

90 и старше	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-	9	-	-	-	-	4	1	16
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Анализ материала свидетельствует о наличии двух пиков количества переломов шейки бедренной кости у мужчин в период инволюции (40–55, 60–80 лет) и одного пика числа переломов шейки бедренной кости у женщин (60–90 лет). Первый пик переломов у мужчин можно объяснить активным образом жизни при начавшемся остеопорозе в этот возрастной период. Пик подъема числа переломов в пожилой и старческий периоды объясняется прогрессирующим остеопорозом.

В процессе инволюции наблюдается тенденция к изменению анатомии проксимального отдела бедренной кости в сторону уменьшения шеечно-диафизарного угла и диаметра шейки бедренной кости, что несомненно может способствовать возникновению переломов шейки бедренной кости.

Локализация переломов шейки бедренной кости у мужчин и женщин в пожилом и старче-

ском периодах свидетельствует о неравномерности течения остеопороза в различных отделах конца бедренной кости. Не исключено, что более интенсивно остеопороз формируется в зоне соединения центров окостенения проксимального конца бедренной кости на ранних этапах остеогенеза.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Акулич Ю.В., Няшин Ю.И., Подгаец Р.М. и др. // Рос. журн. биомеханики. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 12–23.
2. Ключевский В.В. Хирургия повреждений. – Ярославль: ДИА-пресс, 1999. – С. 268–272.
3. Шапошников Ю.Г. // Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1997. – Т. 2. – С. 78–281.
4. Шаццлло О.И., Ариэль Б.М. // Морфология. – 1996. – № 6. – С. 112–115.
5. Muller M.E., Allgower M., Schneider R., et al. Manual of internar fixation. Techniques Recommended by the AO-Group. – Third edition. – 1996. – 150 p.

УДК 616-008.9-092.9:547.412.133

**ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ ПОЛИНУКЛЕАРОВ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА**

**Е.В. Авдеева, А.И. Конопля, Л.Н. Сернов, А.Л. Локтионов**

*Курский государственный медицинский университет;  
ВНЦ БАВ, Московская обл., Старая Купавна*

Изучено влияние производных оксиникотиновой кислоты на поглотительную и метаболическую активности полинуклеаров периферической крови крыс в условиях токсического поражения печени (CCl<sub>4</sub>). Установлено, что производные ОНК обладают различным действием на отдельные показатели поглотительной активности полинуклеаров периферической крови у крыс с токсическим поражением печени.

*Ключевые слова:* токсическое поражение печени, производные оксиникотиновой кислоты, поглотительная и метаболическая активности полинуклеаров крови крыс.

**OXINICOTINIC ACID DERIVATIVES INFLUENCE ON THE ACTIVITY OF POLYNUCLEARS IN RATS AFFECTED BY CARBON TETRACHLORIDE**

**E.V. Avdeyeva, A.I. Konoplya, L.N. Sernov, A.L. Loktionov**

*Abstract.* The influence of oxinicotinic acid derivatives on the absorbing and metabolic activities of polynuclears of rats periferal blood in conditions of toxic lesion of liver (CCl<sub>4</sub>) has been studied. The oxinicotinic acid derivatives were established to possess different activity on the separate parameters of absorbtive activity of polynuclears of rats periferal blood with toxic lesion of the liver.

*Key words:* toxic lesion of liver, derivatives of oxinicotinic acid, the absorbing and metabolic activities of polynuclears of rats blood.

От целостности и эффективности факторов неспецифической защиты (кожные и слизистые покровы, лимфатические узлы, фагоцитирующие клетки и др.) зависит постоянство внутренней

среды организма и невосприимчивость его к инфекциям. В настоящее время состоянию неспецифической реактивности организма придается большое значение при развитии ряда физиоло-

гических и патологических состояний [3, 5]. При токсическом поражении печени происходит усиление процессов перекисного окисления липидов в гепатоцитах, в результате чего происходит увеличение проницаемости клеточной мембраны и в кровь проникает большое количество субстанций, обладающих выраженными иммуномодулирующими свойствами, что изменяет активность иммунокомпетентных клеток с последующим развитием иммунопатологических осложнений [8].

Большой интерес в настоящее время представляют препараты оксиникотиновой кислоты (ОНК), которые, по данным ряда исследователей, обладают антигипоксическим и противоишемическим действием [7, 10]. Производные ОНК относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антиоксидантные, антирадикальные и мембраностабилизирующие свойства [4], обладают значительной неспецифической противовоспалительной активностью, усиливают процессы детоксикации, стимулируют звено гуморальной неспецифической защиты, что позволяет использовать их как иммунокорректоры с метаболическим механизмом действия [1, 9].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние производных оксиникотиновой кислоты (соединения синтезированы в ВНИЦ БАВ) на функциональную активность нейтрофилов периферической крови в условиях токсического поражения печени.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 48 крысах Вистар одного возраста массой 120-180 г. Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из 8 животных. Разброс в группах по исходной массе не превышал  $\pm 10\%$ . Все исследования проводили в одно и то же время суток с 8 до 12 ч с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Животных выводили из опыта декапитацией под эфирным наркозом. Для исследования от опытных животных получали нейтрофилы периферической крови.

Острое токсическое поражение печени у крыс вызывали пятикратным внутримышечным введением 50 %-го раствора  $CCl_4$  на оливковом масле из расчета 3 мл/кг массы тела в течение 5 дней с интервалом 24 ч. Производные ОНК вводили пятикратно (интервал 24 ч), внутривентриально, в экспериментально подобранных дозах: ХС-2 – 100 мг/кг, ХС-4 – 200 мг/кг, ХС-9 – 35 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали мексидол, который вводили внутривентриально, в дозе 30 мг/кг по той же схеме, что и исследуемые вещества.

Изучено влияние производных ОНК на поглотительную и метаболическую активности полинуклеаров периферической крови в условиях токсического поражения печени. Фагоцитарную активность лейкоцитов оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [2]. Функциональную активность нейтрофилов оценивали в тесте восстановления нитрогена тетразолия (НСТ). Учет результатов НСТ-теста проводили фотометрически, в mOD [6]. Определяли уровень спонтанной активности нейтрофилов (сНСТ), индуцированной опсонизированным зимозаном активности нейтрофилов (о/з НСТ), индуцированной неопсонизированным зимозаном активности нейтрофилов (н/з НСТ). Резервы функциональной активности клеток оценивали по коэффициентам активации – КАо (отношение о/з НСТ к сНСТ) и КАН (отношение н/з НСТ к сНСТ). Степень дискретности клеточной активности на различные стимулы определяли по коэффициенту опсонизации – КО (отношение о/з НСТ к н/з НСТ).

Математический анализ полученных данных проводили с помощью программы "Statistica 6.0 StatSoft, USA", достоверность различий по критериям Стьюдента, Вилкоксона-Манна и Уитни.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови установлено, что при моделировании токсического поражения печени достоверно уменьшается среднее количество поглощенных частиц латекса на один фагоцит, процент фагоцитирующих клеток и ИАФ по отношению к контрольной группе животных (табл. 1).

Таблица 1

Влияние производных ОНК на поглотительную активность полинуклеаров крыс, подвергнутых токсическому воздействию  $CCl_4$

Условия опыта	ФЧ	ФП	ИАФ
Контроль	2,18 $\pm$ 0,02	73,75 $\pm$ 2,13	1,61 $\pm$ 0,10
Введение $CCl_4$	1,71 $\pm$ 0,10 <sup>*1</sup>	68,00 $\pm$ 1,54 <sup>*1</sup>	1,16 $\pm$ 0,09 <sup>*1</sup>
Введение ХС-2 и $CCl_4$	2,01 $\pm$ 0,06 <sup>*1,2</sup>	80,13 $\pm$ 1,33 <sup>*1,2</sup>	1,62 $\pm$ 0,15 <sup>*2</sup>
Введение ХС-4 и $CCl_4$	2,03 $\pm$ 0,02 <sup>*1,2</sup>	83,88 $\pm$ 2,24 <sup>*1,2</sup>	1,71 $\pm$ 0,13 <sup>*2</sup>
Введение ХС-9 и $CCl_4$	2,16 $\pm$ 0,08 <sup>*2</sup>	81,75 $\pm$ 2,02 <sup>*1,2</sup>	1,77 $\pm$ 0,09 <sup>*2</sup>

Введение мексидола и CCl <sub>4</sub>	2,07±0,05 <sup>*1,2</sup>	74,88±1,55 <sup>*2-5</sup>	1,58±0,09 <sup>*2</sup>
---------------------------------------	---------------------------	----------------------------	-------------------------

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: \* –  $p < 0,05$ ; цифра рядом со звездочкой указывает по отношению к какой группе показатель достоверно отличается.

Введение соединений ХС-2, ХС-4, а также препарата сравнения – мексидола повышало ФЧ, но не до уровня данного показателя у здоровых животных, нормализация показателя происходила только при действии ХС-9. При исследовании ФП установлено, что соединения ХС-2, ХС-4 и ХС-9 обладали выраженным стимулирующим влиянием, так как на фоне применения этих препаратов он становился даже выше, чем в контрольной группе. Мексидол, напротив, обладал нормализующим действием на количество активных фагоцитов. Обращало на себя внимание то, что на фоне применения всех исследованных препаратов ИАФ не отличался от показателей здоровых крыс.

Таким образом, препараты под лабораторными шифрами ХС-2, ХС-4, ХС-9 и мексидол оказывали различное влияние на отдельные показатели фагоцитарной активности полинуклеаров периферической крови, в частности корректирующим влиянием на ФЧ обладало ХС-9, на ФП – мексидол, а на ИАФ – все изученные соединения. Нельзя не отметить гиперстимулирующего эффекта производных ОНК на количество активных фагоцитов.

С помощью фотометрического НСТ-теста исследована метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов крыс на фоне токсического поражения печени. Установлено, что введение CCl<sub>4</sub> достоверно уменьшает метаболическую активность нейтрофилов, угнетая спонтанную и стимулированную неопсонизированным и опсонизированным зимозаном активность нейтрофилов периферической крови. При этом оказалось, что о/з НСТ снижается на 20 % больше, чем н/з НСТ, то есть менее энергоемкий процесс для клетки (поглощения опсонизированного зимозана) происходит с меньшей скоростью, чем поглощение неопсонизированного зимозана, что может свидетельствовать о конкурентном ингибировании рецепторного аппарата полиморфноядерных клеток на фоне токсического пораже-

ния печени. В связи с этим наблюдалось закономерное снижение КАо и степени дифференцированности ответа на различные стимуляторы (КО), и из-за выраженного дисбаланса в изменениях спонтанной и стимулированной активности нейтрофилов периферической крови парадоксальное повышение кислородозависимой активности клеток в ответ на стимуляцию неопсонизированным зимозаном (КАн) (табл. 2).

При исследовании влияния препаратов ОНК на кислородзависимую активность полиморфноядерных клеток выявлено, что соединения ХС-9 и ХС-4 оказывали корректирующее влияние, препарат сравнения не проявлял эффекта, а на фоне действия ХС-2 наблюдалась максимальная супрессия (-59,38 %) сНСТ. Все производные ОНК корректировали н/з НСТ, при этом максимальный эффект отмечался при введении ХС-4 и мексидола, а минимальный – при введении ХС-2. На фоне действия соединений ХС-2, ХС-4 и мексидола о/з НСТ повышался, но не до уровня контрольных данных. Нормализация показателя происходила под действием соединения ХС-9, о/з НСТ был больше н/з НСТ только в группах животных, получавших ХС-9 и ХС-2, несмотря на низкую активность последнего препарата в отношении кислородозависимого метаболизма нейтрофилов периферической крови.

Изучение функциональных резервов клеток выявило, что внутрибрюшинное введение соединения ХС-9 нормализовало КАн, а остальные соединения обладали резко выраженным стимулирующим эффектом, причем максимальное повышение показателя (+194,44 %) обнаружено в группе животных, получавших ХС-2, что объясняется максимальным угнетением в этой группе сНСТ. Установлено, что соединения ХС-9 и ХС-4 не оказывали влияния на КАо, мексидол повышал показатель по сравнению с контрольной группой, а на фоне введения ХС-2 снова отмечена гиперстимуляция (+151,91 %) (табл. 3).

Таблица 2

**Влияние производных ОНК на метаболическую активность полинуклеаров крыс, подвергнутых токсическому воздействию CCl<sub>4</sub>**

Условия опыта	сНСТ	Δ, %	НСТ н/з	Δ, %	НСТ о/з Δ	Δ, %
Контроль	1037,50±62,59	–	1111,00±70,67	–	1310,63±112,91	–
Введение CCl <sub>4</sub>	694,38±73,11 <sup>*1</sup>	-33,07	800,13±68,85 <sup>*1</sup>	-27,98	638,75±61,63 <sup>*1</sup>	-51,26
Введение ХС-2 и CCl <sub>4</sub>	421,38±5,30 <sup>*1,2</sup>	-59,38	935,69±49,31 <sup>*2</sup>	-15,78	997,64±79,98 <sup>*1,2</sup>	-23,88
Введение	808,00±41,02 <sup>*3</sup>	-22,12	1151,38±46,13 <sup>*2</sup>	+3,63	875,75±53,05 <sup>*1-3</sup>	-33,18

XC-4 и CCl <sub>4</sub>						
Введение XC-9 и CCl <sub>4</sub>	1121,02±28,40 <sup>*2,3</sup>	+8,05	1037,63±21,86 <sup>*2,3</sup>	-6,60	1274,13±151,89 <sup>*2,3</sup>	-2,78
Введение мексидола и CCl <sub>4</sub>	651,00±37,42 <sup>*1,3-5</sup>	-37,25	1156,25±93,35 <sup>*2,4</sup>	+4,07	1085,13±105,90 <sup>*1,2</sup>	-17,21

Таблица 3

**Влияние производных ОНК на функциональные резервы нейтрофилов периферической крови крыс, подвергнутых токсическому воздействию CCl<sub>4</sub>**

Условия опыта	КАо	Δ, %	КАн (нз/с)	Δ, %	КО(оз/нз)	Δ, %
Контроль	1,31±0,14	-	1,08±0,07	-	1,24±0,15	-
Введение CCl <sub>4</sub>	1,20±0,39	-8,39	1,49±0,48 <sup>*1</sup>	+37,96	0,83±0,10 <sup>*1</sup>	-33,06
Введение XC-2 и CCl <sub>4</sub>	3,30±0,80 <sup>*1,2</sup>	+151,91	3,18±0,81 <sup>*1,2</sup>	+194,44	1,25±0,22 <sup>*2</sup>	+0,81
Введение XC-4 и CCl <sub>4</sub>	1,23±0,28 <sup>*3</sup>	-6,11	1,73±0,36 <sup>*1-3</sup>	+60,18	0,90±0,20 <sup>*3</sup>	-27,42
Введение XC-9 и CCl <sub>4</sub>	1,26±0,29 <sup>*3</sup>	-3,82	1,11±0,24 <sup>*2,3</sup>	+2,8	1,44±0,34 <sup>*2,3</sup>	+16,13
Введение мексидола и CCl <sub>4</sub>	1,71±0,31 <sup>*1-5</sup>	+30,53	1,87±0,36 <sup>*1-3,5</sup>	+73,15	1,36±0,39 <sup>*2</sup>	+9,68

В связи с описанными изменениями функциональных резервов нейтрофилов периферической крови у крыс, получавших XC-2 и XC-4, отмечалась минимальная способность клеток к дискретному ответу на различные стимуляторы (КАо был равен -27,42 % и +0,81 % соответственно), у животных, которым вводили мексидол и XC-9, установлено повышение показателя с максимальной стимуляцией в последнем случае (+16,13 %).

Таким образом, суммируя эффекты влияния производных ОНК на метаболическую активность полиморфноядерных клеток, можно сделать вывод, что максимальной эффективностью обладало соединение XC-9, минимальной – XC-2, а препарат сравнения и XC-4 заняли промежуточное положение.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Производные ОНК XC-2, XC-4 и XC-9 в дозах 100, 200 и 35 мг/кг соответственно обладают различным действием на отдельные показатели поглотительной активности полинуклеаров периферической крови у крыс с токсическим поражением печени: XC-9 нормализует ФЧ, мексидол – ФП, все производные ОНК – ИАФ.

2. Соединение XC-9 на фоне действия CCl<sub>4</sub> обладает максимальным корригирующим влиянием на кислородозависимую активность нейтрофилов.

3. XC-9 у животных с моделируемой патологией печени, значительно увеличивает резервы функциональной активности клеток.

4. Мексидол в дозе 30 мг/кг по действию на функциональную активность нейтрофилов периферической крови оказался средним по эффективности среди всех изученных производных ОНК.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Базарная Т.В. Иммуномодулирующая активность производных оксиникотиновой кислоты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 1996. – 20 с.
2. Белокрыцкий Д.В. // Лаб. методы иссл. в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. – М., 1987. – С. 310–311.
3. Белоцкий С.М. // Иммунология инфекционного процесса / Под ред. В.И. Покровского, С.П. Гордиенко, В.И. Литвинова. – М., 1994. – С. 199–210.
4. Воронина Т.А. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: тр. нац. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Смоленск, 2001. – С. 191–193.
5. Громыкина Н.Ю., Крымская Л.Г., Козлов В.А. // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 24, № 1. – С. 59–79.
6. Зинкин В.Ю., Годков М.А. // Клинич. лаб. диагностика. – 2004. – № 8. – С. 26–29.
7. Киселёва Н.Г., Перова Н.В. // Кардиология. – 1994. – № 12. – С. 73–78.
8. Конопля А.И. Эндогенные иммуномодуляторы как фактор сохранения гомеостаза при патологии печени: дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1989. – 312 с.
9. Лунева Н.В. Иммуномодулирующее, антиоксидантное и гепатопротекторное действие мексидола и персульфата натрия в условиях ишемии печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 1998. – 22 с.
10. Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2004. – № 1. – С. 24–28.