

В.Н. Александров^{1,2}, А.А. Кондратенко¹, Е.В. Михайлова²,
С.В. Кромский², В.С. Сидорин¹, Л.П. Сигарева²,
М.И. Елисеева¹, В.А. Горичный¹, Н.В. Пак¹, П.А. Слижов^{1,3}

Иммунопротективная терапия супрессии гуморального иммунного ответа, индуцированной болью (поиск наркотического анальгетика с иммунопротективной активностью)

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

³Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Освещаются проблемные вопросы профилактики супрессии гуморального иммунного ответа, индуцированной болью в условиях экспериментальной модели тяжелой механической травмы. Установлено, что одним из патогенетических факторов травмы, угнетающим гуморальный иммунный ответ, является боль. Таким образом, препараты, тормозящие внутрицентральный передачу афферентной импульсации, в частности, наркотические анальгетики рассматриваются в качестве препаратов, обладающих иммунопротективной активностью. Оценка эффективности иммунопротективной активности пяти наркотических анальгетиков, вводимых сразу после травмы иммунизированным в первые сутки посттравматического периода мышам, показала наличие оцениваемого эффекта у морфина гидрохлорида, фентанила и пифурбена. На 106 спленоцитов мышей, получивших эти препараты и иммунизированных в первые сутки после травмы, формируется достоверно больше антителообразующих клеток по сравнению с их числом у животных, получивших после травмы в качестве наркотических анальгетиков промедол и дипидолор. Таким образом, в качестве препаратов из группы наркотических анальгетиков, предпочтительных к применению при оказании неотложной помощи пациентам, перенесшим тяжелую травму, следует отнести морфина гидрохлорид, фентанил и пифурбен, то есть наркотические анальгетики, обладающие иммунопротективной активностью. Использование наркотических анальгетиков, обладающих иммунопротективными свойствами следует рассматривать как одну из мер в комплексе мероприятий, нацеленных на профилактику посттравматического иммунодефицита и инфекции у иммунокомпромитированного хозяина, а также инфекции труднодиагностируемой и нередко с неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: травма, шок, боль, вторичный иммунодефицит, инфекция, иммунный ответ, наркотический анальгетик, иммунопротективная активность, антителообразующие клетки.

Введение. Известно, что тяжелое состояние пострадавших может быть обусловлено не только шоком, но и осложнениями постшокового периода. Как правило, это легочные осложнения, обусловленные посттравматическим иммунодефицитом, индуцированным патогенетическими факторами травмы: 1) неадекватной (прежде всего болевой) афферентацией из поврежденных тканей; 2) кровоплазмопотерей; 3) поступлением в кровь биологически активных веществ; 4) гипоксией. В этом контексте представляется практически значимым оценить возможности профилактики посттравматического иммунодефицита уже на этапе оказания первой медицинской помощи. В частности, оценить препараты патогенетической терапии на предмет наличия у них иммунопротективного действия, например наличие такого эффекта у наркотических анальгетиков, обеспечивающих, возможно, не только блокаду болевой афферентации, но и блокаду супрессии иммунного ответа, обусловленной болью.

Цель исследования. Оценить возможность профилактики супрессии иммунного ответа индуцированной болью.

Задачи исследования:

Оценить влияние болевой афферентации, на иммунный ответ при тяжелой механической травме.

Исследовать отдельные наркотические анальгетики на наличие у них иммунопротективных свойств.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных использовано 68 самок мышей-гибридов (СВАхС57В16) F1. Животных содержали в стандартных условиях вивария, в работе с ними руководствовались требованиями приказов и правил [7]. Работа с животными выполнялась согласно директивам Европейского сообщества [4, 5]. Модель тяжелой политравмы воспроизводили во вращающемся металлическом барабане. При вращении мыши поднимались его выступами на высоту 40 см и,

неспособные удерживаться в силу своей обездвиженности (лапки перед включением барабана фиксировали пластырем), получали удары при многократных падениях. Использовали животных, перенесших до 450 оборотов, – число оборотов, сопровождающихся гибелью 30–40% мышей. Анальгетики вводили внутривенно в 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида сразу после травмы в лечебной (пифурбен – 5 мг/кг) и эквивалентных дозах: морфина гидрохлорид – 5 мг/кг, промедол – 20 мг/кг, фентанил – 0,05 мг/кг, дипидолор – 5 мг/кг.

Гуморальный иммунный ответ оценивали методом локального гемолиза в геле агарозы [8]. Учитывали число антителообразующих клеток (АОК) в селезенке или на 10^6 спленоцитов на пятые сутки после иммунизации тимусзависимым антигеном – эритроцитами барана, вводимых на следующие сутки после травмы в боковую вену хвоста в концентрации 2×10^6 в объеме 0,5 мл среды 199.

Результаты и их обсуждение. Центральное торможение болевой афферентации сразу после тяжелой политравмы существенно модулирует иммунный ответ (таблица).

Выявлено, что все использованные наркотические анальгетики (морфина гидрохлорид, фентанил, пифурбен), кроме промедола и дипидолора, увеличивают число АОК в расчете на 10^6 спленоцитов по сравнению с мышами, получившими после травмы эквивалентный объем растворителя (0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида). Нельзя исключить, что данный факт обусловлен и прямым иммуностимулирующим действием этих препаратов. Так, экзогенное введение миелопептидов, обладающих анальгезирующей активностью и опиатоподобными свойствами, предотвращает иммуносупрессию в ответ на экстремальное воздействие [2]. Являясь агонистами опиатов, миелопептиды усиливают эффект эндогенной опиоидной системы, одной из важнейших мишеней действия которой является иммунная система [11]. Взаимодействуя с опиатными рецепторами иммунных клеток [6, 10], возможно, через изменение баланса циклический аденозинмонофосфат/циклический гуанозинмонофосфат [1], они модулируют индуцированные болью сдвиги в иммунной системе, напри-

мер, стимулируют опосредованный Fc-рецептором фагоцитоз, дифференцировку незрелых лимфоидных клеток, в том числе предшественников АОК, гуморальный и клеточный компоненты иммунного ответа [3, 9]. Действуя опосредованно, аналогично регуляторам функциональных систем – энкефалинам и эндорфинам [1], морфин, фентанил, пифурбен, по-видимому, усиливают свое прямое иммуностимулирующее действие, снимая через гамма-аминомасляно- и серотонинэргические системы иммуносупрессорную активность стресс-реализующей системы.

Заключение. Показано, что наркотические анальгетики, использованные сразу после тяжелой травмы для купирования болевой афферентации, достоверно модулируют травмой индуцированную иммунную недостаточность как в направлении прогрессии супрессии, так и восстановления иммунного ответа. В этом контексте следует считать, что такие наркотические анальгетики, как морфина гидрохлорид, пифурбен и фентанил, обладающие иммуностимулирующим действием, следует оценивать как препараты выбора в ряду рассматриваемых препаратов при оказании первой медицинской помощи при тяжелой травме.

Литература

1. Брагин, В.И. Свободные адениловые нуклеотиды в органах белых крыс при шоке от сдавливания мягких тканей и их изменения при введении АКГТ, кортизола и ДОКА: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / В.Н. Брагин – Л., 1973. – 21 с.
2. Василенко, А.М. Роль миелопептидов в стресспротективном эффекте электростимуляционной рефлексотерапии / А.М. Василенко // Нейро-гуморальная регуляция иммунного гомеостаза. – Л., 1986. – С. 132–133.
3. Гвоздева, Н.А. Эффекты синтетического опиоида даларгина на функциональное состояние лимфоцитов in vivo, in vitro / Н.А. Гвоздева [и др] // Нейро-гуморальная регуляция иммунного гомеостаза. – Л., 1986. – С. 135–136.
4. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. – 48 с.
5. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123. – Страсбург, 1986. – 13 с.

Таблица

Гуморальный иммунный ответ мышей, перенесших тяжелую политравму и получивших наркотические анальгетики

Группа мышей	Число опытов (мышей)	Количество АОК на селезенку	p	Количество АОК на 10^6 спленоцитов	p
Интактные	2 (12)	49333±7571	–	727±123	–
Травма+0,9% р-р NaCl	2 (7)	26485±4331	<0,05	375±96	<0,05
Травма+морфина гидрохлорид	2 (10)	26280 ±6798	<0,05	715±147*	>0,05
Травма+фентанил	2 (11)	31727±3718	<0,05	625±98*	>0,05
Травма+пифурбен	2 (11)	31114±3522	<0,05	570±71*	>0,05
Травма+промедол	2 (9)	28124±2117	<0,05	310±45	<0,05
Травма+дипидолор	2 (8)	14700±5043	<0,05	240±63	<0,05

Примечание: * – различия с показателем мышей группы «Травма + 0,9% раствор натрия хлорида», p<0,05.

6. Зозуля, А.А. Роль эндогенных опиоидов в регуляции иммунологических реакций / А.А. Зозуля // Нейро-гуморальная регуляция иммунного гомеостаза. – Л., 1986. – С. 139–140.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 15 августа 2016 г., регистрационный № 43232). – Москва, 2016. – 6 с.
8. Jerne, R.N. Plague formation by single antibody-producing cells / R.N. Jerne, A.A. Nordin // Science. – 1963. – Vol. 140, № 3565. – P. 405.
9. Miller, G.C. Enkephalins – enhancement of active T-cell rosettes from normal volunteers / G.C. Miller, A.J. Murgu, N.P. Plotnikoff // Clin. Immunol. And Immunopathol. – 1984. – Vol. 31, № 1. – P. 132–137.
10. Plotnikoff, N.P. Enkephalins-endorphins: stress and the immune system. Introduction / N.P. Plotnikoff, A.J. Murgu // Fed. Proc. – 1985. – Vol. 44, № 1. – Pt. 1. – P. 91.
11. Plotnikoff, N.P. Enkephalins: Immunomodulators / N.P. Plotnikoff [et al.] // Fed. Proc. – 1985. – Vol. 44. – № 1. – Pt. 1. – P. 118–122.

V.N. Aleksandrov, A.A. Kondratenko, E.V. Mikhailova, S.V. Kromsky, V.S. Sidorin,
L.P. Sigareva, M.I. Eliseeva, V.A. Gorichny, N.V. Pak, P.A. Slizhov

Immunoprotective therapy of suppression of humoral immune response, pain induced (search for narcotic analgesics with immunoprotective activity)

***Abstract.** Problematic issues of prevention of humoral immune response suppression induced by pain in conditions of the experimental model of severe mechanical trauma are highlighted. It has been established that one of the pathogenetic factors of trauma depressing the humoral immune response is pain. Thus, drugs inhibiting intra-central transmission of afferent impulse, and, in particular, narcotic analgesics, may be considered as drugs with immunoprotective activity. Evaluation of the immunoprotective activity of five narcotic analgesics administered immediately after trauma to immunized mice in the first 24 hours of post-traumatic period showed the presence of the estimated effect in morphine hydrochloride, fentanyl and pifurben. By 106 splenocytes of mice received these preparations and immunized on the first day after the trauma, reliably more antibodies forming cells are formed in mice in comparison with their number in animals received after the trauma as narcotic analgesics intermediol and dipidolor. Thus, morphine hydrochloride, fentanyl and pifurben, i.e. drug analgesics with immunoprotective activity, should be considered as the preferred drugs in the group of narcotic analgesics in emergency care for patients with severe trauma. The use of narcotic analgesics with immunoprotective properties should be considered as one of the measures in the complex of measures aimed at the prevention of post-traumatic immunodeficiency and infection in an immunocompromised host. Infections are difficult to diagnose and often with an unfavorable outcome.*

***Key words:** injury, shock, pain, secondary immune deficiency, infection, immune response, drug analgesic, immunoprotective activity, antibodies forming cells.*

Контактный телефон: +7-921-935-74-66; e-mail: vmeda-nio@mil.ru