

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

В. К. Гостищев¹, В. А. Косинец¹, Е. А. Матусевич², Г. П. Адаменко²

Исследование проведено на кроликах-самцах породы шиншилла. Изучено влияние метаболитических средств цитофлавина и неотона на миграцию нейтрофильных лейкоцитов под действием митоген-индуцированных иммунокомпетентных клеток крови, Пейеровых бляшек, селезенки и паховых лимфатических узлов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните. Установлено, что регулирующее действие иммунокомпетентных клеток на миграцию нейтрофильных лейкоцитов при гнойном перитоните является устойчивым и распространенным процессом, который наблюдается в течение 5 суток послеоперационного периода. Использование цитофлавина и неотона в послеоперационном периоде оказывает корригирующее действие на иммунокомпетентные клетки, изменяя их свойства регуляции миграционной активности нейтрофильных гранулоцитов. Эффект характерен для обоих препаратов и отмечается во всех исследуемых органах, проявляясь в большей степени в иммунокомпетентных клетках периферической крови и Пейеровых бляшек. Цитофлавин обладает более выраженным иммунотропным действием по сравнению с неотоном, содержащим фосфокреатин.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, “Цитофлавин”, “Неотон”, нейтрофилы, мононуклеары, моноциты, лимфоциты, ФГА, ЛПС

ВВЕДЕНИЕ

По-прежнему остается сложной проблема комплексного лечения распространенного гнойного перитонита. Полифакторность заболевания с высоким риском полиорганной недостаточности и неблагоприятных исходов определяют его актуальность в современной абдоминальной хирургии [5, 7, 8, 10]. Адекватность и полнота хирургического вмешательства, рациональная антимикробная терапия не всегда определяют снижение интенсивности системной воспалительной реакции, а также вероятность развития осложнений и исход заболевания [14, 15]. Во многом определяющая роль здесь принадлежит состоянию системы иммунитета, как наиболее вовлеченной в патологический процесс структурно-функциональной системы организма [2].

Современные представления о патогенезе распространенного гнойного перитонита основаны на концепции абдоминального сепсиса, в которой ведущая роль принадлежит синдрому системной воспалительной реакции (ССВР) [4, 6, 7, 9].

В условиях прогрессирования ССВР в организме наблюдаются выраженные метаболитические изменения со сдвигом в сторону гиперкатаболизма и развитием выраженной энергетической недостаточности [4]. При перитоните нарушения метаболизма происходят также

и на уровне иммунокомпетентных клеток [8, 11, 12]. Гиперпродукция катехоламинов и глюкокортикоидов, недостаточность микроциркуляции, гиперактивация системы мононуклеарных фагоцитов, стимуляция липолиза и системная гипоксия приводят к недостаточности окислительного фосфорилирования на фоне резко усиливающихся энергозатрат. Прогрессирующая митохондриальная дисфункция приводит к недостаточному образованию АТФ и гипозергозу иммунокомпетентных клеток, что следует расценивать как метаболитическую иммунодепрессию [2, 8, 9, 11].

Функциональные возможности иммунокомпетентных клеток тесно связаны с их метаболитическим статусом и требуют поддержания определенного состояния внутриклеточных биохимических процессов [11]. Утрата клетками иммунореактивности неизбежно приводит к уменьшению их количества и, как следствие, структурной дефектности иммунной системы [9]. В таких условиях клетки-эффекторы системы иммунитета не могут адекватно выполнять свои функции, поэтому именно на этом уровне возможна эффективная фармакологическая коррекция, осуществляемая цитопротекторами и субстратными антигипоксантами [3, 10]. В ряде исследований показано влияние энерготропных препаратов на метаболизм иммунокомпетентных клеток в условиях перитонита [11]. Однако воздействие этих препаратов на функциональные свойства клеток системы иммунитета и их взаимодействие при перитоните практически не исследовано.

В связи с этим перспективным может оказаться изучение действия энерготропных препаратов, к которым относятся цитофлавин и неотон.

¹ Кафедра общей хирургии (зав.-акад. РАМН В. К. Гостищев) Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 109240, Москва, ул. Яузская, 11.

² Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — С. С. Осочук) Витебский государственный медицинский университет, 210602, Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

Цитофлавин — раствор для инфузий, активными компонентами которого являются янтарная кислота, никотинамид, рибоксин, рибофлавин. Многокомпонентный состав препарата предполагает разнонаправленное действие на метаболические процессы, а также стимуляцию системы антиоксидантной защиты [1].

Неотон является аналогом естественного метаболита фосфокреатина — буферного соединения, поставляющего фосфатную группу АДФ с целью повторного синтеза универсального источника энергии АТФ [12].

Цель исследования: изучить влияние препаратов цитофлавина и неотона на иммунокомпетентные клетки различных иммунных органов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент выполнен на 55 кроликах-самцах породы Шиншилла, массой 2,6–3 кг. Животные были разделены на следующие группы: I — интактные ($n = 5$); II — 6-часовой распространенный гнойный перитонит без хирургического лечения ($n = 5$); III — контрольная, хирургическое лечение перитонита ($n = 15$); IV — хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде цитофлавина ($n = 15$); V — хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде неотона ($n = 15$).

Перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной взвеси *E.coli* (штамм 0111 K58 НИ С 130–53) и *B.fragilis* (штамм 323) из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика. Через 6 ч после введения микроорганизмов в III, IV и V группах животных с целью лечения перитонита и устранения энтеральной недостаточности выполняли лапаротомию, санацию брюшной полости, декомпрессию тонкой кишки. Животным IV и V групп в послеоперационном периоде (в течение 5 суток) ежедневно внутривенно капельно вводили цитофлавин (28,6 мг янтарной кислоты на 1 кг массы) и неотон (0,05 г на 1 кг массы) соответственно, животным III группы — эквивалентный объем 0,9 % раствора натрия хлорида. Животных с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента (летальная доза этаминал-натрия) через 6 ч после заражения, III, IV и V групп — на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции.

Для иммунологического исследования выполняли забор венозной крови, селезенки, Пейеровых бляшек и подкожных лимфатических узлов.

Из данных органов готовили клеточные суспензии (10^7 /мл) с использованием культуральной среды (КС), состоящей из среды RPMI-1640 (“Sigma”, США), 10 мМ НЕРЕС, 2 мМ L-глутамин и 100 мкг/мл гентамицина. Полученные клеточные суспензии центрифугировали в двойном градиенте раствора фиккола-верографина. Затем мононуклеарные лейкоциты, находящиеся в интерфазном кольце, собирали и дважды от-

мывали в изотоническом фосфатном буфере. В части исследований мононуклеарные лейкоциты разделяли на лимфоциты и моноциты по способности последних адгезироваться на пластиковой поверхности чашек Петри.

Митоген-индуцированную цитокин-продуцирующую активность иммунокомпетентных клеток изучали в реакции миграции нейтрофильных лейкоцитов (РМЛ) в прямом капиллярном тесте [13]. Нейтрофильные лейкоциты получали из селезенки кроликов путем центрифугирования в двойном градиенте плотности фиккола-верографина.

Результаты РМЛ выражались в индексе миграции (ИМ), который определяли по формуле:

ИМ = количество НЛ, мигрировавших из капилляров с митогениндуцированными клетками/количество НЛ, мигрировавших из капилляров с интактными клетками.

Статистическую обработку данных проводили с использованием электронных пакетов анализа Statistica 6.0 и Excel. Поскольку распределение признаков носило правильный характер, а дисперсии в сравниваемых группах не отличались, были использованы методы описательной статистики, t-критерий Стьюдента (уровень достоверности отличий средних значений $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена сравнительная оценка влияния цитофлавина и неотона на цитокин-продуцирующую активность митоген-активированных иммунокомпетентных клеток иммунных органов путем определения изменения миграционных свойств нейтрофильных лейкоцитов в ответ на антигенную стимуляцию клеток системы иммунитета при экспериментальном распространенном гнойном перитоните. Результаты представлены в табл. 1, 2, 3, 4.

Мононуклеары, моноциты и лимфоциты неодинаково влияли на миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов в ответ на антигенную стимуляцию в условиях перитонита. Эти изменения, прежде всего, характеризовались снижением продукции фактора ингибирования миграции нейтрофильных лейкоцитов ФГА-активированными мононуклеарными лейкоцитами, ростом стимуляции миграции нейтрофильных лейкоцитов моноцитами, активированными ЛПС *E.coli*.

У животных, получавших цитофлавин или неотон наблюдалось более интенсивное, по сравнению с контрольной группой, восстановление ингибции миграции нейтрофилов крови под воздействием мононуклеарных лейкоцитов, активированных ФГА. При этом отмечался более выраженный эффект цитофлавина. На 5-е сутки послеоперационного периода на фоне применения препарата ИМ не отличался от нормы. Активация мононуклеарных клеток ЛПС не вызывала значительных изменений миграционных свойств ней-

трофильных гранулоцитов как у интактных животных, так и в группах с экспериментальным перитонитом.

При разделении мононуклеарных лейкоцитов на лимфоциты и моноциты было установлено, что моноциты всех исследуемых органов после стимуляции ЛПС, но не ФГА, обеспечивали значительное повышение миграции нейтрофильных лейкоцитов. На 5-е су-

тки послеоперационного периода применение неотона и цитофлавина способствовало восстановлению миграционных свойств нейтрофилов венозной крови под действием ЛПС-активированных моноцитов до показателей интактных животных.

В отличие от ФГА, стимуляция ЛПС *E.coli* лимфоцитов иммунных органов оказывала меньшее влияние

Таблица 1. Влияние цитофлавина и неотона на митоген-индуцированную активность иммунокомпетентных клеток крови при экспериментальном распространенном гнойном перитоните

Клетки	Митоген	Индекс миграции нейтрофильных лейкоцитов										
		Норма (n = 5)	6-часовой перитонит (n = 5)	Контрольная группа			Применение неотона			Применение цитофлавина		
				1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)
Мононуклеары	ФГА	0,73 ± 0,04	0,86 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,01 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01	1,01 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01	0,95 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,96 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,05	0,94 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,81 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,90 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,83 ± 0,02 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,01	0,75 ± 0,02 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,05
	ЛПС	0,96 ± 0,03	1,00 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,03 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,02 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,02 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,01 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,02 ± 0,06	1,01 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,99 ± 0,02
Моноциты	ФГА	0,96 ± 0,03	1,02 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,03 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,01 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,03 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,99 ± 0,02 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,97 ± 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05	0,97 ± 0,06	1,01 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,99 ± 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,99 ± 0,02
	ЛПС	1,30 ± 0,04	1,42 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,53 ± 0,12 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,50 ± 0,08 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,53 ± 0,10 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,44 ± 0,12 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,40 ± 0,13	1,35 ± 0,07 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,41 ± 0,13	1,37 ± 0,08 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,33 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,01
Лимфоциты	ФГА	0,93 ± 0,02	0,99 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,00 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,03 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,01 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,98 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,99 ± 0,06	0,98 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,99 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,98 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,97 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,01
	ЛПС	0,98 ± 0,03	0,99 ± 0,03	1,03 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,05	1,02 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,02	1,00 ± 0,03	0,99 ± 0,08	1,00 ± 0,05	0,99 ± 0,02 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,99 ± 0,02	0,99 ± 0,02

Примечание. *p*₁ — достоверно по сравнению с нормой; *p*₂ — достоверно по сравнению с группой 6-часового перитонита; *p*₃ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками контрольной группы; *p*₄ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками группы “Неотон”.

Таблица 2. Влияние цитофлавина и неотона на митоген-индуцированную активность иммунокомпетентных клеток Пейеровых бляшек при экспериментальном распространенном гнойном перитоните

Клетки	Митоген	Индекс миграции нейтрофильных лейкоцитов										
		Норма (n = 5)	6-часовой перитонит (n = 5)	Контрольная группа			Применение неотона			Применение цитофлавина		
				1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)
Мононуклеары	ФГА	0,74 ± 0,02	0,85 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,03 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001	0,98 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,95 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,97 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,87 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,76 ± 0,07 <i>p</i> ₃ < 0,001	0,84 ± 0,08 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,01 <i>p</i> ₄ < 0,05	0,78 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001 <i>p</i> ₄ < 0,01	0,75 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001
	ЛПС	0,96 ± 0,03	1,00 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,03 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,03 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,98 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,00 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,00 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,97 ± 0,02 <i>p</i> ₃ < 0,01	1,00 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,04
Моноциты	ФГА	1,02 ± 0,04	1,04 ± 0,03	1,03 ± 0,04	1,02 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,02 ± 0,01	1,00 ± 0,04	0,99 ± 0,09	1,00 ± 0,02 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,01 ± 0,02	1,01 ± 0,04	0,98 ± 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05
	ЛПС	1,33 ± 0,08	1,54 ± 0,11 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,63 ± 0,14 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,56 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,53 ± 0,09 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,60 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,44 ± 0,08 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,34 ± 0,16	1,47 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05 <i>p</i> ₄ < 0,001	1,38 ± 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001	1,31 ± 0,14
Лимфоциты	ФГА	0,91 ± 0,05	1,00 ± 0,07 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,00 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,02 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,00 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,00 ± 0,06	1,01 ± 0,01 <i>p</i> ₆ < 0,01 <i>p</i> ₆ < 0,05	0,98 ± 0,04	0,98 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,98 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,96 ± 0,02 <i>p</i> ₃ < 0,01
	ЛПС	0,96 ± 0,01	0,99 ± 0,05	0,98 ± 0,03	1,04 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,02 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,99 ± 0,04	1,00 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,99 ± 0,04	1,01 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,00 ± 0,05	0,99 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05

Примечание. *p*₁ — достоверно по сравнению с нормой; *p*₂ — достоверно по сравнению с группой 6-часового перитонита; *p*₃ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками контрольной группы; *p*₄ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками группы “Неотон”.

на миграцию тест-клеток. Такое действие ФГА-стимулированных лимфоцитов на нейтрофильные лейкоциты было наиболее выражено для клеток венозной крови и Пейеровых бляшек. Применение цитофлавина и неотона в большей степени способствовало снижению стимуляции миграции нейтрофильных лейкоцитов ЛПС-активированными лимфоцитами.

Действие препаратов в большей степени была направлено на модификацию функциональной активности клеток венозной крови и Пейеровых бляшек, в меньшей — селезенки и подкожных лимфатических

узлов. При сравнительном анализе цитофлавина обладал более выраженными иммунотропными свойствами, что проявлялось в интенсивной нормализации миграционной активности нейтрофильных гранулоцитов под действием митоген-активированных иммунокомпетентных клеток.

Результаты исследования указывают на наличие значительного потенциала иммунокомпетентных клеток исследованных органов, в большей степени венозной крови и Пейеровых бляшек, к быстрому ответу на бактериальную инфекцию в брюшной полости. Воз-

Таблица 3. Влияние цитофлавина и неотона на митоген-индуцированную активность иммунокомпетентных клеток селезенки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните

Клетки	Митоген	Индекс миграции нейтрофильных лейкоцитов										
		Норма (n = 5)	6-часовой перитонит (n = 5)	Контрольная группа			Применение неотона			Применение цитофлавина		
				1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)
Мононуклеары	ФГА	0,79 ± 0,06	0,89 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,99 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01	0,97 ± 0,07 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,95 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,94 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,89 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,82 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,001	0,90 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,001 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,85 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,80 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,001
	ЛПС	0,97 ± 0,03	1,01 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,03 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,03 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,02 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,00 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,02 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,03	1,01 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,01 ± 0,04	1,00 ± 0,04
Моноциты	ФГА	1,00 ± 0,02	1,01 ± 0,02	1,01 ± 0,06	1,00 ± 0,03	1,01 ± 0,01	0,98 ± 0,03	1,01 ± 0,05	1,02 ± 0,05	0,99 ± 0,03	1,05 ± 0,06	0,99 ± 0,05
	ЛПС	1,30 ± 0,06	1,40 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,60 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001	1,57 ± 0,15 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,45 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,36 ± 0,09 <i>p</i> ₃ < 0,01	1,39 ± 0,08 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,34 ± 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,01	1,36 ± 0,09 <i>p</i> ₃ < 0,01	1,35 ± 0,11 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,31 ± 0,04 <i>p</i> ₃ < 0,01
Лимфоциты	ФГА	0,98 ± 0,03	1,00 ± 0,03	0,99 ± 0,05	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,03	0,98 ± 0,03	0,99 ± 0,02 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,99 ± 0,06	1,01 ± 0,03	0,99 ± 0,04	0,99 ± 0,03
	ЛПС	0,99 ± 0,05	0,99 ± 0,05	1,03 ± 0,03	1,02 ± 0,06	1,01 ± 0,04	1,01 ± 0,06	0,98 ± 0,03	1,00 ± 0,04	1,03 ± 0,02	0,99 ± 0,01	1,00 ± 0,05

Примечание. *p*₁ — достоверно по сравнению с нормой; *p*₂ — достоверно по сравнению с группой 6-часового перитонита; *p*₃ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками контрольной группы; *p*₄ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками группы “Неотон”.

Таблица 4. Влияние цитофлавина и неотона на митоген-индуцированную активность иммунокомпетентных клеток паховых лимфоузлов при экспериментальном распространенном гнойном перитоните

Клетки	Митоген	Индекс миграции нейтрофильных лейкоцитов										
		Норма (n = 5)	6-часовой перитонит (n = 5)	Контрольная группа			Применение неотона			Применение цитофлавина		
				1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)	1-е сутки (n = 5)	3-и сутки (n = 5)	5-е сутки (n = 5)
Мононуклеары	ФГА	0,73 ± 0,04	0,87 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,03 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001	1,01 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001	1,01 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,96 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,88 ± 0,06 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,78 ± 0,04 <i>p</i> ₃ < 0,001	0,91 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001	0,84 ± 0,07 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,01	0,75 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,001
	ЛПС	0,98 ± 0,02	1,01 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,04 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001	1,03 ± 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,01 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,00 ± 0,03	0,98 ± 0,05	1,02 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,00 ± 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,00 ± 0,02
Моноциты	ФГА	0,98 ± 0,04	0,99 ± 0,02	1,04 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05	1,00 ± 0,04	1,03 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,00 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,99 ± 0,03	1,00 ± 0,03	0,99 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,00 ± 0,03	0,99 ± 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,01
	ЛПС	1,34 ± 0,03	1,40 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,56 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,001	1,50 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,45 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,43 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,001	1,39 ± 0,06 <i>p</i> ₃ < 0,01	1,35 ± 0,04 <i>p</i> ₃ < 0,01	1,38 ± 0,09 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,40 ± 0,08 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,36 ± 0,07 <i>p</i> ₃ < 0,05
Лимфоциты	ФГА	0,95 ± 0,02	1,01 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,00 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	1,02 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,04 ± 0,04 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,01 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,01	0,99 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01	1,00 ± 0,03 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,98 ± 0,04	0,98 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₃ < 0,05	0,97 ± 0,03 <i>p</i> ₃ < 0,05
	ЛПС	0,99 ± 0,06	1,01 ± 0,04	1,03 ± 0,03	0,99 ± 0,01	1,02 ± 0,05	1,02 ± 0,04	0,99 ± 0,04	0,99 ± 0,01	0,99 ± 0,01 <i>p</i> ₃ < 0,05	1,01 ± 0,04	0,98 ± 0,01

Примечание. *p*₁ — достоверно по сравнению с нормой; *p*₂ — достоверно по сравнению с группой 6-часового перитонита; *p*₃ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками контрольной группы; *p*₄ — достоверно по сравнению с аналогичными сутками группы “Неотон”.

можно, выявленная стимуляция функциональной активности иммунокомпетентных клеток может способствовать формированию гиперергической реакции в брюшной полости с участием нейтрофильных лейкоцитов. Применение цитофлавина и, в меньшей степени, неотона в послеоперационном периоде при экспериментальном распространенном гнойном перитоните позволяет корректировать миграционные свойства нейтрофильных лейкоцитов. По-видимому, данный эффект связан с возможностью этих препаратов восстанавливать энергетический статус иммунокомпетентных клеток исследуемых органов, что сопровождается нормализацией их митоген-активированной цитокин-продуцирующей активности.

ВЫВОДЫ

1. Развитие экспериментального распространенного гнойного перитонита сопровождается выраженным изменением митоген-активированной цитокин-продуцирующей активности иммунокомпетентных клеток, интенсивность которой в венозной крови и Пейеровых бляшках выше, чем в периферических лимфатических узлах и селезенке.

2. Метаболическое средство цитофлавин обладает более выраженным по сравнению с неотоном, иммунотропным действием, о чем свидетельствует более интенсивное снижение индекса миграции нейтрофильных лейкоцитов в крови на пятые сутки послеоперационного периода.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Б11 – 022).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, *Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
2. Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко, *Хирургия*, № 2, 24 – 27 (2004).
3. Г. В. Булыгин, Н. И. Камзалакова, А. В. Андрейчиков, *Метаболические основы регуляции иммунного ответа*, СО РАМН, Новосибирск (1999).
4. Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич, В. Е. Гиткович, *Вестн. интенс. тер.*, № 4, 29 – 35 (1996).
5. В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко, *Перитонит*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2002).
6. А. С. Ермолов и др., *Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике)*, МедЭкспертПресс, Москва (2005).
7. И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников, И. С. Ефимова, *Инф. в хир.*, № 2, 2 – 7 (2004).
8. Н. А. Ефименко, В. Е. Розанов, А. И. Болотников, *Иммуннопатогенез и концепция современной иммунотерапии перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота*, ООО «АВТОГРАФ», Москва (2008).
9. В. К. Козлов, *Иммуннопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса: пособие для врачей*, Ясный свет, Санкт-Петербург (2002).
10. В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, *Перитонит: практич. руков.*, Литтерра Москва (2006).
11. П. В. Сарап, *Дис. канд. мед. наук*, Красноярск (2003).
12. М. Г. Сачек и др., *Применение креатинфосфата в хирургии*, Витебск (1998).
13. М. Г. Сачек, А. Н. Косинец, Г. П. Адаменко, *Иммунологические аспекты хирургической инфекции*, Витебск (1994).
14. U. Schoeffel, et al., *Eur. J. Surg.*, **161**, 501 – 508 (1995).
15. D. J. Wickel, et al., *Ann. Surg.*, **225**, 744 – 753 (1997).

Поступила 26.07.11

METABOLIC IMMUNOCORRECTION TREATMENT OF EXPERIMENTAL WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS

V. K. Gostishchev¹, V. A. Kosinets¹, E. A. Matusevich², and G. P. Adamenko²

¹ General Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Yauzskaya 11, Moscow, 109240, Russia

² Central Research Laboratory, Vitebsk State Medical University, prosp. Frunze 27, Vitebsk, 210602, Belarus Republic

The effect of citoflavin and neoton preparations on the migration activity of neutrophil granulocytes under action of mitogen-induced immunocompetent blood cells, Peyer's patches, spleen and inguinal lymph was studied on a group of 55 male chinchilla rabbits with experimental model of widespread purulent peritonitis. It is established that the regulating action of immunocompetent cells on the migration of neutrophil leukocytes under the conditions of widespread purulent peritonitis is stable and widespread process, which is observed within 5 days of the postoperative period. The use of citoflavin and neoton during the postoperative period produces correction of the activity of immunocompetent cells, changing their properties in regulation of the migratory activity of neutrophil granulocytes. The effect is characteristic of both preparations and it is observed in all investigated organs, being manifested to a greater degree in immunocompetent cells of peripheral blood and Peyer's patches. Metabolic preparation citoflavin exhibits a more pronounced immunotropic action in comparison to neoton, which contains creatine phosphate.

Key words: Widespread purulent peritonitis, citoflavin, Neoton, neutrophils, mononuclear cells, monocytes, lymphocytes, PHA, LPS