

УДК591.133.11:[591.481+591.443

Ж.Ж. Чимитдоржиев, С.Г. Выборов, В. И. Цыганков

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО МОРФОГЕНА ГИДРЫ И ЕГО АНАЛОГОВ НА СИСТЕМУ «ГИППОКАМП-ГИПОТАЛАМУС-ТИМУС»: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ИНТЕГРАЛЬНОГО ОТВЕТА

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск)

Ключевые слова: нейроиммунная система, регуляторные пептиды, многофакторный анализ.

Иммунная, нервная и эндокринная системы тесно взаимодействуют между собой, обеспечивая адекватный ответ на многообразные факторы внутренней и внешней среды, поддерживая тем самым динамический гомеостаз [1, 2, 5]. Звеном, интегрирующим нервный и иммунный ответы, считаются регуляторные пептиды (РП), которые образуются обеими системами [2, 3, 5].

Целью настоящего исследования явилась проверка гипотезы, является ли ответ системы «гиппокамп-гипоталамус-тимус» на введение РП системным, или он распадается на ряд самостоятельных, не связанных между собой реакций гиппокампа, гипоталамуса и вил очковой железы.

Эксперименты выполнены на 112 нелинейных белых крысах-самцах массой 160-180 г. Использовали пептидный морфоген гидры (ПМГ) и его синтетические аналоги (ПМГ-Арг, 5N, 6C). Нейропептиды в дозе 100 мкг/кг вводили ежедневно в течение 5 дней. Забой проводили через 4 и 24 часа, а также через 5 суток после введения. Животные контрольных групп получали эквивалентное количество физиологического раствора.

В качестве тестовой системы для изучения процессов клеточного деления в условиях целостного организма была выбрана ткань тимуса как центрального органа иммуногенеза. В головном мозге исследовали нейроны гиппокампа (пирамидный слой поля h_1) и гипоталамуса (дорсолатеральное поле) [7].

Мозг фиксировали в течение 10-14 дней в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Срезы толщиной в 7 мкм окрашивали 50% раствором нитрата серебра для выявления активности ядрышкового организатора рибосом и галлоцианин-хромкалиевыми квасцами по Эйнарсону [8] для выявления нуклеиновых кислот. Показателем активности ядрышкового организатора служило количество гранул $AgNO_3$, которое соответствует количеству функционирующих в клетке РНК-полимераз [9]. При исследовании срезов, окрашенных галлоцианином, определяли интегральную оптическую плотность ядрышек и среднюю оптическую плотность цитоплазмы нейронов. В каждом случае измеряли не менее 25 нейронов.

Вилочковые железы диспергировали после длительной (не менее 1 мес.) фиксации в 10% нейтральном формалине [6]. Затем препараты окрашивали азур-эозином и 50% раствором нитрата серебра. В препаратах, окрашенных серебром, ядра клеток подразделяли на две популяции: малые (площадь до 20 мкм²) и большие (площадь свыше 20 мкм²). В каждом случае измеряли не менее 25 клеток каждой популяции. Исходные (первичные) данные получали при помощи компьютерного анализатора изображений «Мекос-Ц». Объекты измерений описывали с использованием 62 геометрических, текстурных и яркостных параметров (гиппокамп — 23 параметра, гипоталамус — 22 параметра, тимус — 17 параметров).

Созданную базу цитоморфометрических показателей экспортировали в компьютерную программу Statistica 5.0 и дальнейший анализ проводили с использованием процедур многомерного статистического анализа.

Первоначально были получены корреляционные матрицы исследуемых показателей в контрольной группе и в группах животных, которым вводилось каждое из исследуемых веществ, и выделены статистически достоверные коэффициенты парной корреляции ($p < 0,05$). Сопоставление этих матриц между собой показало, что для каждого исследуемого вещества зарегистрированные статистические связи между переменными имели качественное и количественное своеобразие. Этот факт был расценен как доказательство того, что реакции изучаемых структур головного мозга и тимуса практически на все исследованные РП имели отличия. Лишь небольшое количество связей носило повторяющийся характер (табл. 1).

Таким образом, при воздействии ПМГ и его аналогов по крайней мере некоторые связи между морфологическими характеристиками системы «гиппокамп-гипоталамус-тимус» были относительно устойчивыми, т.е. среди реакций организма на введение исследованных пептидов имелись как черты своеобразие, так и черты сходства.

Далее с целью выявления системных связей, на которых базируются эффекты РП семейства морфогенов, рассчитали корреляционную матрицу на основе объединенной базы данных, включавшей морфометрические показатели всех проведенных измерений (табл. 1).

Мы попытались выяснить, в какой мере выявленные связи описывают целостную реакцию исследуемой системы на введение РП и в какой — реакции отдельных ее элементов (гиппокампа, гипоталамуса, тимуса). Этот этап исследования выполнен при помощи методов факторного анализа. В результате совокупность параметров удалось свести к действию 4 основных факторов (рис. 1). Относительно большая доля влияния случайных и неконтролируемых факторов (в данном случае 68%), на наш взгляд, типична для исследований *in vivo* [10].

Таблица 1

Количество статистически достоверных связей между параметрами системы «гиппокамп-гипоталамус-тимус» при введении РП

Элемент системы	Учитываемое взаимодействие		
	гиппокамп	гипоталамус	тимус
5N			
Гиппокамп	114	61	21
Гипоталамус	—	88	31
Тимус	—	—	40
ПМГ			
Гиппокамп	98	46	42
Гипоталамус	—	66	41
Тимус	—	—	62
6С			
Гиппокамп	88	82	28
Гипоталамус	—	88	22
Тимус	—	—	44
ПМГ-Arg			
Гиппокамп	116	51	35
Гипоталамус	—	94	30
Тимус	—	—	54
Количество наиболее устойчивых связей			
Гиппокамп	36	3	1
Гипоталамус	—	30	0
Тимус	—	—	14
Количество связей в обобщенной базе данных			
Гиппокамп	80	68	36
Гипоталамус	—	64	45
Тимус	—	—	50

Таблица 2

Характеристики факторов, имевших наиболее высокую информативность

Параметр	Собственное значение	Процент дисперсии	
		объясняемый данным фактором	суммарный (кумулятивный)
Фактор 1	7,017027	11,32	11,32
Фактор 2	5,568043	8,98	20,30
Фактор 3	3,918059	6,32	26,62
Фактор 4	3,403088	5,49	32,11

В состав фактора 1, имевшего наибольшее значение, вошли показатели интегральной оптической плотности ядрышек в нейронах гиппокампа, средней оптической плотности цитоплазмы и интегральной оптической плотности ядрышек в нейронах гипоталамуса, количество меток в ядрышках клеток тимуса, количество клеток тимуса (табл. 2). Таким образом, фактор 1 объединил в своей структуре изменения, индуцированные РП в гиппокампе, гипоталамусе и тимусе, что наглядно демонстрировало влияние исследуемых пептидов на взаимосвязи элементов этой системы.

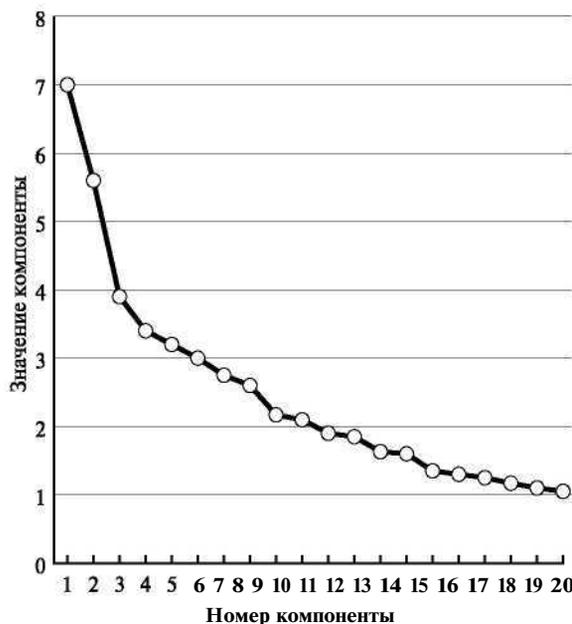


Рис. 1. Собственные значения матрицы, соответствующие факторам (главным компонентам), выделенным из базы первичных данных.

Фактор 2 был представлен параметрами гипоталамуса (суммарная площадь ядрышек нейронов, периметр ядра, большой и малый поперечник ядра), факторы 3 и 4 — параметрами гиппокампа (периметр и площадь ядра, малый и большой поперечный размер ядра). Несомненный интерес вызывает тот факт, что параметры гиппокампа представлены в факторах 1, 3 и 4, которые покрывают 26% наблюдаемых изменений системы.

Представить содержательное заключение о статистических связях и их изменениях в зависимости от вводимого пептида на данном этапе исследования затруднительно по крайней мере по двум обстоятельствам. Во-первых, опыты проводились *in vivo* в системах, относящихся скорее к скрининговым, экспериментально-медицинским, чем к модельным. В таких исследованиях эффекты носят зачастую вероятностный характер [4]. Во-вторых, РП вызывают в клеточных системах экспериментальных животных морфологические сдвиги, находящиеся, как правило, в пределах физиологических реакций, размах которых для исследуемых структур с достаточной степенью надежности пока не определен. В то же время удалось получить доказательства, что нейропептиды семейства морфогенов являются элементами системы «гиппокамп-гипоталамус-тимус», обеспечивающими взаимосвязь и взаимодействие ее частей.

Литература

1. Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем. — Новосибирск, 1991.
2. Акмаев И.Г., Гриневиц В.В. // Бюлл. эксп. биол. и мед. - 2001. - №1. - С. 22-32.
3. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. // Вестн. РАМН. - 1994. - № 10. - С. 28-34.

4. Выборов С.Г.// Депонировано ВИНТИ СССР. - 1990. - № 3315-В90.
5. Иммунофизиология/ Под ред. Е.А. Корневой. — СПб.: Наука, 1993.
6. Коган М.Е., Белов Л.Н., Леонтьева Т.А.// Арх. патол. - 1976. -№1.- С. 77-80.
7. Курепина М.М. Мозг животных. — М.: Наука, 1985.
8. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. — М.: Мир, 1969.
9. Мамаев Н.Н., Бебия Н.М., Мамаев С.Е. и др.// Бюлл. эксп. биол. и мед. - 1985. -№4.- С. 477-478.
10. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1968.

Поступила в редакцию 09.03.01.

EFFECT OF PEPTIDE MORPHOGENE OF HYDRA AND ITS ANALOGUES ON "HIPPOCAMP-HYPOTHALAMUS-THYMUS" SYSTEM: EVIDENCES OF INTEGRAL RESPONSE

Zh.Zh. Chimitdorzhiev, S.G. Vyborov, V.I. Tzigankov
Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Summary — Structural changes of elements of the "hippocamp-hypothalamus-thymus" system have been examined in vivo when introducing peptide morphogene of hydra and its three synthetic analogues. The authors have succeeded in reducing the variety of the effects under study to three ones by applying the factor analysis methods. The structure of the most powerful of them included as variables the indexes relating to both nervous and immune components.

Pacific Medical Journal, 2004, No. 2, p. 50-52.

УДК616.24-008.64-036.11-085.816

С.Ю. Мухачева, А.С. Сипачев, О.С. Вялкова,
И.М. Моисеева

ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ РЕСПИРАТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Областная клиническая больница № 2 (г. Тюмень)

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких.

Синдром острого повреждения легких (СОПЛ) часто встречается у больных с острой хирургической патологией и во многом определяет ее течение и исход. Нарушение газообмена, травматический и септический шок, снижение объема циркулирующей крови и сердечного выброса приводят к уменьшению доставки кислорода к органам, развитию тканевой гипоксии, активации свободно-радикального окисления липидов. Это ведет к еще более глубоким нарушениям микроциркуляции, развитию полиорганной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [4]. ОРДС является полиэтиологичным, и летальность при его тяжелых формах достигает 50-95%. Частота возникновения ОРДС среди пациентов отделений анестезиологии и реанимации клиник больниц России составляет $2,7 \pm 0,9$ % [2, 3]. Не вызывает сомнения, что своевременно начатая и адекватно проводимая респираторная поддержка является одним из основных звеньев интенсивной терапии этого синдрома [1].

Цель настоящей работы — улучшить качество лечения острой дыхательной недостаточности (ОДН) путем оптимизации респираторной поддержки с помощью современных респираторов.

Проведен анализ выбора различной респираторной поддержки у 27 больных, которые находились на

лечении в отделении анестезиологии и реанимации ОКБ № 2 с ноября 2003 до февраля 2004 г. ОДН развивалась на фоне тяжелой сочетанной скелетной травмы (7 чел.), травмы грудной клетки (6 чел.), повреждений органов брюшной полости (6 чел.), сепсиса (8 чел.). Всем пациентам на этапах интенсивной терапии проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с помощью современных респираторов Bird 8400 STi, Puritan Bennett 760 и Puritan Bennett 840.

В зависимости от тяжести респираторного дистресс-синдрома больные были распределены на три группы: 1-я группа — 8 больных с СОПЛ, 2-я группа — 11 больных с ОРДС I-II ст., 3-я группа — 7 больных с ОРДС III-IV ст. Тяжесть состояния оценивали в динамике по основным клинико-лабораторным показателям, рентгенологическим признакам, данным пульс-оксиметрии и выражали в баллах согласно шкале Apache II при поступлении и через 24 часа интенсивной терапии. В среднем она равнялась $17,5 \pm 1,4$ и $15,2 \pm 1,5$ балла соответственно.

Интенсивная терапия включала в себя:

- 1) хирургические методы коррекции (остеосинтез, торакоцинтез или торакотомия, лапаротомия, санация очага инфекции);
- 2) оптимизацию доставки кислорода тканям (респираторная поддержка, стабилизация периферической и центральной гемодинамики);
- 3) эмпирическую антибактериальную терапию, по показаниям — деэскалационную терапию;
- 4) коррекцию системы гемокоагуляции;
- 5) коррекцию эндотоксикоза;
- 6) нутритивную поддержку энтеральными стандартными безлактозными изокалорическими смесями «Берламин Модуляр» и «Нутризон Стандарт».

На этапах проведения респираторной поддержки проводилась динамическая оценка следующих параметров: дыхательный объем (Vt), пиковое давление вдоха (PIP), давление плато (Pplat), положительное давление конца выдоха (PEEP), среднее давление в дыхательных путях (MAP), число аппаратных дыхательных циклов (F), отношение времени вдоха к времени выдоха (I/E), непрерывное положительное