

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩЕГО СОРБЕНТА ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ

*Ю.И. Бородин, Т.И. Дергачева, А.В. Шурлыгина, Е.В. Кречетова,
Л.В. Вербицкая, Л.Н. Рачковская, В.А. Бурмистров, А.П. Иванов*

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

ЗАО НПЦ «Вектор-Инвест»

Несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов, противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии, воспалительные заболевания матки и придатков часто приобретают затяжное и в 70% случаев хроническое течение [7,8]. Высокая антибиотикорезистентность возбудителя, иммунодепрессивные свойства антибиотиков, нарушения микроэкологии и возрастание этиологической роли условно-патогенных микроорганизмов под влиянием антибиотикотерапии побуждают к поиску путей оптимизации лечебного процесса. Одним из перспективных методов санации внутренней среды организма через воздействие на лимфатическую систему является применение сорбентов в качестве лимфокорректирующих и лимфопротекторных средств. Сорбенты осуществляют местную детоксикацию, повышают функциональную активность лимфоцитов и, тем самым, сокращают сроки лечения воспалительных процессов [1,2,9,12].

В связи с вышесказанным представляет интерес испытание нового сорбента с бактерицидными свойствами на основе механически прочной, высоко стандартизованной по текстуре минеральной матрицы – оксида алюминия и высокодисперсного комплекса серебра с полимерным лигандом поливинилпирролидоном. Это светло-бежевого цвета округлые гранулы с размером до 1 мм, с развитой мезо-, макропористой структурой, с преимущественным размером пор 100-1000 ангстрем и высокой удельной поверхностью до 300 м²/г. Полимерный лиганд стабилизирует ионы серебра и одновременно, наряду с оксидом алюминия, формирует гидрофильно-гидрофобные центры на поверхности сорбента, что делает поверхность «мягкой» по отношению к биологическим объектам. Технология получения такова, что с поверхности комплекс серебра частично выходит в окружающую среду, обеспечивая бактерицидное действие. Сорбент на своей поверхности

связывает токсины, микробные клетки и продукты распада, которые далее выводятся из организма. Сорбент обеспечивает стабильность рН среды, что обусловлено антацидными свойствами матрицы и полимера.

Цель данного исследования – оценка влияния серебросодержащего сорбента, включенного в комплексное лечение экспериментального воспаления половых органов у самок крыс, на состояние тканей очага воспаления.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 60 нелинейных белых крысах линии Wistar, массой тела 150-200гр. У 45 животных была создана модель воспаления внутренних половых органов, приближенная к клиническим условиям [4,5], 15 животных составили интактную группу. Животных с воспалением разделили на 3 группы, по 15 в каждой: 1 группа “модель”-воспаление внутренних женских половых органов без лечения; 2 группа “антибиотик”-со вторых суток после индукции воспалительного процесса животным под слизистую оболочку влагалища вводили нетромицин в дозе 1 мг на 100 грамм веса 1 раз в сутки, в течение 3-х дней; 3 группа “антибиотик+сорбент”- со вторых суток после индукции воспалительного процесса крысам вводили под слизистую влагалища нетромицин в дозе 1мг на 100 грамм веса и во влагалище марлевый тампон с серебросодержащим сорбентом 1 раз в сутки, в течение 3-х дней. Животных забивали на 5-е сутки после индукции воспалительного процесса, что соответствовало острой фазе воспаления. Эксперимент выполнен с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС).

Ткани влагалища и маточного рога фиксировали в растворе Телесницкого. Морфологические исследования проводили с использованием точечного метода объеметрии, который заключается в наложении на срез сетки, состоящей из точек, и подсчете точек, лежащих в площади сечений анализируемых структур [14].

Производили измерение площади прелимфатических пространств в собственной пластинке слизистой и в мышечном слое влагалища и маточного рога под световым микроскопом с помощью морфометрической сетки при увеличении окуляра 7, объектив 40, в 6 полях зре-

ния. Определяли плотность клеточной инфильтрации тканей в слизистом и мышечном слое влагалища и маточного рога крыс под световым микроскопом с использованием масляной иммерсии при увеличении окуляра 10, объектив 90. Для этого на ограниченном участке поля зрения подсчитывали количество нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток, всего в 10 полях зрения. Статистическую обработку полученных результатов производили на персональном компьютере с использованием пакета программ «Statistica 5.0». Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин (M) и ошибок средних (m). Сравнение вариационных рядов осуществляли с помощью непараметрических и параметрических критериев. Корреляционный анализ проводили с помощью вычисления рангового коэффициента Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

При остром воспалении (группа «модель») по сравнению с интактными животными достоверно ($p < 0,05$) увеличилась площадь прелимфатических пространств в тканях влагалища и маточного рога (табл.1). У животных, получавших лимфотропно антибиотик (группа «антибиотик»), по сравнению с нелеченым воспалением площадь прелимфатических пространств достоверно ($p < 0,05$) уменьшалась в мышечном слое влагалища. Лечение антибиотиком в сочетании с сорбентом (группа «антибиотик + сорбент») приводило к уменьшению площади прелимфатических пространств в тканях влагалища и маточного рога по сравнению с нелеченым воспалением и крысами, получавшими только антибиотик (табл. 1).

Плотность лейкоцитарной инфильтрации тканей влагалища при остром воспалении достоверно ($p < 0,05$) увеличилась по сравнению с интактными животными. В слизистом слое стенки влагалища достоверно ($p < 0,05$) повысилось количество нейтрофилов и снизилось количество плазматических клеток по сравнению с интактной группой (табл. 2). В тканях маточного рога достоверно ($p < 0,05$) увеличилась плотность лейкоцитарной инфильтрации (табл. 3). Кроме того, в слизистом и мышечном слоях маточного рога достоверно ($p < 0,05$) повысилось количество нейтрофилов, снизилось количество лимфоцитов и

плазматических клеток по сравнению с интактными животными (табл. 3).

Таблица 1

Площадь прелимфатических пространств в тканях влагалища и маточного рога крыс на 5-е сутки воспаления половых органов после лечения антибиотиком.

Ткани		Группа			
		Интактные	Модель	Антибиотик	Антибиотик + сорбент
Влагалище, у.ед.	Слизистый слой	5,4±0,9	18,0±2,4 *	12,9±1,9 *	10,8±1,6 *x
	Мышечный слой	6,5±1,7	24,0±4,8 *	13,6±1,7 *x	9,2±0,5 x
Маточный рог, у.ед.	Слизистый слой	7,2±0,9	23,8±1,3 *	22,0±2,2 *	11,5±0,6 *x
	Мышечный слой	5,9±0,5	40,2±9,5 *	20,2±3,3 *	14,4±1,3 *x

Примечание: * - значения отличаются от интактной группы при $p < 0,05$
 X - значения отличаются от группы «Модель» при $p < 0,05$

Плотность лейкоцитарной инфильтрации тканей влагалища в группе «антибиотик» достоверно ($p < 0,05$) повысилась в слизистом и в мышечном слое по сравнению с интактными животными, а по сравнению с нелеченым воспалением инфильтрация тканей влагалища была достоверно меньше. В слизистой оболочке влагалища достоверно ($p < 0,05$) снизилось количество плазматических клеток по отношению к интактным крысам, а по отношению к нелеченым животным уменьшилось количество нейтрофилов (табл.2). В тканях маточного рога крыс, получавших антибиотик, плотность лейкоцитарной инфильтрации достоверно ($p < 0,05$) повысилась как в слизистом, так и в мышечном слое, при этом было снижено количество плазматических клеток по отношению к интактным животным. После лечения антибиотиком достоверно уменьшилась инфильтрация слизистого слоя маточного рога по сравнению с группой «модель» (табл.3). В маточном роге крыс, получавших комбинированное лечение (антибиотик + сорбент), лейкоцитарная инфильтрация тканей достоверно ($p < 0,05$) повысилась относительно интактной группы. По сравнению с неле-

ченным воспалением и животными, пролеченными антибиотиком было достоверно ($p < 0,05$) уменьшено количество нейтрофилов в слизистом слое и повышено количество лимфоцитов в слизистом и мышечном слоях маточного рога (табл.3).

Таблица 2

Плотность лейкоцитарной инфильтрации тканей влагалища крыс половых органов при остром воспалении до и после лечения.

Показатели		Группа			
		Интактные	Модель	Антибиотик	Антибиотик + сорбент
Слизистый слой	Плотность лейкоцитарной инфильтрации, (кл./ед.площади)	15,0 \pm 0,6	36,3 \pm 3,5 *	23,8 \pm 1,9 *x	23,3 \pm 2,8 *x
	Нейтрофилы, %	26,6 \pm 3,4	38,0 \pm 2,8*	26,4 \pm 0,6 x	35,5 \pm 6,8
	Макрофаги, %	24,5 \pm 2,5	22,3 \pm 3,5	28,6 \pm 3,5	26,4 \pm 2,9
	Лимфоциты, %	33,3 \pm 3,4	31,5 \pm 6,4	36,5 \pm 2,6	30,8 \pm 3,4
	Плазматич. кл., %	15,6 \pm 2,3	8,2 \pm 1,3 *	8,5 \pm 1,7 *	7,2 \pm 1,5 *
Мышечный слой	Плотность лейкоцитарной инфильтрации, (кл./ед.площади)	14,7 \pm 0,9	37,3 \pm 1,5*	24,8 \pm 0,9 *x	23,0 \pm 2,5 *x
	Нейтрофилы, %	36,9 \pm 4,7	44,6 \pm 0,7	34,8 \pm 6,2	35,9 \pm 3,7 x
	Макрофаги, %	29,7 \pm 2,5	19,6 \pm 4,8	25,2 \pm 1,5	24,2 \pm 5,5
	Лимфоциты, %	24,3 \pm 6,7	27,7 \pm 3,8	28,9 \pm 4,2	27,7 \pm 5,9
	Плазматич. кл., %	9,0 \pm 2,2	8,1 \pm 1,8	11,1 \pm 2,9	12,1 \pm 2,5

Примечание: * - значения отличаются от интактной группы при $p < 0,05$
 X – значения отличаются от группы «Модель» при $p < 0,05$

Таким образом, при остром воспалении в тканях влагалища и маточного рога увеличивалась площадь прелимфатических пространств и плотность клеточной инфильтрации в тканях с повышением относительного количества нейтрофилов и снижением количества лимфоцитов и плазматических клеток [3,6,10.].

Лечение острого воспаления половых органов антибиотиком приводило к уменьшению выраженности патологических изменений тканей: отека и воспалительной инфильтрации тканей по сравнению с нелеченными животными. В тканях влагалища в составе инфильтрата

был снижен процент нейтрофилов и плазматических клеток. В тканях маточного рога в инфильтрате снизился процент плазматических клеток по сравнению с интактной группой и повысился процент макрофагов по сравнению с нелеченым воспалением. Однако, снижение относительного количества плазматических клеток в тканях можно расценить как подавление специфических местных иммунных реакций под действием антибиотикотерапии.

Таблица 3
Плотность лейкоцитарной инфильтрации тканей маточного рога крыс при остром воспалении до и после лечения

Показатели		Группа			
		Интактные	Модель	Антибиотик	Антибиотик + сорбент
Слизистый слой	Плотность лейкоцитарной инфильтрации, (кл./ед. площади)	19,0±1,7	36,3±0,5 *	26,3±0,7 *x	32,0±4,04 *
	Нейтрофилы, %	26,4±2,6	40,8±3,5 *	41,0±7,6	22,9±4,3 x
	Макрофаги, %	27,8±4,01	30,3±3,8	30,5±2,8	28,8±4,7
	Лимфоциты, %	31,4±3,2	21,3±1,8 *	21,8±6,4	35,7±4,4 x
	Плазматич.кл., %	14,5±1,9	7,6±1,8 *	6,6±0,8 *	12,6±3,8
Мышечный слой	Плотность лейкоцитарной инфильтрации, (кл./ед. площади)	19,0±2,1	30,5±1,04 *	26,0±0,6 *	27,3±3,5 *
	Нейтрофилы, %	30,2±2,9	49,4±2,5 *	34,5±3,3	22,3±4,4
	Макрофаги, %	29,9±1,7	24,7±2,4	33,2±2,7 x	28,3±5,6
	Лимфоциты, %	26,4±1,7	18,8±1,9 *	25,8±5,2	36,6±5,3 x
	Плазматич.кл., %	13,5±1,8	7,1±1,8 *	6,5±1,4 *	12,8±2,8

Примечание: * - значения отличаются от интактной группы при $p < 0,05$
X – значения отличаются от группы «Модель» при $p < 0,05$

В условиях комбинированного лечения острого воспаления половых органов в тканях влагалища и маточного рога воспалительные изменения были значительно менее выражены, чем в группе «модель» и «антибиотик», отмечалась активация местных иммунных реакций, выражающаяся в повышении относительного количества лимфоцитов в слизистом и мышечном слое маточного рога, что может указывать

на более раннее переключение воспалительной реакции с нейтрофильной фазы и на активацию местных иммунных процессов. Введение сорбента во влагалище способствует разгрузке очага воспаления, улучшению условий жизнедеятельности клеток, снижению токсического действия антибиотика и нормализует продукцию гуморальных факторов и цитокинов острой фазы воспаления [2,5,11-13,15].

В связи с вышесказанным следует признать перспективным направлением разработку комбинированных методов лечения воспалительных заболеваний женских половых органов, направленных на детоксикацию лимфатического региона очага воспаления, чему, в частности, способствует включение в терапевтические схемы нового серебросодержащего сорбента.

Литература

1. Бородин Ю.И. Лимфология в Сибири: теория, клиника, профилактика. // Бюлл. СО РАМН.-1996.-№2.-С.30-37.
2. Бородин Ю.И., Деменчук Е.В. и др. Изменения в подвздошном лимфоузле у крыс при асептическом воспалении матки и ее придатков. // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1991. - №9-12. – С.41-45
3. Галанкин В.Н., Токмаков А.М. Проблема воспаления с позиций теории и клиники.-М., 1991.- 120с.
4. Дергачева Т.И., Старкова Е.В., Мичурина Г.А. и др. Применение местной сорб-ционной терапии в лечении воспалительных заболеваний матки и придатков у женщин репродуктивного возраста // Проблемы сорбционной детоксикации внут-ренней среды организма.: Труды НИИК и ЭЛ СО РАМН.-1995.-Т.4.-С.89-92.
5. Дергачева Т.И., Бородин Ю.И., Курганов С.А., Старкова Е.В. Влияние эндотокси-коза на лимфатические сосуды // Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии.: Труды ИК и ЭЛ СО РАМН.- Новосибирск, 1996.- Т.5.- С.90-91.
6. Козинец Г.И., Макаров В.А. (ред.) Исследование системы крови в клинической практике.- М.: Триада-Х, 1997.-480с.
7. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология.- М.: МЕДпресс, 2001.-288с.

8. Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология.-2002.-№4.-С.3-6.
9. Любарский М.С., Летягин А.Ю., Габитов В.Х. Сочетанная лимфотропная и сорбционная терапия гнойных ран.- Бишкек-Новосибирск, 1995.
10. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление.-М.: Медицина, 1991.- 272с.
11. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии.: Руководство для врачей.- Новосибирск, 1997.- 249с.
12. Семченко Л.Ю., Полуэктов В.Л., Степанов С.С. и др. Обоснование местного применения сорбционно-детоксикационной терапии при послеоперационных гнойно-септических осложнениях у больных колоректальным раком.// Бюллетень СО РАМН.- 2002.- №2.- С.101-104.
13. Сепиашвили Р.И., Нестерова И.В. Физиология нейтрофильных гранулоцитов и иммунный гомеостаз. // Рос. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова.- 2004.- Т.90.- №8.- С. 118.
14. Старкова Е.В., Дергачева Т.И., Асташов В.В. Способ моделирования воспалительных заболеваний женских половых органов. Патент РФ №2142163 от 27.11.99.
15. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2001.- 390с. – (Т.3; Т.4; Т.5).