

У пациентов четвертой группы имело место преимущественное снижение слухоречевой кратковременной памяти (тест Лурия) с нарушением запоминания словесных обозначений и цифр, а также зрительной памяти без значимых изменений на фоне лечения.

Особенностью нейропсихологических расстройств при ишемическом инсульте является не только формирование очага дисгемии, но и существование зон с компенсированным и субкомпенсированным кровоснабжением, нарушение связей между мозговыми центрами и формирование нового стереотипа межцентральных отношений. Функция памяти складывается из трех фрагментов: запечатления информации, хранения и воспроизведения. Тестирование для изучения мнестических функций включает изучение этапа воспроизведения информации. На качество запоминания влияют многие факторы: эмоциональная окраска восприятия, направленность внимания, уровень бодрствования, напряжение, мотивационное подкрепление [2, 5].

Нарушение запоминания материала с использованием цифр, словесных обозначений было более выраженным при ишемическом поражении височной и медиобазальных отделов лобной коры, подтвержденных с помощью нейровизуализации, и сочетались с угнетением когнитивных функций.

При обширных и множественных очагах страдали все виды памяти, что, по-видимому, обусловлено нарушением не только морфологического субстрата, но и межцентральных связей поврежденных и сохранных зон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ишемическими инсультами снижены не только кратковременная слухоречевая память, но и семантическая память (сумма категорийной и концептуальной информации).

2. При поражении лобной доли и средних отделов височной извилины в большей степени нарушено запоминание нового материала, конкретно-образная и абстрактно-образная виды памяти.

3. Расширение спектра пептидных соединений и рациональное использование электростимуляции способствуют восстановлению кратковременной памяти преимущественно при полусферной локализации инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буклина С.Б. // Неврол. и психиатрия. – 1999. – № 9. – С. 10–15.
2. Буклина С.Б. // Неврол. и психиатрия. – 2002. – № 9. – С. 32–36.
3. Ибодулаев З.Р. // Неврол. и психиатрия. – 2002. – № 9. – С. 52–53.
4. Карлов В.А. Неврология. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 620 с.
5. Лурия А.Р. Высшие корковые функции и их нарушение при локальных поражениях мозга. – М.: Наука, 1986. – 350 с.
6. Сидорова С.А., Завьялов А.В., Ласков В.Б. Способ лечения постинсультных парезов: патент № 2040282 РФ: МКИ : а 61 В 1/18/ Курский гос. мед. ин-т № 5038478/14; заявл. 18.02.92; опубл. 27.07.95, бюл. № 21. – 2 с.
7. Хомская Е.Д. Нейропсихология. – М: Изд-во МГУ, 1987. – 288 с.

УДК 616.37–002

МАРКЕРЫ ЭНДОТОКСИКОЗА И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

С.В. Морозов, В.Т. Долгих, В.Л. Полуэктов
Омская государственная медицинская академия

MARKERS OF ENDOTOXICOSIS AND ANTIOXIDATIVE DEFENCE SYSTEM IN EXPERIMENTAL PANCREONECROSIS

S.V. Morozov, V.T. Dolgikh, V.L. Poluektov

Abstract. The objective of the research was to justify indications for application of antioxidants during experimental pancreonecrosis on the basis of estimation of intensity of lipid peroxidation processes and the condition of antioxidant system.

Erythrocytes, plasma, blood serum, tissues of pancreas and liver of dogs were used as substrates for the research. Ten healthy animals constituted the control group. The comparison groups were ten animals with the experimental pancreonecrosis (12 hours for the 2nd group (5 dogs), 24 hours for the 3rd group (5 dogs). During all periods of the research in blood, tissues of pancreas and liver intensification of processes of lipid peroxidation and rise of the content of toxins of average molecular weight against a background of suppression of the antioxidant system were observed. In the liver tissue of the 3rd group dogs there was an increase of the glutathione content to initial level. A leading role of this organ in antioxidants supply by means of their synthesis and in lipid peroxidation regulation has been proved.

Key words: endotoxycosis, experimental pancreonecrosis, antioxidative defence

В нашей стране заболеваемость острым панкреатитом составляет примерно 40–60 случаев на 100 тысяч населения [4]. Острый панкреатит сопровождается высокой летальностью,

которая достигает 100 % [7, 8, 15]. Во многом это обусловлено сложностью патогенеза, мало изученным звеном которого является состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ)

и антиоксидантной системы (АОС) органов естественной детоксикации организма. Известно, что повреждение ацинарных клеток под действием свободных радикалов, накапливаемых в ткани поджелудочной железы при деструкции ее паренхимы, приводит к ингибированию антиоксидантных систем организма [13], в которых печени отводится ключевая роль. На основании изучения только продуктов ПОЛ в ткани поджелудочной железы [3] можно лишь косвенно судить о состоянии АОС, поскольку динамика показателей интенсивности свободнорадикальных реакций и содержание антиоксидантов в организме порой имеют противоположную направленность [12]. Резкая интенсификация свободнорадикальных реакций и накопление продуктов этих реакций в крови может не приводить к изменению содержания и активности основных компонентов АОС [12].

До настоящего времени механизмы поражения печени при остром панкреатите, функционально-метаболическое состояние которой отражается на динамике послеоперационного периода, изучены недостаточно [3]. В литературе встречаются лишь единичные данные о состоянии процессов ПОЛ в крови и ткани печени при остром панкреатите [3, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обосновать показания к применению антиоксидантов при экспериментальном панкреонекрозе на основании оценки интенсивности перекисного окисления липидов, состояния АОС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Острые эксперименты проведены на 20 беспородных собаках обоего пола массой 8–16 кг. Панкреонекроз вызывали интрапаренхиматозным введением аутожелчи [1]. Животные были разделены на 3 группы: I группа – контроль (10 здоровых животных). У 10 собак моделировали панкреонекроз. Животных выводили из эксперимента через 12 часов (5 собак – II группа) и 24 часа (5 собак – III группа). В плазме крови ранее использованными методами [6, 10] определяли содержание токсинов среднемолекулярной массы (МСМ) и лактата. В эритроцитах ис-

следовали содержание восстановленного глутатиона, малонового диальдегида (МДА) [6, 10]. Прижизненно проводили забор ткани поджелудочной железы и печени до 500 мг, где исследовали содержание восстановленного глутатиона, МДА, мочевой кислоты и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [6, 10].

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции *r*. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями "Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных" (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эритроцитах собак II группы (табл. 1) отмечается недостоверное повышение МДА по сравнению с исходным уровнем на 45,3% ($p > 0,05$), что может отражать замедленную элиминацию из тканей в гемоциркуляцию. В III группе уровень МДА достоверно выше исходного на 42,6% ($p < 0,05$). Отмечается прогрессирующее увеличение уровня МСМ в плазме крови II и III групп на 193,9 ($p < 0,001$) и 282,4% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, соответственно. Поскольку компоненты фракции МСМ угнетают окислительно-восстановительные процессы в клетках, это свидетельствует о переходе состояния животных в критическое. Рост компонентов эндотоксикоза в крови приводит к снижению содержания глутатиона в эритроцитах II и III групп, по сравнению с исходными данными на 11,7 ($p < 0,01$) и 11,7% ($p < 0,01$) соответственно.

В ткани поджелудочной железы II и III групп (табл. 2) отмечается чрезмерная интенсификация ПОЛ, что проявляется прогрессирующим ростом содержания МДА по сравнению с исходным, на 13,2 ($p < 0,01$) и 32,82% ($p < 0,001$) соответственно. Полученные результаты согласуются с данными литературы [3, 14]. Концентрация глутатиона в этом органе у собак II группы, несмотря на рост МДА, остается на цифрах равных исходным.

Таблица 1

Изменения биохимических показателей крови собак при панкреонекрозе ($M \pm m$)

Этапы исследования	Исследуемый показатель			
	МДА, ммоль/л	Глутатион, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	МСМ, ед.
I	5,8±2,2	0,43±0,04	1,74±0,04	0,21±0,01
II	10,6±2,1*	0,38±0,02**	2,73±0,30*	0,42±0,01***
III	13,6±1,9*	0,38±0,01**	2,20±0,50*	0,61±0,05***^^

* – $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к контролю, ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ между II и III группами.

Таблица 2

Метаболические нарушения в органах у собак при панкреонекрозе ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Этапы исследования	Объект исследования	
		Поджелудочная железа	Печень
МДА, ммоль/г	I	2,58±0,08	0,57±0,10
	II	2,97±0,08**	1,15±0,06***
	III	3,84±0,07***^	1,26±0,06***
Глутатион, ммоль/г	I	0,56±0,01	0,85±0,02
	II	0,56±0,05	0,68±0,05**
	III	0,48±0,03*	0,80±0,10
Г-6-ФДГ, ммоль/(ч г)	I	0,97±0,03	1,54±0,08
	II	1,28±0,30	1,59±0,30
	III	0,50±0,04***^	1,05±0,10**
Мочевая кислота, ммоль/г	I	60±4	378±42
	II	75±2,7***	671±19***
	III	68±2,0*^	604±26***

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по отношению к контролю. ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$ между II и III группами.

Возможно, расходование антиоксидантов происходит за счет эндогенных резервов и их перераспределения в пользу очага воспаления [9]. В поддержании высоких цифр глутатиона большое значение имеет активность фермента Г-6-ФДГ, способствующая его редукции из окисленной формы, уровень которой во II группе превышает исходный на 24,2 % ($p < 0,05$). Повышенный расход антиоксидантов в очаге воспаления, а также снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в III группе животных на 48,5 % ($p < 0,001$) приводит к дефициту глутатиона, концентрация которого на 14,3 % ($p < 0,05$) ниже исходного уровня.

Из-за дефицита восстановленного глутатиона нарушается механизм переноса электронов в рамках тканевого дыхания, что приводит к уменьшению утилизации кислорода тканями и в значительной степени усугубляет метаболические расстройства в клетках [12].

Повышение уровня лактата в эритроцитах собак II группы на 36,3 % ($p < 0,05$) по отношению к исходному свидетельствует о гипоксии, вследствие чего снижается выработка АТФ, усиливается распад пуриновых мононуклеотидов, обуславливающий увеличение уровня мочевой кислоты на 30,3 % ($p < 0,05$), не только в эритроцитах, но и в ткани поджелудочной железы II и III групп животных на 20 % ($p < 0,001$) и 11,8 % ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с исходными цифрами.

С увеличением тяжести заболевания имеет место тенденция накопления МДА в периферической крови и ткани поджелудочной железы на фоне депрессии ферментов антиоксидантной защиты. Во II и III группах сохранялась прямая корреляция между интенсивностью свободнора-

дикального окисления в крови и ткани поджелудочной железы ($r = 0,9922$ и $r = 0,9968$ соответственно). Рост уровня МДА в крови можно расценить как неблагоприятный прогностический признак, свидетельствующий о прогрессировании деструктивных процессов в поджелудочной железе, что согласуется с результатами исследований некоторых авторов [3].

Поджелудочная железа является по существу первым органом-мишенью аутоферментной агрессии. Заболевание сразу приобретает генерализованный характер с поражением отдаленных органов и тканей, которые могут превалировать над изменениями в первичной зоне агрессии [5]. При остром панкреатите ферменты поджелудочной железы, продукты их взаимодействия с тканями и различными веществами, циркулирующими в крови, оказывают влияние на микроструктуру и функцию печени [2].

В печени собак II группы отмечается достоверное ($p < 0,01$) снижение концентрации глутатиона на 20 % по сравнению с контролем, что свидетельствует об угнетении синтеза этого трипептида вследствие активации процессов ПОЛ, о чем свидетельствует повышение уровня МДА на 50,5 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. МДА в печени прогрессирующе увеличивается и в III группе превышает исходный на 55,5 % ($p < 0,001$). Во II и III группах также сохранялась прямая корреляция между интенсивностью свободнорадикального окисления в крови и ткани печени ($r = 0,9922$ и $r = 0,992$ соответственно). Эти данные согласуются с результатами экспериментальных и клинических исследований многих авторов [14]. При прогрессировании панкреонекроза происходит торможение реутилизации гипоксантина в пуриновые мононуклеотиды вследствие дефицита фосфорибозилдифосфата, обусловленного снижением генерации рибозо-5-фосфата в пентозном цикле. Усиленное образование мочевой кислоты в ткани печени II и III групп превышает контроль на 43,7 % ($p < 0,001$) и 37,5 % ($p < 0,001$) соответственно, что сопряжено с повышенной генерацией ксантиноксидазной супероксидных радикалов.

Повышение уровня глутатиона в III группе животных до исходных цифр можно объяснить компенсаторным выбросом антиоксидантов, синтезируемых в печени [2]. Не вызывает сомнения ведущая роль комплексной системы антиоксидантной защиты печени в регуляции течения процессов липопероксидации.

Снижение активности Г-6-ФДГ в печени животных III группы на 31,9 % ($p < 0,01$) по сравнению с исходными цифрами можно объяснить воздействием на энзим токсических веществ, в частности, с накоплением в крови высоких концентраций МСМ и МДА. Доказано ингибирующее влияние МСМ на ферментативное окисление и не-

специфическое мембранотропное действие, сопровождающееся повышением проницаемости клеточных и лизосомальных мембран, приводящее к изменению их физико-химических характеристик [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Экспериментальный панкреонекроз сопровождается окислительным стрессом, что приводит к угнетению ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты.

2. Печень рано подвергается воздействию окислительного стресса и обладает выраженными компенсаторными резервами как основной продуцент антиоксидантов.

3. С целью коррекции окислительного стресса патогенетически обосновано применение антиоксидантов гепатотропного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянов В.М., Ступин И.В., Егеев В.Н. и др. // Клинич. хирургия. – 1989. – № 11. – С. 24–26.
2. Власов А.П., Герасименко А.В., Тарасова Т.В. и др. // Материалы IX конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – СПб., 2002. – С. 193–194.
3. Демин Д.Б., Тарасенко В.С., Волков Д.В. и др. // Вестн. хирургии. – 2003. – № 5. – С. 47–50.

4. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. – СПб.: Деан, 2000. – 480 с.

5. Луцевич Э.В., Чепеленко Г.В. // Хирургия. – 2001. – № 9. – С. 57–60.

6. Морозов С.В. Прогнозирование и профилактика послеоперационного панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1999. – 151 с.

7. Назыров Ф.Г., Ваккасов М.Х., Акилов Х.А. и др. // Анн. хир. гепатол. – 2001. – № 2. – С. 131–135.

8. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлулов С.В. и др. // Рос. мед. журн. – 2002. – №1. – С. 34–39.

9. Прокопьева Н.В. Исследование системы метаболизма ксенобиотиков в печени при остром панкреатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2000. – 27 с.

10. Толкач А.Б., Долгих В.Т., Рейс Б.А. и др. // Анест. и реаним. – 2001. – № 2. – С. 51–55.

11. Тупикова З.Н. // Вопр. мед. химии. – 1983. – № 3. – С. 108–111.

12. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 122 с.

13. Чудных С.М., Титова Г.П., Турчина Е.П., и др. // IX Всерос. съезд хирургов. – Волгоград, 2000. – С. 127–128.

14. Dabrowski A., Gabryelewicz A. // Scand. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 29, № 10. – P. 943–948.

15. Floid A., Pedersen L., Nielsen G.L., et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 12, № 37. – P. 1461–1465.

УДК 576.851.9:616.981.718

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К АНТИГЕНАМ *COXIELLA BURNETII*: ПОЛУЧЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛИХОРАДКИ КУ

Е.В. Прохвятилова, Н.П. Храпова, В.Н. Лебедев*, С.Н. Ионов*, В.А. Харченко*, И.А. Чуркин*, Н.Г. Плеханова, С.Н. Тихонов, Г.В. Шумакевич**, Н.А. Ерасова, Л.И. Белицкая
 Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт,
 Вирусологический центр НИИМ МО России, г. Сергиев-Посад, Московская обл.*
 ФГУЗ Центр эпидемиологии и гигиены по Волгоградской обл.**

MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST ANTIGENS OF *COXIELLA BURNETII*: DEVELOPMENT, CHARACTERISTICS AND PERSPECTIVES OF APPLICATION IN LABORATORY DIAGNOSTICS OF QU FEVER

E.V. Prokhvatilova, N.P. Khrapova, V.N. Lebedev, S.N. Ionov, V.A. Kharchenko, I.A. Tchourkin, N.G. Plekhanova, S.N. Tikhonov, G.V. Shumakevich, N.A. Erasova, L.I. Belitskaya

Abstract. The collection of hybridomas (7 types) producing monoclonal antibodies (MA) by fusion of cells of mice myeloma of line P3-X63-Ag.653 and splenocytes of BAL/c mice, immunized with antigens of I-II phase of *C.burnetii* has been developed. MA are directed at different epitomes, located on the antigen complexes of *Coxiella burnetii*. The characteristics of MA (specificity, activity) have been studied using ELISA and FIA; perspectives of their application for the laboratory diagnostics of QU fever are discussed.

Key words: monoclonal antibodies, *coxiella burnetii*, laboratory diagnostics.

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по коксиеллезу, сложившаяся за последнее десятилетие в России, характеризуется расширением очагов инфекции и подъемом заболеваемости людей лихорадкой Ку. Важнейшим на-

правлением повышения эффективности эпиднадзора за коксиеллезом остается разработка новых подходов к конструированию диагностических препаратов быстрого и достоверного обнаружения коксиелл Бернета в различных объектах