

В.Н. Александров^{1,2}, И.В. Зарубина¹, А.А. Кондратенко¹,
Е.В. Михайлова², С.В. Кромский², Л.П. Сигарева²,
В.А. Горичный¹, Н.В. Пак¹, П.А. Слизов¹, А.А. Кокорина¹

Иммунопротективная терапия супрессии гуморального иммунного ответа, индуцированной гипоксией и токсемией

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

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

Резюме. Рассматривается возможность использования препаратов, ограничивающих токсемию и гипоксию, в частности ингибиторов протеолитических ферментов и антигипоксантов, в качестве средств, обладающих иммунопротективной активностью. В условиях экспериментальной модели тяжелой механической травмы на мышцах – гибридах первого поколения F1 (СВА×С57ВL6) проведена оценка иммунопротективной активности таких антигипоксантов, как амтизол и производное 1, 2, 4-триазино-5, 6 индола, а также контрикала – препарата, ограничивающего токсемию, и катионоакцепторного препарата димексида, вводимых иммунизированным эритроцитами барана животным сразу после травмы и в первые сутки посттравматического периода. Показано, что в организме мышцей, получивших антигипоксанты, контрикал и димексид, накапливается достоверно больше антителообразующих клеток по сравнению с их числом у животных контрольной группы. Таким образом, амтизол, производное 1, 2, 4-триазино-5, 6 индола, контрикал и димексид могут рассматриваться не только как препараты патогенетической терапии травмы, но и как иммунопротекторы – препараты, опосредованно ограничивающие формирование посттравматического иммунодефицита и риск развития инфекции у иммунокомпрометированного хозяина. Риск инфекционных осложнений и генерализации воспалительного процесса у больных после тяжелой механической травмы составляет более 50%. Профилактика инфекционных осложнений травматической болезни должна быть комплексной и направлена на коррекцию функции иммунной системы.

Ключевые слова: травма, гипоксия, токсемия, шок, антиген, иммунный ответ, вторичный иммунодефицит, инфекция.

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) аферентацией из поврежденных тканей; 2) кровоплазмотерией; 3) токсемией; 4) гипоксией. В селезенке животных, выживших после тяжелой политравмы и иммунизированных Т-зависимым антигеном, накапливается достоверно меньше антителообразующих клеток (АОК) по сравнению с их числом в селезенке интактных животных. В этом контексте представляется значимым оценить возможность профилактики посттравматического иммунодефицита уже на этапе оказания первой медицинской помощи, в частности проанализировать иммунопротективное действие антигипоксантов (амтизол и производное 1, 2, 4-триазино-5, 6 индола (ПТИ)), ограничивающего токсемию препарата контрикала и катионоакцепторного препарата диметилсульфоксида (димексида).

Цель исследования. Оценить возможность профилактики посттравматической супрессии иммунного

ответа, индуцированной гипоксией и токсемией, с использованием антигипоксантов – амтизола, ПТИ, ингибитора протеаз контрикала и катионоакцепторного препарата димексида.

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных была использована 381 самка мышей – гибридов первого поколения F1 (СВА–С57ВL6). Животных содержали в стандартных условиях вивария, в работе с ними руководствовались требованиями международных принципов и приказов [1–3]. 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). Из выживших животных путем случайной выборки на следующие сутки после травмы были сформированы четыре группы. Первая группа – мыши, получившие внутрибрюшинно амтизол в концентрации 5 мг/кг; вторая группа – мыши, получившие внутрибрюшинно ПТИ в концентрации

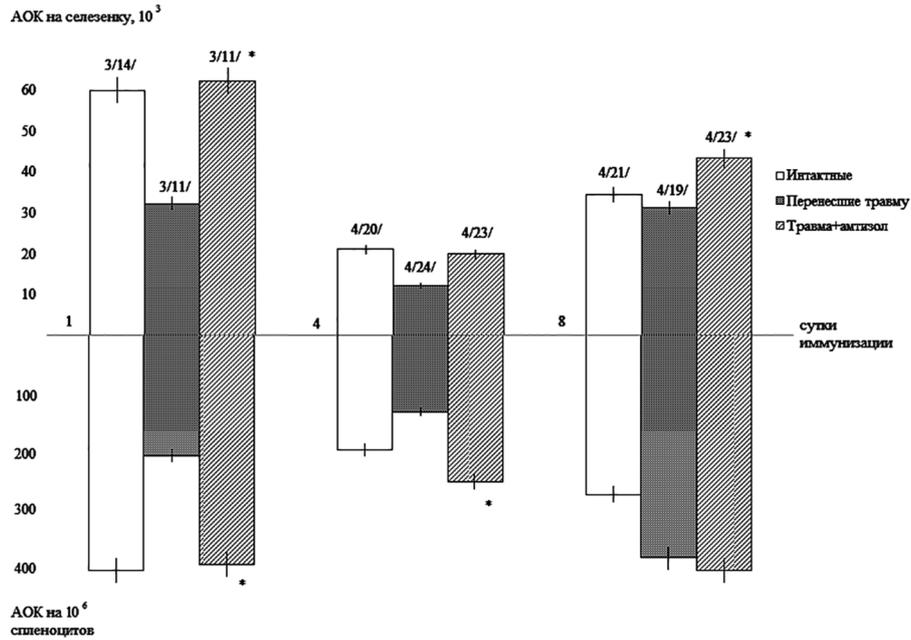


Рис. 1. Динамика гуморального иммунного ответа на эритроциты барана мышей, перенесших тяжелую политравму и получивших амтизол

20 мг/кг; третья группа – мыши, получившие внутривенно 60 калликреин ингибирующих единиц (КИЕ)/кг контрикала; четвертая группа – мыши, получившие внутривенно 0,5 мл 1% раствора димексида. Все препараты вводили в объеме 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Контрольную группу составили мыши, выжившие и получившие внутривенно 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Гуморальный иммунный ответ оценивали методом локального гемолиза в геле агарозы [4]. Учитывали число АОК в селезенке или на 10⁶ спленоцитов на 5-е сутки после иммунизации тимусзависимым антигеном – эритроцитами барана, вводимых в боковую вену хвоста в концентрации 2×10⁶ в объеме 0,5 мл среды 199 на следующие, а в отдельных экспериментах также на 4-е и 8-е сутки посттравматического периода.

Проверку статистических гипотез о различии исследуемых групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия на уровне p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Антигипоксанта амтизол, использованный однократно сразу после травмы, быстро, длительно и надежно блокировал развитие посттравматического иммунодефицита (рис. 1). Не менее эффективным оказалось ПТИ (рис. 2).

Введение 12 КИЕ контрикала сразу после тяжелой травмы, как оказалось, лишает сыворотку иммуноингибирующих свойств и надежно блокирует развитие посттравматической иммуносупрессии (рис. 3). Однократное введение димексида сразу после травмы

также дает заметный иммунопротективный эффект (рис. 4). После использования димексида на протяжении всего исследуемого периода (восемь суток) иммунный ответ был достоверно выше, чем в группе нелеченых мышей, а на 4-й день посттравматического

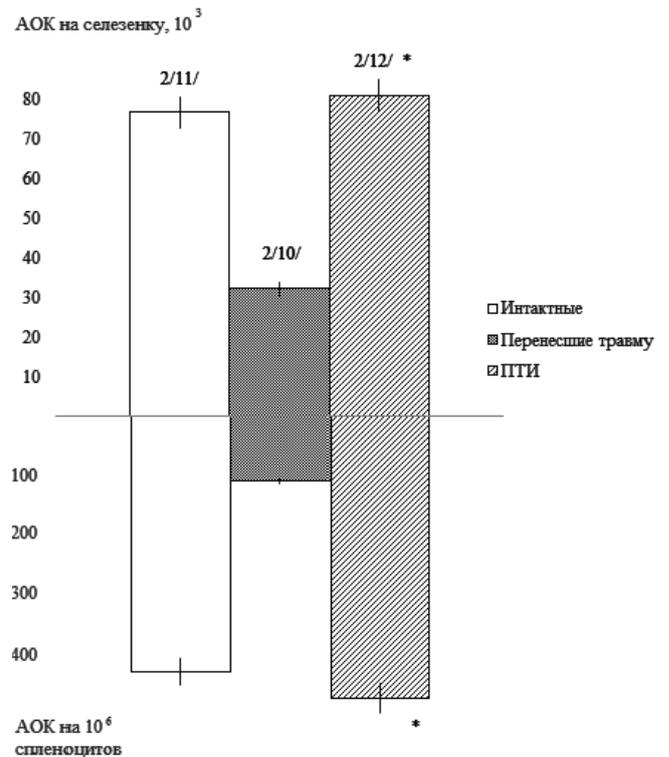


Рис. 2. Гуморальный иммунный ответ мышей, перенесших тяжелую политравму и получивших ПТИ

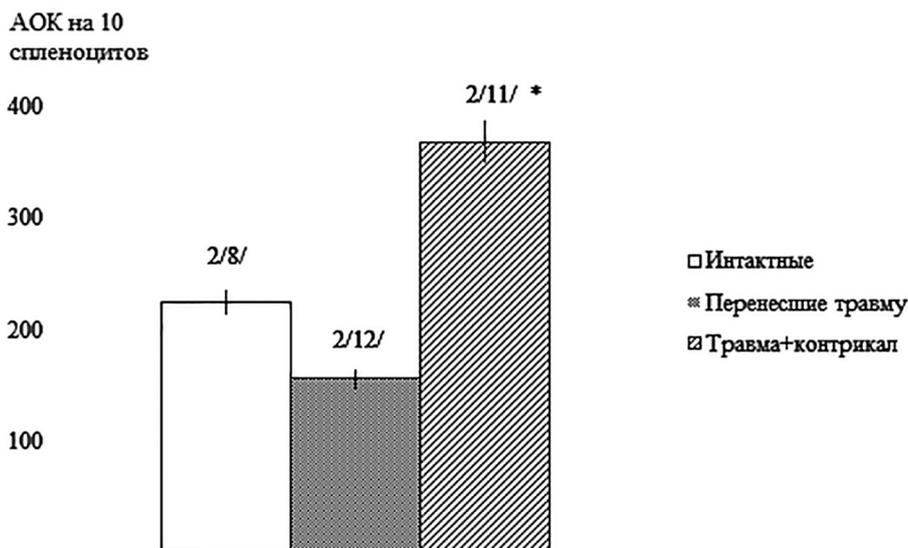


Рис. 3. Гуморальный иммунный ответ мышей, перенесших тяжелую политравму и получивших контрикал

периода, когда, как правило, манифестирует инфекция, он был равен таковому у интактных животных.

Заключение. Показано, что антигипоксанта (амтизол и ПТИ), ограничивающий токсемию препарат контрикал и катионацепторный препарат димексид, использованные сразу после тяжелой травмы для ограничения гипоксии и токсемии, достоверно нивелируют индуцированную травмой иммунную недостаточность. Таким образом, амтизол, ПТИ, контрикал и димексид следует оценивать как препараты выбора

на пути поиска средств профилактики посттравматического иммунодефицита.

Лечение пострадавших с тяжелой механической травмой, к сожалению, остается и на сегодняшний день далекой от разрешения проблемой. Длительность и стоимость лечения пострадавших при возникновении осложнений увеличивается в разы. Стертый характер инфекционного процесса у больных травматологического профиля обусловлен посттравматическим иммунодефицитом. В этом контексте применение в раннем посттравматическом периоде пре-

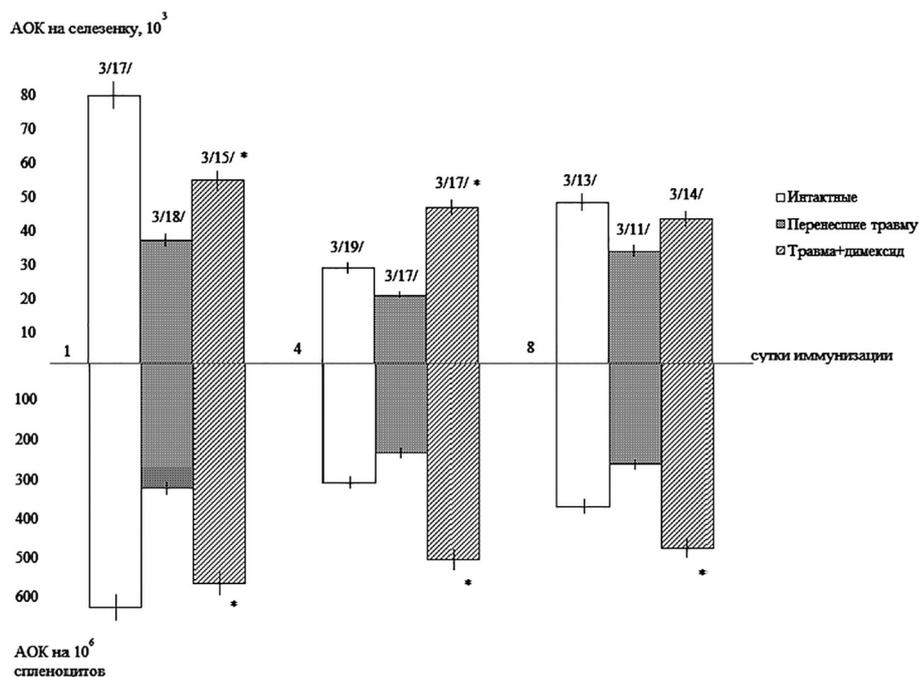


Рис. 4. Динамика гуморального иммунного ответа на эритроциты барана мышей, перенесших травму и получивших димексид

паратов, обладающих наряду с основным действием и иммуномодулирующими свойствами, представляется оправданным.

Литература

1. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Rus-LASA, 2012. – 48 с.
2. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123. – Страсбург, 1986. – 13 с.
3. 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). – М., 2016. – 6 с.
4. Jerne, R.N. Plague formation by single antibody-producing cells / R.N. Jerne, A.A. Nordin // Science. – 1963. – Vol. 140. – № 3565. – P. 405.

V.N. Alexandrov, I.V. Zarubin, A.A. Kondratenko, E.V. Mikhaylova,
S.V. Kromskiy, L.P. Sigareva, V.A. Gorichny, N.V. Pak, P.A. Slizhov, A.A. Kokorina

Immunoprotective therapy for suppression of humoral immune response induced by hypoxia and toxemia

Abstract. *The possibility of using preparations limiting toxemia and hypoxia, in particular inhibitors of proteolytic enzymes and antihypoxants, as preparations having immunoprotective activity is considered. Under the conditions of the experimental model of severe mechanical injury on mice-hybrids of the first generation F1 (CBA×C57BL6), the immunoprotective activity of such antihypoxants as amtsol and a derivative of 1, 2, 4-triazino-5, 6 indole, as well as a counterkal, a drug limiting toxemia and a cationoacceptor preparation of dimexide, administered to immunized erythothermal It has been shown that in the body of mice receiving antihypoxants, contrical and dimexide accumulate significantly more antibody-forming cells compared to their number in animals of the control group. Thus, amtsol, a derivative of 1, 2, 4-triazino-5, 6 indole, contrical and dimexide can be considered not only as preparations for pathogenetic therapy of trauma, but also as immunoprotectors – drugs that indirectly limit the formation of post-traumatic immunodeficiency and the risk of infection in an immunocompromised host. The risk of infectious complications and the generalization of the inflammatory process in patients after severe mechanical injury is more than 50%. Prevention of infectious complications of traumatic disease should be comprehensive and aimed at correcting the function of the immune system.*

Key words: *trauma, hypoxia, toxemia, shock, antigen, immune response, secondary immunodeficiency, infection.*

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