой сетью и плохим кровообращением. Субмикронные частицы ПФОС способны глубоко проникать в ишемизированную ткань, куда не может проникнуть эритроцит из-за спазма и отека капилляров [5-8].

Выводы. Перфторан усиливает доставку кислорода к тканям и ускоряет его диффузию из эритроцитов, увеличивая этим его потребление тканями. Перфторан ускоряет диффузию углекислоты из тканей и ее элиминацию, что приводит к увеличению напряжения CO₂ в крови. Вследствие такого участия перфторана в транспортировке O₂ и CO₂ наблюдается оптимизация газообмена при высокой кислородной задолженности организма.

Литература

1. Творогов П.А. и др. // Клини. вестн.– 1997.– №2.– С.18–21.
2. Кулаков В.И. и др. // Вестник акуш. и гин.– 1999.– №1.– С.112–119.

3. Абубакиров А.М. и др. // Вестник службы крови России.– 2000.– №1.– С. 11–14.
4. Дегтярева И.Н., Данилова Т.Н. // Вестник службы крови России.– 2001.– №1.– С. 11–16.
5. Белоярцев Ф.Ф. Перфторированные углероды в биологии и медицине: Сб.– Пушкино, 1980.– С.5–21.
6. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И. // Вестник РАН.– 1997.– Т.67, №11.– С. 998–1013.
7. Mitsuno T. et al. Intake and retention of perfluorochemical substance of Fluosol-FA (FDA) in human // Proc. 5-th International Symp. on Oxygen-Carring Collogial Blood Substitutes.– Meinz. March, 1981.– P.220.
8. Голубев А.М. и др. Реакция биологических систем при замещении крови эмульсией фторуглеродов. – М., 1993.
9. Riess J. // J. Artificial Organs.– 1991.– Vol.14.– P. 253–258.

УДК 615.9.092

РЕДУКЦИЯ ФУНКЦИИ ТН1- И ТН2-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЕМ ДИМЕТИЛДИХЛОРВИНИЛФОСФАТОМ

П. Ф. ЗАБРОДСКИЙ, А.М. КАДУШКИН, В.Г. МАНДЫЧ*

Распространение фосфорорганических соединений в сельском хозяйстве, химической промышленности, уничтожение фосфорорганических соединений (ФОС), относящихся к отравляющим веществам, и вероятность возникновения при этом острых и хронических интоксикаций предполагает изучение формирования постинтоксикационного иммунодефицитного состояния с целью профилактики и лечения возникающих после отравления различных инфекционных осложнений и заболеваний [1, 2]. В реализации иммунотоксических эффектов при отравлениях ФОС значение имеет поражение ими Th1- и Th2-лимфоцитов [2].

Цель исследования – определение влияния острого отравления антихолинэстеразным ФОС диметилдихлорвинилфосфатом (ДДВФ) на функцию Th1- и Th2-лимфоцитов и концентрацию в крови продуцируемых ими цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-4).

Материал и методы исследования. Эксперименты проводились на крысах Wistar обоого пола массой 180-240 г. ДДВФ вводили подкожно в дозе 0,75 DL₅₀ однократно (DL₅₀ ДДВФ составляла 64,5±2,3 мг/кг) через 3 сут после иммунизации Т-зависимым антигеном. Функцию Th1- и Th2-лимфоцитов оценивали по показателям системы иммунитета, которые исследовали общепринятыми методами в экспериментальной иммунологии [2], а также по концентрации в крови продуцируемых лимфоцитами Th1- и Th2-типа цитокинов. Гуморальную иммунную реакцию к тимусзависимому (эритроцитам барана – ЭБ) антигену определяли на 5 сут по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке после острой интоксикации ДДВФ с одновременной внутрибрюшинной иммунизацией крыс данным антигеном в дозе 2·10⁸ клеток. В использованном тесте гуморальная иммунная реакция на введение ЭБ характеризует способность Th1-лимфоцитов участвовать в продукции В-лимфоцитами (плазматическими клетками) IgM [3, 5]. АОК к ЭБ, синтезирующие IgG, определяли в селезенке методом непрямого локального гемолиза в геле на 8 сут [3,7]. Данный метод характеризует преимущественно функцию Th2-лимфоцитов, обеспечивающих синтез IgG₁, составляющих около 70% общего числа молекул данного этого класса [3]. Следует отметить, что Th1-лимфоциты обеспечивают возможность образования в этот период антителогенеза кроме IgM так же и IgG_{2a}, составляющих не более 20% от всех подклассов IgG [3].

Активность естественных клеток-киллеров (ЕКК), существенное влияние на которую оказывает ИФН-γ, продуцируемый лимфоцитами Th1-типа [3,5,6], определяли по показателю естественной цитотоксичности (ЕЦ) через 4 сут после введения ДДВФ спектрофотометрически. Формирование гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), характеризующую функцию Th1-лимфоцитов [3,5], исследовали у животных по приросту массы

стопы задней лапы в %. При этом крыс внутрибрюшинно иммунизировали 10⁸ ЭБ через 30 мин после введения ДДВФ. Разрешающую дозу ЭБ (5·10⁸) вводили под апоневроз стопы задней лапы через 4 сут. Реакцию ГЗТ оценивали через 24 ч. Для оценки изменения функции лимфоцитов Th1- и Th2-типа под влиянием ДДВФ наряду с исследованием иммунных реакций определяли концентрацию продуцируемых ими цитокинов (соответственно ИФН-γ и ИЛ-4) [3,5,6] в циркулирующей крови крыс через 4 и 7 сут. после иммунизации методом иммуноферментного анализа по протоколам, указанным в инструкции по применению наборов BioSource Int. ELISA Kits. Данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты исследований. Под влиянием ДДВФ (табл. 1) происходило снижение гуморального иммунного ответа через 4 сут к Т-зависимому антигену (по числу АОК в селезенке), характеризующему синтез IgM и функцию Th1-лимфоцитов, по сравнению с контрольным уровнем под влиянием ДДВФ в 2,22 раза (p<0,05), а через 7 сут отмечалось супрессия продукции IgG, отражающая преимущественно функцию Th2-лимфоцитов – соответственно в 1,51 раза (p<0,05). При действии ДДВФ отмечалась также редукция активности ЕКК, зависящая от функции лимфоцитов Th1-типа, соответственно в 2,04 раза (p<0,05) и реакции ГЗТ (функция Th1-клеток и макрофагов) [3,5] – в 1,93 раза (p<0,05).

Таблица 1

Влияние острой интоксикации ДДВФ (0,75 DL₅₀) на показатели системы иммунитета крыс (M±m, n = 8-11)

	АОК к ЭБ (IgM), 10 ³	АОК к ЭБ (IgG), 10 ³	ЕЦ, %	ГЗТ, %
Контроль	38,8±3,3	18,1±1,5	29,8±3,0	35,1±2,5
ДДВФ	17,5±1,9*	12,0±1,2*	14,6±1,7*	18,2±2,0*

Примечание: * -p<0,05 по сравнению с контролем

Показатели, характеризующие иммунные реакции и связанную с ними функцию Th1- и Th2-лимфоцитов, при действии ДДВФ снижались соответственно в 2,06 и 1,51 раза. Это говорит о том, что под влиянием антихолинэстеразного токсиканта ДДВФ в большей степени поражается функция Th1-лимфоцита по сравнению с редукцией активности лимфоцитов Th2-типа.

Это заключение подтверждается исследованием концентрации цитокинов в периферической крови крыс (табл. 2). При интоксикации ДДВФ выявлено уменьшение концентрации ИФН-γ и ИЛ-4 на 5 сут соответственно в 2,12 и 1,71 раза (p<0,05), а на 8 сут - в 2,32 и 1,87 раза (p<0,05) соответственно.

Таблица 2

Влияние острой интоксикации ДДВФ (0,75 DL₅₀) на содержание цитокинов в периферической крови крыс, пг/мл (M±m, n = 6)

Серии опытов	ИФН-γ	ИЛ-4	ИФНγ/ИЛ-4
Контроль	845±71	116±12	7,3
ДДВФ	5	398±41*	68±7*
	8	365±33*	62±6*

Примечание: 5, 8 – время исследования после иммунизации, сут; * - p<0,05 по сравнению с контролем.

ИФН-γ продуцируют Th1-лимфоциты, а ИЛ-4 – Th2-лимфоциты [3,5–6]. Увеличение соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 характеризует снижение функциональной активности лимфоцитов Th2-типа по сравнению с функцией Th1-клеток, а уменьшение этого соотношения свидетельствует о большей редукции активности лимфоцитов Th1-лимфоцитов по сравнению с Th2-клетками [4]. Соотношение ИФН-γ/ИЛ-4 при отравлении заринном составляло на 5 и 8 сут соответственно 5,8 и 5,9 (контроль – 7,3). Это подтверждает результаты, свидетельствующие о преимущественном поражении ДДВФ Th1-клеток по сравнению с действием на Th2-лимфоциты. Супрессирующий эффект ДДВФ в отношении Th1-лимфоцитов обусловлен активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [2] и редукцией функции данной субпопуляции Т-лимфоцитов кортикостероидами, к которым они более чувствительны по сравнению с Th2-лимфоцитами [3,5].

Выводы. Острое действие ДДВФ (0,75 DL₅₀) в продуктивный период иммуногенеза (через 3 сут после иммунизации)

* Саратовский военный институт радиационной, химической и биологической защиты, Саратов, ул. 50 лет Октября, 5