

УДК 616-001-031.25:616.8:616.43:616-097

© Коллектив авторов, 2012.

РОЛЬ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев, С.В. Пищулина, М.С. Кишеня, С.Я. Коровка

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра патофизиологии (зав. – член-корр. НАМН Украины, проф. В.Н. Ельский), г. Донецк.

THE ROLE OF NEUROIMMUNOENDOCRINE MECHANISMS IN ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME FORMATION AT TRAUMATIC DISEASE

V.N. Yelsky, S.V. Zyablitsev, S.V. Pischulina, M.S. Kishenya, S.Ya. Korovka

SUMMARY

The investigation of endogenous intoxication syndrome was performed on experimental models of traumatic disease, indices of neuroimmunoendocrine regulation was studied. More intensive development of endogenous intoxication syndrome with multiple organ failure and most percent of lethality was observed in animals with long compression of soft tissue. Animals with brain injury had endogenous intoxication caused by immunosuppression and hormonal disbalance.

РОЛЬ НЕЙРОИМУНОЭНДОКРИННИХ МЕХАНІЗМІВ У ФОРМУВАННІ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ХВОРОБІ

В.М. Єльський, С.В. Зябліцев, С.В. Піщуліна, М.С. Кишеня, С.Я. Коровка

РЕЗЮМЕ

Дослідження синдрому ендогенної інтоксикації проведено на експериментальних моделях травматичної хвороби, вивчені показники нейроімуноендокринної регуляції. Встановлено, що у тварин з тривалим роздавлюванням м'яких тканин спостерігається більш бурхливий перебіг синдрому ендогенної інтоксикації з розвитком поліорганної недостатності та найбільшим відсотком летальності. У тварин з черепно-мозковою травмою спостерігається розвиток синдрому ендогенної інтоксикації за рахунок імуносупресії та гормонального дисбалансу.

Ключевые слова: травматическая болезнь, синдром эндогенной интоксикации, нейроиммуноэндокринная регуляция.

Травматическая болезнь (ТБ) представляет собой одну из сложнейших проблем современности в связи с высоким уровнем шахтного травматизма, ростом техногенных катастроф [1, 2, 11]. Основные причинно-следственные взаимоотношения, определяющие дальнейшее развитие болезни, ее тяжесть и исходы закладываются в остром (критическом) периоде, который включает первые двое суток после травмы [4, 5]. Защитно-адаптационная реакция организма на травматическое воздействие определяется структурной и функциональной целостностью нейрогуморальных и иммунной систем [3, 6-8]. Принципиально важным является определение того, какие именно реакции следует рассматривать как биологически целесообразные – адаптивные, а какие из них являются патологическими [9, 10, 12]. В связи с этим целью исследования явилось изучение нейроиммуноэндокринных маркеров, роли сигнальных молекул в развитии синдрома эндогенной интоксикации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 168 крыс-самцов у которых моделировали ТБ путем нанесения черепно-мозговой травмы (1-я группа), травмы по Кеннону (2-я группа) и длительным раздавливанием мягких

тканей бедра (3-я группа). В сыворотке крови в течение 48 часов после травмы биохимическими методами определяли показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) – малоновый диальдегид (МДА) и диеновые конъюгаты (ДК); активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и уровень б-токоферола, а также содержание молекул средней массы (МСМ) и метаболита NO; активность лизосомальных ферментов (катепсина Д и кислой фосфатазы); иммуноферментным анализом с помощью коммерческих наборов («DSL», США; «Amershamm», Англия) определяли уровни гормонов: адренокортикотропного (АКТГ), вазопрессина (ВП), кортикостерона (Кс); цитокинов (TNF α и IL-1 β), а также простаноидов (простагландин F_{2a} и тромбксана). Для оценки функционального состояния иммунной системы и определения лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) подсчитывали общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, изучали уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), показатели клеточного и гуморального иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+). Статистическую обработку полученных результатов

проводили с применением лицензионных пакетов Statistica 6 (Stat Soft Rus), Statistica Neural Networks (Statsoft Inc.) Все этапы эксперимента проводили в соответствии с положениями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использование различных моделей ТБ позволило изучить особенности развития синдрома эндогенной интоксикации. Наибольшая летальность была отмечена у животных 3-й группы и достигла 43 % к исходу 2-х суток. У животных 1-й и 2-й группы летальность составила 23 % и 26 %, соответственно. Функциональный резерв организма лишь до определенной меры может компенсировать повреждающее действие постоянно высокой экстрацеллюлярной концентрации токсических продуктов ПОЛ. В подтверждение этого положения свидетельствовали данные по оценке содержания в крови МСМ. Максимальный прирост этих показателей был отмечен у животных 3-й группы уже через 24 часа после травмы. Особенно показательными были результаты определения МСМ₂₆₀, содержание которых у животных 3-й группы достигало максимального прироста (178 ; $p < 0,05$) через 12 часов после травмы. Повышение этой фракции и отсутствие какой-либо разницы между показателями МСМ у животных 1-й и 2-й групп показывало, что независимо от механизма травматического воздействия и модели ТБ к этому сроку (24 часа после травмы) формировался синдром посттравматической эндогенной интоксикации.

Накопление в крови токсических продуктов ПОЛ (МДА и ДК) сопровождалось гиперферментемией. В 3-й группе максимальное повышение МДА в 4,3 раза ($p < 0,05$) наблюдалось через 12 часов после травмы, в то время как в 1-й и 2-й группах животных – через 24 часа (в 3,1 и 3,4 раза, $p < 0,05$, соответственно). Активация лизосомальных ферментов происходила последовательно: на первом этапе – в первые часы после травмы накопление продуктов ПОЛ сопровождалось максимальной активацией катепсина Д; позже (через 3 часа после травмы) повышалась активность кислой фосфатазы в крови. Истощение резервов антиоксидантных систем (АОС) происходило постепенно и последовательно. По динамике активности супероксиддисмутазы (СОД) выделенные группы хоть и несколько отличались, но по конечному результату разницы не было – активность СОД снижалась до минимальных, практически нулевых значений.

В отдельной серии экспериментов было проведено исследование уровня метаболитов NO (нитритов) и интерлейкинов (TNF α , IL-1 β). В 1-й

группе животных не было существенных изменений системы провоспалительных цитокинов и метаболизма NO в течение первых 24 часов после травмы. В 3-й группе система цитокинов резко активировалась, что проявлялось гиперпродукцией IL-1 β (в 2,3 раза, $p < 0,05$) и TNF- α (в 2,6 раза, $p < 0,05$) на фоне повышенного метаболизма NO (уровень нитритов повысился в 1,9 раза $p < 0,01$).

Активация процессов ПОЛ и протеолитических ферментов, выделение эндотоксинов, как на системном, так и на тканевом уровнях способствовали преобладанию синтеза из арахидоновой кислоты повреждающих простаноидов – простагландина F_{2a} и тромбоксана, что приводило к более активному выведению в кровь стресс-индуцирующих гормонов – ВП и АКТГ. Содержание ВП в плазме крови у животных 2-й группы все время наблюдения было стабильно повышенным и составило через 3, 24 и 48 часов после травмы, соответственно, 243 %, 228 % и 185 % от контрольного уровня ($p < 0,05$ во всех случаях). У животных 1-й группы прирост содержания гормона был выражен в большей степени и составил в те же сроки, соответственно, 381 %, 302 % и 256 % ($p < 0,05$ во всех случаях). У животных 3-й группы максимальный уровень ВП был отмечен через 24 часа (364 %, $p < 0,05$) с последующим его снижением к 48 часам. Анализ содержания в крови травмированных животных АКТГ и Кс показал активацию как центрального, так и периферического звеньев гипофизарно-кортикоадреналовой системы. У животных 1-й группы содержание АКТГ возрастало, достигнув максимума уже через 3 часа после травмы (до 154 % от контрольного уровня; $p < 0,05$). Затем все время наблюдения оно удерживалось на относительно высоком уровне и составило 137 % через 24 и 123 % через 48 часов после травмы (статистически значимо не отличалось от его содержания в контроле, $p > 0,05$ в обоих случаях). В 1-й группе содержание Кс через 3 часа после травмы достигло 326 %, через 24 часа – 374 % и через 48 часов – 201 % ($p < 0,05$ во всех случаях) по сравнению с контрольным уровнем. Во 2-й и 3-й группах содержание Кс сразу после травмы было повышено в несколько большей степени, чем в 1-й, но раньше наступал спад содержания гормона в крови. Так, через 3 часа после травмы содержание Кс было повышено до 319 %, через 24 часа – до 231 % и через 48 часов – до 173 % ($p < 0,05$ во всех случаях).

В крови животных независимо от вида травматического воздействия наблюдалось повышение общего количества лейкоцитов преимущественно за счет нейтрофилов и умеренное снижение лимфоцитов. При этом более выраженный нейтрофильный лейкоцитоз был отмечен у животных 3-й группы уже через 3 часа после травмы с иммуносупрессией преимущественно Т-клеточного звена. ЛИИ был повышен через 3 часа у животных

всех групп, но если максимальное повышение показателя наблюдалось у животных 3 группы (в 6,1 раза, $p < 0,05$) сразу после травмы, то у животных 1-й группы максимального повышения он достигал к исходу 1-х суток (в 4,3 раза, $p < 0,05$). Животные с травмой по Кеннону имели повышение этого показателя в 4,9 раза через 3 часа после травмы без существенного снижения в последующие сроки наблюдения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное комплексное исследование позволило сделать определенные выводы. Независимо от тяжести течения ТБ формировался синдром посттравматической эндогенной интоксикации. В основе формирования синдрома лежал запуск процессов липопероксидации и накопление в крови и тканях продуктов ПОЛ. У животных с разными моделями ТБ несмотря на наличие синдрома эндогенной интоксикации имелись существенные отличия. Так, у животных черепно-мозговой травмой на первый план выступали дисгормональные нарушения, а степень интоксикации нарастала постепенно к 24-48 часам. У животных с длительным раздавливанием уже с первых часов травматического воздействия наблюдалось значительное увеличение показателей ПОЛ, МСМ, ЛИИ и провоспалительных цитокинов, что свидетельствовало о более интенсивной степени нарастания токсикоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабоша В. А., Пастернак В. Н., Золотухин С. Е., Шпаченко Н. Н., Чирах С. Х. Некоторые аспекты догоспитального этапа оказания помощи пострадавшим с политравмой при авариях на угольных шахтах // «Медицина катастроф»: Материалы международной конференции. — М., 1990. — С. 53.
2. Возіанов О.Ф. Смертність населення України: головні причини, шляхи подолання негативних тенденцій // Журн. АН України. — 1996. — Т. 2, № 2. — С. 191-198.
3. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Бюлл. экспер. биол. мед. — 2000. — № 7. — С. 6-9.
4. Ельський В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патолофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми / Под ред. В.И. Черния. — Донецк.: Новый мир, 2004. — 200 с.
5. Ельський В. Н., Гусак В. К., Кривобок Г. К., Талалаенко А. Н. и др. Взрывная шахтная травма. Донецк: «Апекс», 2002. 172 с.
6. Зяблицев С.В. Патогенетическая роль нарушений нейрогуморальной регуляции при травматической болезни головного мозга // Клінічна та експериментальна патологія. — 2004. — Т III, №2, Ч.2. — С. 315-317.
7. Кармен Н.Б. Состояние мембран клеток в острый посттравматический период тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы // Вестн. интенсив. терапии. — 2001. — № 1. — С. 31-34.
8. Пренатальний стресс і нейроендокринна патологія / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко и др. — Чернівці: Медакадемія, 2004. — 351 с.
9. Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б. Изменения функций внутренних органов при тяжелой сочетанной механической травме // Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях: Материалы к «круглому столу» / СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. — СПб., 2001. — 18 с.
10. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // The ACCP/SCCM consensus conference committee Chest. — 1992. — P. 1644-1655
11. Grindel S.H. Epidemiology and pathophysiology of traumatic brain injury // Curr. Sports. Med. Rep. — 2003. — Vol. 2, № 1. — С. 18-23/
12. Ware L.B. Plasma biomarkers of oxidant stress and development of organ failure in severe sepsis / Ware L.B., Fessel J.P., May A.K., Roberts L.J. // Shock. — 2011. — 36(1). — P.12-17.