

Влияние минеральных вод на стрессиндуцированную эндогенную интоксикацию организма (клинико-экспериментальное исследование)

Пономаренко Г.Н.¹, Золотарева Т.А.², Родомакин М.В.², Лещев А.Л.¹, Олешко А.Я.¹, Бахолдина Е.И.²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

²ГУ Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины, Одесса

Статья посвящена оценке возможностей использования минеральных вод для коррекции и профилактики стрессиндуцированной интоксикации организма. В проспективном открытом рандомизированном контролируемом исследовании установлено, что развитие хронического эмоционального стресса сопровождается явлениями эндогенной интоксикации организма. Доказано стресспротективное и детоксицирующее действие минеральных вод в экспериментах на лабораторных животных и у пациентов с функциональными расстройствами. Определена возможность профилактики проявлений стрессиндуцированной эндогенной интоксикации у волонтеров, подвергнутых воздействию психоэмоциональных нагрузок.

Ключевые слова: *эмоциональный стресс; стрессиндуцированная эндогенная интоксикация организма; минеральные воды*

THE INFLUENCE OF MINERAL WATERS ON STRESS-INDUCED ENDOGENOUS INTOXICATION OF THE ORGANISM (A CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

Ponomarenko G.N.¹, Zolotareva T.A.², Rodomakin M.V.¹, Leshchev A.L.¹, Oleshko A.Ya.¹, Bakholdina E.I.²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Sankt-Peterburg;

²State facility "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneotherapy", Ukrainian Ministry of Health, Odessa

This paper is concerned with the evaluation of the possibilities of using mineral waters for the correction and prophylaxis of stress-induced intoxication. The prospective open randomized controlled study has demonstrated that the development of chronic emotional stress is accompanied by the clinical manifestations of endogenous intoxication. The stress-protective and detoxication effects of the application of mineral waters were documented in the experiments using the laboratory animals and in the clinical studies that involved the patients presenting with functional disorders. The possibility of prevention of the manifestations of stress-induced endogenous intoxication was evaluated in the volunteers subjected to psychoemotional stress.

Key words: *emotional stress, stress-induced endogenous intoxication, mineral waters*

Особенности современных социально-экономических условий жизни, резкая интенсификация труда, изменения условий окружающей среды (экология, климат) создают предпосылки для развития у значительного числа жителей состояния длительного (хронического) психоэмоционального стресса и связанных с ним патологических процессов.

Нарушение процессов метаболизма на фоне угнетения функционального состояния систем эндогенной детоксикации (ЭД) сопровождается накоплением токсических продуктов обмена веществ в концентрациях, превышающих физиологические, и приводит к формированию патологического состояния, определяемого как «эндогенная интоксикация» (ЭИ).

Вместе с тем в настоящее время остается недостаточно изученным механизм формирования ЭИ в условиях хронического стресса (ХС), что существенно ограничивает разработку и создание патогенети-

чески направленных методов профилактики стрессиндуцированной ЭИ.

Развитие ХС у людей проявляется хронической усталостью, бессонницей, депрессией и др., что оказывает негативное влияние на их здоровье и психоэмоциональный статус и определяет социальную и медицинскую значимость проблемы создания и разработки методов профилактики проявлений ЭИ.

Понятие эндогенной интоксикации основано на концепции, которая рассматривает детоксикацию как систему трех взаимосвязанных составных частей: монооксигеназной системы биотрансформации экзогенных и эндогенных водонерастворимых соединений, иммунной и выделительной систем. Таким образом, в основе биологической детоксикации лежат три основных механизма.

1. Биотрансформация токсических субстанций ферментами монооксигеназной детоксицирующей системы печени.

2. Связывание токсических субстанций элементами иммунной системы.

Пономаренко Геннадий Николаевич (Ponomarenko Gennadiy Nikolaevich), e-mail: pomarenko_g@mail.ru

3. Элиминация токсических субстанций почками, легкими, кожей [1].

К универсальным маркерам ЭИ относят:

Среднемолекулярные олигопептиды (МСМ) — белковые токсины массой 300—5000 Д с высоким содержанием дикарбоновых кислот и низким — ароматических. Они накапливаются в крови в результате несоответствия интенсивности образования токсических субстанций и сниженной способности органов, входящих в функциональную систему ЭД (почки, легкие, печень, кожа, иммунный надзор) их трансформировать и элиминировать.

Состояние монооксигеназной системы печени, ответственной за биотрансформацию ксенобиотиков. В ферментной системе печени, ответственной за биотрансформацию ксенобиотиков, медикаментозные препараты подвергаются дезактивации с утратой их фармакологической активности. Изменения активности ферментов биотрансформации манифестируют изменением продолжительности тиопенталового сна как косвенного теста активности энзимной системы печени.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) — показатель, характеризующий реакцию системы крови и являющийся одним из признаков состояния иммунокомпетентной системы и ее реактивности.

Компоненты иммунной системы — циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), функциональную, метаболическую и фагоцитарную активность мононуклеарных фагоцитов (МФ).

Конечные продукты обмена белка — мочевину и креатинин в пробе Реберга.

До настоящего времени недостаточно исследован по разработке методов предупреждения развития ЭИ при ХС. Наше внимание привлекли минеральные воды (МВ), которые, регулируя деятельность ЖКТ, минеральный и энергетический обмен организма, способны прямо влиять на детоксикационную функцию печени, повышать мощность окислительного метаболизма стресс-гормонов и тем самым ограничивать клинические проявления ЭИ у пациентов с эмоциональным стрессом [2].

В литературе имеются убедительные данные об эффективном применении МВ в комплексной терапии различных заболеваний [3]. В исследованиях последних лет показано нормализующее влияние маломинерализованных МВ на показатели неспецифической резистентности у больных гастроэнтерологического профиля и верифицирован радиопротекторный эффект маломинерализованных МВ [4]. Вместе с тем применение природных маломинерализованных МВ в комплексной терапии больных с синдромом ЭИ не изучено и обсуждается спекулятивно.

Цель работы — изучение механизмов корригирующего действия МВ на стрессиндуцированную ЭИ организма.

Материалы и методы

Исследование осуществляли в два этапа: экспериментальные исследования и клинические испытания.

Экспериментальные исследования были выполнены на 126 крысах-самцах Вистар массой 180—200

г, у которых формировали модель хронического эмоционального стресса (ХЭС) путем помещения их ежедневно утром натошак на 3 ч в пеналы размером 15 × 5 × 4 см на протяжении 30 сут. Эмоциональную напряженность у животных усиливали «ситуационными» факторами: изменением режима приема пищи, светового режима (освещение помещения ночью), содержанием в перенаселенных клетках [5].

Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС) [6]. По окончании эксперимента животных декапитировали под легким эфирным наркозом.

Воспроизведение модели ХЭС оценивали по динамике показателей, отражающих формирование хронической стрессовой реакции, на 15-й и 30-й дни после начала моделирования. Среди этих показателей оценивали уровни 11-ОКС, супероксиддисмутазы, каталазы, активность основных ферментов энергетического метаболизма — Mg-Ca-АТФазы и Mg,Na/K-АТФазы.

Для верификации модели ХЭС оценивали эмоционально-поведенческую реактивность крыс по методике «открытого поля». Тест заключается в количественной оценке элементов поведения грызунов в стрессогенных условиях размещения в новом открытом пространстве (арена), ограниченном огораживающей стенкой. С помощью этого теста определяют выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного (седацию—ажитацию), стратегию исследовательского/оборонительного поведения, симптомы неврологического дефицита и др. [7].

Степень стрессиндуцированной ЭИ определяли по содержанию ее маркеров, скорости элиминации токсических продуктов метаболизма стресс-гормонов и детоксикационной функции, тесно связанной со стрессом иммунной системы.

Определяли содержание гидрофильных водорастворимых МСМ₂₅₄ и гидрофобных жирорастворимых МСМ₂₈₀ олигополипептидов, соотношение которых является наиболее чувствительным признаком ЭИ. Увеличение соотношения МСМ₂₅₄/МСМ₂₈₀ (коэффициент распределения) свидетельствует об активации протеолитических процессов и о накоплении продуктов деструкции белков [8]. ЛИИ рассчитывали по формуле Кальф-Калифа, С.Ф. Фомича в модификации А.Л. Костюченко и соавт. (2000), содержание ЦИК — показателя физиологического механизма защиты организма — по удалению эндогенных и экзогенных антигенов через ретикулоэндотелиальную систему.

В наших исследованиях для изучения метаболической (детоксикационной) функции печени использовали внутрибрюшинное введение крысам 2% водного раствора тиопентала натрия из расчета 0,075 г/кг массы тела животного. Продолжительность сна измеряли в минутах.

Скорость элиминации продуктов деструкции определяли по активности процессов фагоцитоза —

числу активных фагоцитов (ЧАФ) и участию их в метаболизме токсинов (спонтанный и стимулированный тест с нитросиним тетразолием — НСТ-тест).

Выделительную функцию почек оценивали по пробе Реберга, минутному диурезу и концентрации креатинина в плазме крови и моче. Известно, что клиренс (выведение, очищение крови от какого-либо вещества) креатинина отражает величину клубочковой фильтрации, так как эндогенный креатинин выделяется через почки путем фильтрации, обратно не реабсорбируется и не подвергается активной секреции в канальцах.

Для коррекции ЭИ у крыс опытной группы использовали питьевое лечение маломинерализованными МВ. По виду использованной МВ все животные опытной группы были разделены на 4 подгруппы. Использовали следующие МВ:

- борная гидрокарбонатная натриевая (МВ сваяльская; I группа);
- хлоридная натриевая (МВ миргородская; II группа);
- сульфатная сложного катионного состава (МВ «Олеська»; III группа, аналог минеральной воды смирновская);
- кремниевая с повышенным содержанием органических веществ гидрокарбонатная разного катионного состава (МВ березовская, IV группа) [2].

Первые три МВ использовали в режиме дозированного поения начиная с 15-го дня моделирования на протяжении двух недель ежедневно через зонд в объеме 1% от массы тела животного. Действие МВ березовская исследовали в режиме свободного поения на протяжении 30 дней, т. е. всего периода воспроизведения модели.

Клинические исследования выполнены с участием пациентов трех разных групп. Данный фрагмент выполнен в дизайне открытого контролируемого проспективного исследования с формированием четырех групп сравнения.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента дезадаптоза (шифры F43.1 и F43.2 по МКБ-X) — 1-я группа; или функциональной диспепсии (ФД; шифр K30 по МКБ-X) — 2-я и 3-я группы; отсутствие противопоказаний к питьевому лечению МВ по данным клинического, инструментального и лабораторного обследования; наличие информированного согласия пациента. Критерии исключения из исследования: общие противопоказания для физиотерапии и санаторно-курортного лечения; пациенты в стадии обострения соматических заболеваний; добровольный отказ испытуемых от участия в исследовании.

Первую группу составили 18 пациентов в возрасте 21—25 лет, испытывающих в процессе своей профессиональной деятельности психоэмоциональный стресс. При их обследовании выявлены клинические признаки, объединяемые МКБ-X в отдельные нозологические формы: F43.1 — «Посттравматическое стрессовое расстройство» и F43.2 — «Расстройство адаптации».

Все пациенты 1-й группы были обследованы, а затем разделены методом рандомизации на 2 подгруп-

пы: основную и контрольную. Пациенты основной подгруппы получали на протяжении 15 сут слабоминерализованную кремниевую гидрокарбонатную натриево-кальцевую МВ с повышенным содержанием органических веществ (МВ березовская) из расчета 1 дм³ в сутки в свободном режиме приема. Пациенты контрольной подгруппы не получали МВ.

Действие МВ оценивали по динамике интегральных показателей ЭИ (содержание в сыворотке крови МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, ЛИИ и уровень ЦИК). Состояние неспецифической резистентности оценивали по фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови — ключевого звена детоксикационной функции иммунной системы. Исследования проводили до и после окончания курса питьевого лечения в течение 2 нед.

2-ю и 3-ю группы составили пациенты с ФД с синдромом эпигастральной боли. Установлено, что в ее развитии жизненно значимы хронические стрессорные факторы. У таких пациентов выявлен высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми, а также установлена взаимосвязь психопатологических нарушений («депрессия без депрессии» или «маскированная депрессия») и ряда диспепсических симптомов [10].

2-я группа включала 92 больных с ФД, которые методом рандомизации были разделены на основную (43 пациента) и контрольную (49 пациентов) подгруппы. В основную подгруппу вошли пациенты, получавшие наряду со стандартными схемами терапии питьевое лечение натриево-кальцевой хлоридной маломинерализованной МВ (НКХМВ) екатерингофская (минерализация 3,94 г/дм³), которую использовали по 150 мл 5—6 раз в день (без газа, температура воды 25—28°C) через каждые 3 ч вне зависимости от режима питания (но не ранее чем через 1 ч после еды, и не позднее чем за 1—1,5 ч до еды) 7—10 дней, а в последующие 20 дней по схемам стандартного питьевого лечения [11].

3-я группа включала 68 больных с ФД, которых методом рандомизации разделили на основную (47 больных) и контрольную (21 больной) подгруппы. У пациентов основной подгруппы использовали гидрокарбонатно-сульфатную кальциево-магниевую маломинерализованную МВ с повышенным содержанием органических веществ нафтуса по методике, аналогичной применяемой у больных 2-й группы [12].

Гематологические исследования включали в себя стандартный анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Биохимические показатели сыворотки крови (общий белок и белковые фракции, холестерин и триглицериды, липопротеиды, билирубин, глюкоза, креатинин, азот мочевины, ферменты печени и поджелудочной железы) определяли с помощью автоматических анализаторов Technicon-RX ("Technicon", США), Spectrum-2 ("Abbott Laboratories", США) и Hitachi-917 ISE ("F. Hoffmann—La Roche Ltd.", Швейцария).

Для изучения состояния неспецифической резистентности оценивали функциональную активность МФ периферической крови и уровень эндогенных цитокинов сыворотки крови — интерлейкина-1 (ИЛ-1)

и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α). Определение цитокинов (ИЛ-1 и ФНО) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью отечественных («Протеиновый контур», Санкт-Петербург) и зарубежных тест-систем с использованием «сэндвич»-метода. Специфическую ферментативную активность каждого из цитокинов определяли по изменению окраски хромогена, а результаты реакции оценивали спектрофотометрически на длине волны 490 нм.

Для определения функциональной активности МФ периферической крови использовали предложенный нами модифицированный НСТ-тест. Определяли следующие показатели: процент функционально активных (ПФА) и процент метаболически активных (ПМА) МФ, отражающие активность дегидрогеназ цитоплазмы; коэффициент функциональной активности (КФА) и коэффициент метаболической активности (КМА), характеризующие степень функциональной и метаболической активности МФ; процент фагоцитирующих МФ (ПФМ), отражающий интенсивность фагоцитоза за счет активации оксидаз фагосом, и коэффициент активности фагоцитоза в МФ (КАФМ), характеризующий завершенность процессов фагоцитоза.

В качестве референтных значений использовали данные показатели, полученные в группе практически здоровых доноров (76 человек).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных (критерии Стьюдента и Фишера) и ряда непараметрических методов при помощи интегрированных пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований Statistica 6.0 и SPSS 10.0.5 для Windows. Применялись методы корреляционного, факторного и дискриминантного анализа, проводился статистический анализ по таблицам сопряженности признаков с использованием критерия согласия χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Экспериментальные исследования

Воспроизведение модели ХЭС у крыс в опытных группах подтверждалось снижением уровня 11-ОКС в крови с $2,84 \pm 0,05$ мкг/100 мл до $1,27 \pm 0,19$ мкг/100 мл ($p < 0,01$). Установлено достоверное повышение активности ПОЛ с $5,94 \pm 0,21$ нмоль/(мин·мг) до $8,54 \pm 0,32$ нмоль/(мин·мг) ($p < 0,05$) при снижении активности СОД с $46,4 \pm 1,08$ до $40,16 \pm 1,22\%$ ($p < 0,05$) и каталазы с $76,7 \pm 1,52$ до $51,37 \pm 1,88\%$ ($p < 0,05$), а также значимым снижением активности ведущих ферментов биоэлектрогенеза — Mg,Ca-АТФазы с $9,11 \pm 0,93$ до $4,68 \pm 0,21$ мг Р на 1 г ткани ($p < 0,05$), и Mg-K/Na-АТФазы с $6,40 \pm 0,62$ до $2,00 \pm 0,06$ мг Р на 1 г ткани ($p < 0,01$).

У крыс при формировании ХЭС наблюдали лимфопению ($p < 0,05$) и нейтрофилез ($p < 0,01$), что свиде-

тельствовало о развитии «срочной» меры защиты организма, иммуносупрессии и снижении резистентности организма к действию неблагоприятных факторов внешней среды [1]. Общее количество Т-лимфоцитов снижалось с $46,8 \pm 0,7$ до $35,5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$), преимущественно за счет уменьшения с $29,0 \pm 0,7$ до $23,2 \pm 1,4\%$ ($p < 0,01$) субпопуляции теофиллинрезистентных лимфоцитов (ТФР), осуществляющих функцию потенцирования иммунного ответа. Значимо снизилось и количество теофиллинчувствительных лимфоцитов (ТФЧ) — с $18,4 \pm 0,8$ до $13,5 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$), подавляющих антителообразующую функцию лимфоидной ткани. Примечательно, что коэффициент иммунорегуляции (соотношение лимфоцитов ТФР/ТФЧ) оставался в пределах нормы — соответственно $1,6 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,1$ ($p > 0,5$), что свидетельствует о транзитном характере выявленных изменений.

В условиях воспроизведения ХЭС к 15-му дню от начала моделирования наблюдали значительные сдвиги эмоционально-поведенческой реактивности у крыс. Зарегистрировано угнетение поведенческой активности животных (снижение количества выходов в центр, вертикальных стоек и числа пересеченных квадратов), усиление выраженности эмоционально-вегетативных реакций страха (нарастание количества и продолжительности актов груминга и количества болюсов) (рис. 1). Все эти изменения усиливались к 30-му дню воспроизведения модели. Полученные данные подтверждают выраженные негативные изменения эмоциональной составляющей в разработанной нами эмоциональной модели ХЭС, который был воспроизведен нами в результате моделирования.

Проявления ЭИ, верифицированные по маркерным показателям — повышению в крови уровня МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, ЛИИ, содержания ЦИК, а также по достоверному снижению числа активных фагоцитов с подавлением их поглотительной (фагоцитарной

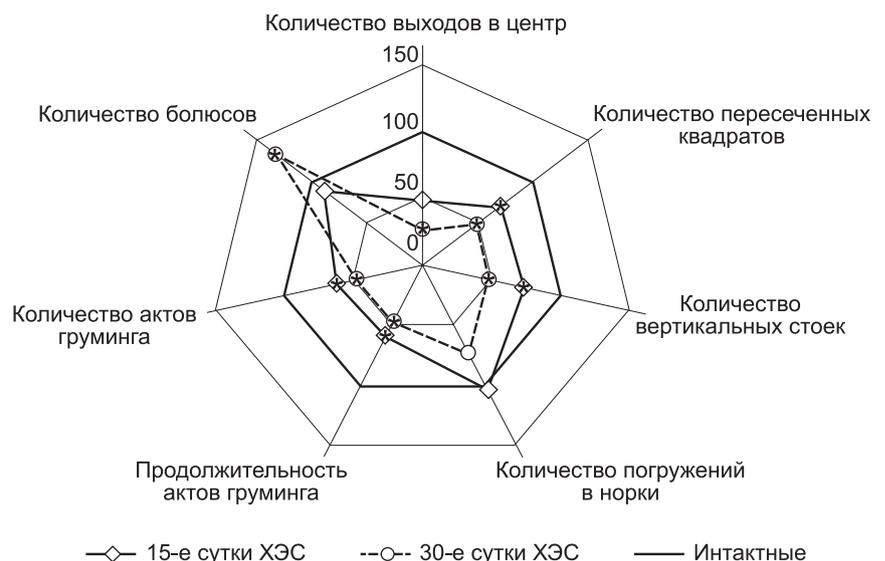


Рис. 1. Влияние ХЭС на функциональное состояние ЦНС у экспериментальных животных.

100% — уровень показателей у интактных животных; * — достоверность различий абсолютных величин, $p < 0,05$.

индекс — ФИ) и метаболической (НСТ-тест) способности, величины показателя пробы Реберга — были выявлены у крыс с ХЭС на 15-й день моделирования. Эти сдвиги сохранялись на всем протяжении воспроизведения модели.

У крыс с моделью ХЭС на 15-й день от начала моделирования наблюдалось угнетение метаболической функции печени, о чем свидетельствовало существенное удлинение продолжительности медикаментозного сна — с $38,37 \pm 2,80$ до $47,34 \pm 1,33$ мин ($p < 0,05$) с последующим еще большим увеличением до $72,21 \pm 0,82$ мин ($p < 0,001$) к 30-му дню наблюдений.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что в процессе моделирования ХЭС происходят нарастание содержания олигопептидов МСМ, снижение детоксикационной функции печени, формируется иммунная недостаточность с ограничением выделительной функции почек. Установленные изменения являются основным патогенетическим механизмом формирования ЭИ, что послужило основанием для изучения действия внутреннего приема МВ (табл. 1).

Под действием курса внутреннего приема минеральных вод к 30-му дню воспроизведения ХЭС выявлено ограничение проявлений ЭИ, что подтвердила динамика маркерных показателей (см. табл. 1).

Под действием МВ березовская, свалаявская, миргородская нормализуется содержание гидрофильных водорастворимых МСМ₂₅₄ и гидрофобных жирорастворимых МСМ₂₈₀ олигополипептидов, что свиде-

тельствует об уменьшении степени интоксикации организма. Вместе с тем при приеме МВ «Олеська» показатель МСМ₂₈₀ остается достоверно выше такового у интактных животных.

Внутренний прием МВ способствует не только нормализации, но и значительной активации метаболических процессов в печени, о чем свидетельствуют достоверные различия длительности тиопенталового сна по сравнению с контролем (рис. 2).

При этом продолжительность тиопенталового сна у крыс, получавших МВ «Олеська», по показателям тиопенталовой пробы сокращается в 4 раза ($p < 0,01$). МВ березовская — в 1,2 раза ($p < 0,05$), МВ свалаявская — в 3,4 раза ($p < 0,01$), МВ миргородская — в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

В ходе проведенных исследований установлено, что внутренний прием МВ ограничивает величину ЛИИ у крыс с ХЭС. После завершения курса МВ «Олеська», березовская и миргородская ЛИИ снижается и не отличается от показателей контрольной группы. В случае же применения МВ свалаявская данного эффекта не наблюдается.

МВ значимо повышают активность фагоцитарного звена иммунной системы, играющего ведущую роль в проявлении ее детоксикационной активности. После завершения курса внутреннего применения МВ березовская и свалаявская у крыс с ХЭС наблюдается восстановление до уровня контрольных величин числа активных фагоцитов и их метаболической функции (спонтанный и стимулированный НСТ-

Таблица 1

Влияние курсового приема минеральных вод разного катионного состава на маркерные показатели ЭИ у крыс

Показатель	Интактные крысы (контроль) 30-е сутки ХЭС	Опытные группы (МВ + ХЭС)			
		сульфатная («Олеська»)	кремнистая (березовская)	борная (свалаявская)	хлоридная натриевая (миргородская)
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,31 ± 0,01	0,33 ± 0,03	0,34 ± 0,02
	0,59 ± 0,02*	0,32 ± 0,01	0,27 ± 0,01*	0,30 ± 0,01	0,30 ± 0,01
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,21 ± 0,02
	0,28 ± 0,02*	0,25 ± 0,01*	0,23 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,20 ± 0,01
ЛИИ	0,080 ± 0,010	0,078 ± 0,012	0,083 ± 0,011	0,085 ± 0,007	0,080 ± 0,010
	0,140 ± 0,010*	0,07 ± 0,004	0,097 ± 0,019	0,112 ± 0,01*	0,096 ± 0,006
ЦИК, мг/мл	5,7 ± 0,2	5,70 ± 0,30	5,55 ± 0,33	5,75 ± 0,18	5,80 ± 0,17
	6,62 ± 0,16*	6,25 ± 0,20	5,49 ± 0,25	7,6 ± 0,16*	6,03 ± 0,12
ЧАФ, %	39,9 ± 0,5	39,85 ± 0,53	41,00 ± 0,92	40,70 ± 0,88	39,65 ± 0,49
	37,20 ± 0,40*	39,21 ± 0,48	40,50 ± 0,72	40,90 ± 0,60	38,20 ± 0,30*
НСТспонт., мг/мл	0,039 ± 0,001	0,039 ± 0,002	0,040 ± 0,001	0,041 ± 0,002	0,041 ± 0,001
	0,030 ± 0,001*	0,040 ± 0,001	0,041 ± 0,001	0,041 ± 0,001	0,040 ± 0,001
НСТстим., мг/мл	0,090 ± 0,002	0,090 ± 0,001	0,091 ± 0,003	0,089 ± 0,001	0,092 ± 0,001
	0,063 ± 0,001*	0,080 ± 0,001*	0,087 ± 0,002	0,090 ± 0,001	0,085 ± 0,001*
Проба Реберга, мл/мин	0,360 ± 0,057	0,380 ± 0,042	0,340 ± 0,041	0,355 ± 0,038	0,370 ± 0,061
	0,147 ± 0,077*	0,410 ± 0,060	0,240 ± 0,027	0,390 ± 0,020	0,340 ± 0,070

Примечание. В числителе — исходные значения; в знаменателе — показатели на 30-е сутки ХЭС после курса внутреннего приема МВ; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до воздействия.

тест). При применении МВ «Олеська» установлена нормализация числа активных фагоцитов периферической крови и степени активации кислородзависимых механизмов киллинга неактивированных фагоцитов, о чем свидетельствует восстановление показателей спонтанного НСТ-теста. Применение МВ миргородская влияет на процесс фагоцитоза в меньшей степени, и на фоне сниженного количества активных фагоцитов периферической крови установлена лишь нормализация показателя спонтанного НСТ-теста; показатель стимулированного НСТ-теста повышается и достоверно отличается от этого показателя у крыс с ХЭС, однако не достигает величины контрольной группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о тенденции к нормализации. Таким образом, МВ березовская, свалевская и «Олеська» оказывают нормализующее действие на фагоцитарное звено иммунной системы, в меньшей степени данный эффект наблюдается при применении МВ миргородская.

Курсовое применение МВ способствовало восстановлению выделительной функции почек, оцениваемой по пробе Реберга (см. табл. 1). Средние величины этого показателя после завершения курса достоверно ($p < 0,01$) превышают таковые у крыс с моделью ХЭС (контроль) и не отличаются от данных, полученных у интактных животных ($p > 0,05$).

Таким образом, при внутреннем приеме МВ березовская и миргородская у экспериментальных животных с ХЭС наблюдается нормализация всех исследуемых маркерных показателей ЭИ — M_{254} , M_{280} , ЛИИ, ЦИК. В случае использования МВ «Олеська» и свалевская полностью добиться этого эффекта не удастся. В первом случае остается достоверно повышенным уровень M_{280} , а во втором — ЛИИ и содержание ЦИК. Курсовой прием всех исследуемых МВ вызывает выраженную активацию детоксикационных процессов в печени, что особенно выражено для таких МВ, как «Олеська», свалевская и миргородская. Нормализуется также выделительная функция почек. При курсовом использовании МВ березовская и свалевская нормализуется фагоцитарная активность мононуклеаров у крыс с ХЭС, а при внутреннем приеме МВ «Олеська» и миргородская полного восстановления ее в этих условиях не наблюдается.

Результаты экспериментальных исследований, в которых было доказано, что курс внутреннего приема МВ у крыс с моделью ХС способствует ограничению проявлений ЭИ, послужили основанием для клинических наблюдения по изучению влияния МВ на побочные проявления психоэмоционального стресса у пациентов с дезадаптозами.

Клинические исследования

У обследованных пациентов с дезадаптозами к началу приема МВ обнаружено повышение содержания МСМ на 30%. О наличии проявлений ЭИ свидетельствовало также повышенное содержание ЦИК до $6,6 \pm 0,3$ мг/мл, достоверно отличающееся от нормальных значений ($5,2 \pm 0,2$ мг/мл; $p < 0,05$). Установлено исходное угнетение фагоцитарного процесса, которое выражалось в значительном снижении количества активных фагоцитов: $54,5 \pm 0,9\%$ при

норме $64,0 \pm 2,14\%$ ($p < 0,01$), поглотительной функции — ФИ $2,5 \pm 0,1$ при норме $3,5 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) и метаболической функции — спонтанный НСТ-тест $0,058 \pm 0,003$ мг/мл при норме $0,076 \pm 0,007$ мг/мл ($p < 0,001$), стимулированный НСТ-тест $0,123 \pm 0,003$ мг/мл при норме $0,135 \pm 0,005$ мг/мл ($p < 0,05$).

Содержание M_{254} у пациентов основной группы, которые получали курс МВ, сохранялось стабильным по окончании курса и не отличалось от начального уровня ($p > 0,5$). В то же время у пациентов контрольной группы через 2 нед наблюдений обнаружено монотонное повышение содержания M_{254} — от $0,301 \pm 0,013$ до $0,352 \pm 0,008$ усл. ед. ($p < 0,05$).

У лиц основной группы несколько снижается коэффициент перераспределения (К), который представляет собой соотношение M_{280}/M_{254} , что свидетельствует о снижении образования токсичных веществ, — продуктов белкового обмена, входящих в состав M_{280} . У волонтеров основной группы величина К составляет $0,961$ при норме выше $1,0$.

В группе пациентов, которые получали МВ, восстанавливается содержание ЦИК — одного из основных интегральных показателей ЭИ — с $6,6 \pm 0,3$ до $5,7 \pm 0,2$ мг/мл. Напротив, у пациентов контрольной группы обнаружено нарастание этого показателя до $8,2 \pm 0,4$ мг/мл как по сравнению с нормой ($5,2 \pm 0,2$ мг/мл), так и по сравнению с исходным уровнем, определенным у них при первом обследовании ($p < 0,05$).

Двухнедельный прием МВ сопровождается повышением метаболической функции фагоцитов периферической крови: показатель стимулированного НСТ-теста увеличивается с $0,058 \pm 0,003$ до $0,140 \pm 0,003$ мг/мл, что свидетельствует о готовности фагоцитов к завершению фагоцитозу. В то же время у пациентов контрольной группы, которые не получали МВ, все показатели состояния фагоцитарного процесса (метаболическая функция) оставались стабильно сниженными: количество активных фагоцитов $54,5 \pm 0,6\%$, ФИ — $2,5 \pm 0,1$, а также метаболическая функция — спонтанный НСТ-тест $0,052 \pm 0,004$ мг/мл, стимулированный — $0,115 \pm 0,003$ мг/мл.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что внутренний прием МВ в свободном режиме способствует оптимизации функциональной активности систем адаптации и ограничению проявлений ЭИ у лиц, которые находятся под воздействием ХЭС.

При исследовании функциональной активности МФ у больных 2-й группы с ФД до начала лечения выявлено увеличение метаболической и уменьшение фагоцитарной активности МФ по сравнению с группой здоровых доноров ($n = 79$). Показатель функциональной активности моноцитов (ПФМ) был существенно снижен и находился в пределах $22\text{—}26\%$ ($p < 0,05$), было выявлено образование ассоциатов МФ с тромбоцитами и лимфоцитами, что можно связать с повышенным уровнем ЭИ. При проведении обследования в динамике наблюдения через 2 нед у больных с ФД в основной группе выявлено увеличение функциональной активности (ПФА), изменение функционального равновесия моноцитов преимущественно за счет усиления в них метаболических

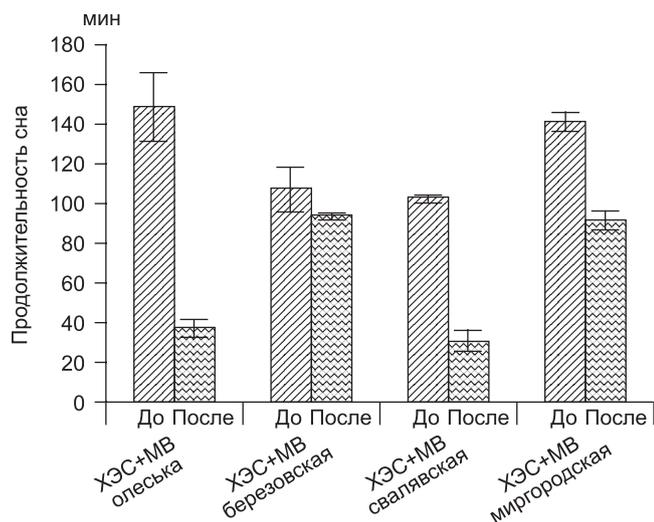


Рис. 2. Влияние МВ на продолжительность тиопенталового сна у крыс при моделировании ХЭС.

процессов. Через 4 нед (по окончании курса питьевого лечения НКХМВ) у пациентов с ФД основной подгруппы выявлено значимое ($p < 0,05$) увеличение ПФМ до нормальных значений. В группе сравнения через 2 и 4 нед наблюдения у больных с ЯВ НЯД значимых изменений функциональной активности МФ выявлено не было ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа между группами через 4 нед (в конце курса лечения) установлено значимое увеличение ПФМ в основной подгруппе.

Полученные данные свидетельствуют о включении компенсаторных резервов клеток системы МФ (СМФ) и восстановлении их фагоцитарной и метаболической активности у больных с ФД под действием питьевого лечения НКХМВ в течение 4 нед (табл. 2).

При исследовании изменений уровня эндогенных цитокинов в сыворотке крови у больных с ФД до начала лечения установлено значимое ($p < 0,05$) повышение уровня ФНО α по сравнению со здоровыми донорами при отсутствии изменений уровня ИЛ-1. В основной подгруппе через 2 нед отмечено значимое снижение содержания ИЛ-1 до $28,3 \pm 3,8$ нг/мл при отсутствии динамики содержания ФНО α . Через 4 нед после начала питьевого лечения НКХМВ у больных с ЯВ НЯД выявлено увеличение уровня ИЛ-1 в сыворотке крови

до $47,5 \pm 2,5$ нг/мл и значимое снижение уровня ФНО α с $67,5 \pm 4,5$ до $53,3 \pm 3,2$ нг/мл ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что у больных НЯД под действием питьевого лечения НКХМВ происходят увеличение фагоцитарной активности МФ и нормализация синтеза эндогенных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО α).

У больных с ФД 3-й группы включение маломинерализованной МВ нафтуса в схемы стандартной терапии повышало уровень МФ, что приводило к снижению уровня ЭИ. Об этом свидетельствуют значимое снижение уровня непрямого билирубина в крови, а также снижение содержания мочевой кислоты в моче при пробе Реберга. Косвенным признаком уменьшения ЭИ является значимое уменьшение уровня ключевых ферментов энергетического метаболизма — ЛДГ и СДГ (табл. 3).

Указанные тенденции проявляются и в динамике иммунной реактивности организма под действием питьевого лечения. У больных с ФД до начала лечения установлено уменьшение уровня CD8-лимфоцитов в периферической крови ($0,18 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$) в сочетании с близким к нормальным значениям количеством активных CD3-лимфоцитов ($0,92 \pm 0,08 \cdot 10^9/\text{л}$). Выявлено также увеличение содержания иммуноглобулинов класса G (IgG) в сыворотке крови до $18,5 \pm 0,2$ г/л на фоне нормального содержания IgM. Указанные сдвиги свидетельствуют о развитии Т-иммунодефицита с преимущественным угнетением Т-супрессорной и Т-хелперной функции и относительным преобладанием Т-киллерной субпопуляции лимфоцитов на фоне некоторой активации В-иммунитета, развитием гипериммуноглобулинемии.

К концу 3 нед питьевого лечения ГХСМВ нафтуса количество CD8-лимфоцитов восстановилось, а уровень IgG в сыворотке крови снизился. В группе сравнения через 3 нед значимой динамики наблюдаемых показателей не выявлено. Питьевое лечение у больных подгруппы наблюдения приводило к значимому ($p < 0,05$) повышению уровня альбуминов и α_1 -глобулинов, а также альбумино-глобулинового индекса.

Полученные данные обосновывают целесообразность использования МВ для коррекции ЭИ у лиц, которые находятся под воздействием вредных факторов внешней среды, бытовых и эмоциональных факторов, и т.д., способствующих формированию стрессиндуцированной ЭИ и ее последствий.

Таблица 2

Изменение показателей функциональной, метаболической и фагоцитарной активности МФ у больных с ФД под действием питьевого лечения МВ екатерингофская

Подгруппа обследованных	ПФА, %	ПМА, %	ПФМ, %	КМА	КФА	КАФМ
Здоровые доноры ($n = 79$)	$73,8 \pm 3,6$	$48,0 \pm 2,5$	$30,7 \pm 2,2$	$0,92 \pm 0,06$	$1,51 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,06$
Основная ($n = 43$)	$80,2 \pm 3,8^*$	$56,4 \pm 1,4^*$	$24,3 \pm 1,3^*$	$1,64 \pm 0,05^*$	$1,04 \pm 0,04^*$	$1,64 \pm 0,05^*$
	$84,2 \pm 3,2$	$60,6 \pm 2,2$	$32,2 \pm 2,2$	$1,72 \pm 0,09$	$1,08 \pm 0,04$	$1,72 \pm 0,09$
Контрольная ($n = 49$)	$82,2 \pm 3,6$	$57,4 \pm 1,5$	$23,5 \pm 2,1$	$1,07 \pm 0,03$	$1,62 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,04$
	$80,2 \pm 2,2$	$56,2 \pm 1,6$	$25,8 \pm 2,3$	$1,06 \pm 0,05$	$1,58 \pm 0,09$	$1,06 \pm 0,05$

Примечание. В числителе — показатели до лечения, в знаменателе — после курса питьевого лечения. * — различия показателей до и после лечения достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у больных с ФД по действию питьевого лечения МВ нефтуся

Показатель	Группа наблюдения (n = 47)		Группа сравнения (n = 21)	
	до	после	до	после
Лимфоциты	30,80 ± 1,95	28,63 ± 0,78	24 ± 2,0	26 ± 3,2
Моноциты	7,27 ± 0,46	6,56 ± 0,52	12,4 ± 0,54	12,2 ± 0,6
АЛТ	22,86 ± 2,36	17,92 ± 1,59*	28,3 ± 4,2	22,2 ± 3,8*
АСТ	20,07 ± 1,90	16,00 ± 1,28*	22,3 ± 2,6	19,2 ± 1,7
Мочевая кислота	6,25 ± 0,92	5,15 ± 0,15	6,3 ± 0,82	6,0 ± 0,9
Билирубин				
общий	14,48 ± 0,84	12,65 ± 0,53*	15,6 ± 0,8	13,8 ± 0,6
прямой	4,60 ± 0,68	3,50 ± 0,50	4,82 ± 0,74	4,12 ± 0,44
непрямой	19,8 ± 1,5	15,40 ± 0,90*	22,6 ± 2,4	18,7 ± 1,8
Мочевина	6,24 ± 0,22	6,04 ± 0,16	5,92 ± 0,28	5,72 ± 0,33
Креатинин	76,73 ± 2,33	77,65 ± 1,65	83,4 ± 2,2	78,2 ± 1,3
Общий белок	74,79 ± 0,80	73,39 ± 0,88	79,8 ± 0,92	81,4 ± 0,72
Альбумин	57,09 ± 0,42	70,04 ± 10,60*	59,4 ± 0,6	68,2 ± 0,8
α ₁ -Глобулин	4,28 ± 0,23	3,57 ± 0,14*	4,33 ± 0,18	4,13 ± 0,21
α ₂ -Глобулин	9,20 ± 0,26	8,75 ± 0,22	9,8 ± 0,32	9,0 ± 0,08
β-Глобулин	11,13 ± 0,30	11,14 ± 0,22	13,8 ± 0,28	12,9 ± 0,31
γ-Глобулин	18,26 ± 0,33	17,54 ± 0,30*	19,4 ± 0,56	18,1 ± 0,42
А/Г-индекс	1,33 ± 0,02	1,44 ± 0,02	1,38 ± 0,08	1,42 ± 0,03

Примечание. * — p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения.

Заключение

Результаты многоплановых мультицентровых исследований позволили научно обосновать патогенетически направленный метод коррекции последствий хронического психоэмоционального стресса на основе использования маломинерализованных вод.

Экспериментальными исследованиями доказано, что в условиях воспроизведения ХЭС формируется синдром ЭИ с накоплением в организме токсических продуктов на фоне снижения функционального состояния систем ЭД. Курс внутреннего приема исследованных маломинерализованных вод предупреждает формирование стрессиндуцированной ЭИ и значимо купирует ее последствия.

Показано, что это достигается за счет свойственного МВ эффекта активации неспецифической резистентности организма и функционирования систем адаптации, что способствует повышению устойчивости организма к действию неблагоприятных факторов внешней среды, оказывающих стрессогенное действие.

Одним из ведущих механизмов реализации корригирующего эффекта МВ на процессы ЭИ является активация систем ЭД. После завершения курса приема МВ значительно улучшается антитоксическая функция печени, нормализуется выделительная функция почек и др.

Сравнительный анализ показал, что наряду с общими для всех исследованных МВ механизмов де-

токсизирующего действия на процессы ЭИ, имеются специфические особенности, определяемые физико-химическими свойствами исследованных МВ.

В реализации действия МВ миргородская на системы ЭД важное место занимает нормализация метаболической функции печени и выделительной функции почек; в случае применения МВ «Олеска» — активация детоксицирующей функции печени; преимуществом внутреннего приема МВ «Свалевская» является активация выделительной функции почек; при применении МВ нефтуся — стимуляция Т-клеточного звена иммунитета. В механизме профилактического действия МВ березовская и екатерингофская важную роль играют восстановление активности процессов фагоцитоза и нормализация синтеза эндогенных цитокинов.

Данные экспериментальных исследований подтверждены в клинических наблюдениях у пациентов с дезадаптозами и ФД, которые в своей повседневной деятельности подвержены действию психоэмоциональных стрессов.

Результаты экспериментальных исследований и наблюдения на здоровых людях обосновывают целесообразность использования МВ в качестве простого и доступного метода коррекции и профилактики стрессиндуцированной ЭИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пшеникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001; 1: 26—5.

2. Золотарева Т.А., Колесник Е.О., Бабов К.Д., ред. Минеральные воды Украины. Киев: Куприянова; 2005.
3. Золотарева Т.А., Павлова Е.С., Ручкина А.С. Влияние минеральных вод различного химического состава на организм экспериментальных животных (сообщение 1). Медицина реабилитации, физиотерапия (Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия). 2004; 2: 24—6.
4. Пономаренко Г.Н., Золотарева Т.А. Физические методы лечения в гастроэнтерологии. СПб.: Балтика; 2004.
5. Золотарева Т.А., Павлова Е.С., Никителова Е.М. и др. Перспективы использования маломинерализованных минеральных вод для коррекции стрессиндуцированной эндогенной интоксикации. Одесса: Полиграф; 2012.
6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe; 1986.
7. Кулагин Д.А., Федоров В.К. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского—Молодкиной методом «открытого поля». В кн.: Федоров В.К., ред. Генетика поведения: Сборник статей. Л.: Наука; 1969; 35—42.
8. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология; 2005.
9. Фисталь Э.Я., Козинец Г.П., Самойленко Г.Е., Носенко В.М., Фисталь Н.Н., Солошенко В.В. Комбустииология: Учебник. Донецк; 2005.
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З., Новожиллов Н.В. Диагностика и лечение функциональной диспепсии: Методические рекомендации для врачей. М.: Российская гастроэнтерологическая ассоциация; 2011.
11. Пономаренко Г.Н., Лещев А.Л. Маломинерализованная минеральная вода в комплексном лечении больных функциональной диспепсией. Медицинский академический журнал. 2004. 4 (4): 96—9.
12. Пономаренко Г.Н., Федяева С.И., Золотарева Т.А. и др. Гидрокарбонатно-сульфатная кальциево-магниевая маломинерализованная минеральная вода «Нафтуся» в комплексном лечении больных функциональной диспепсией. Физиотерапевт. 2008; 4: 22 (11).

REFERENCES

1. Pshenikova M.G. Fenomen of stress. Emotional stress and its role in pathology. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2001; 1: 26—5 (in Russian).
2. Zolotareva T.A., Kolesnik E.O., Babov K.D., eds. Mineral waters of Ukraine. Kiev: Kupriyanova; 2005 (in Russian).
3. Zolotareva T.A., Pavlova E.S., Ruchkina A.S. et al. Influence of mineral waters of various chemical composition on an organism of experimental animals (message 1). Medichna reabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya (Meditinskaya reabilitatsiya, kurortologiya, fizioterapiya). 2004; 2: 24—6 (in Russian).
4. Ponomarenko G.N., Zolotareva T.A. Physical methods of treatment in gastroenterology. Sankt-Petersburg: Baltika; 2004 (in Russian).
5. Zolotareva T.A., Pavlova E.S., Nikipelova E.M. et al. Prospects of use of the low-mineralized mineral water for correction of stress-induced endogenous intoxication. Odessa: Poligraf; 2012 (in Russian).
6. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe; 1986.
7. Kulagin D.A., Fedorov V.K. Research of emotional state of rats of Vistar and Krushinskiy—Molodkina line with the "open field" method. In: Fedorov V.K., ed. Genetics of behavior. Leningrad: Nauka; 1969: 35—42 (in Russian).
8. Goryachkovsky A.M. Clinical biochemistry in laboratory diagnostics. Odessa: Ekologiya; 2005 (in Russian).
9. Fistal' E.Ya., Kozinets G.P., Samoylenko G.E., Nosenko V.M., Fistal' N.N., Soloshenko V.V. Combustibility: Textbook. Donetsk; 2005 (in Russian).
10. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z., Novozhilov N.V. Diagnostics and treatment of a functional dyspepsia. Methodical recommendations for doctors. Moscow: Rossiyskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya; 2011 (in Russian).
11. Ponomarenko G.N., Leshchev A.L. The low-mineralized mineral water in complex treatment of patients with functional dyspepsia. Meditsinskiy akademicheskii zhurnal. 2004. 4 (4): 96—9 (in Russian).
12. Ponomarenko G.N., Fedyayeva S.I., Zolotareva T.A. et al. Hydrocarbonate-sulfate calcium-magnesium low-mineralized mineral water "Naftusya" in complex treatment of patients with functional dyspepsia. Fizioterapevt. 2008; 4: 22 (11) (in Russian).

Поступила 10.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 615.847.8.015.2:615.451].03:616.22/.28-089.168

Низкочастотная магнитотерапия и депо-гидрогелевые материалы «Колетекс» после хирургических вмешательств в оториноларингологии

Харькова Н.А.¹, Герасименко М.Ю.², Егорова Е.А.⁴, Олтаржевская Н.Д.³

¹БУЗ ВО Воронежская государственная клиническая больница № 17, Воронеж, ул. Карла Маркса, 36; ²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, 129110, ул. Щепкина, д. 61/2; ³Московский государственный университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского, Москва, 109004, ул. Земляной вал, д. 73; ⁴ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра лучевой диагностики, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Разработана комплексная методика применения лекарственных гидрогелевых депо-систем «Колетекс» в сочетании с низкочастотной магнитотерапией после хирургических вмешательств по поводу гнойно-обструктивных процессов ЛОР-органов. Под наблюдением находилось 145 пациентов, которым были произведены эндоскопические хирургические операции на лобных и гайморовых пазухах, а также антростомастотомии. Пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошло 100 человек, которым были выполнены хирургические вмешательства с интраоперационным, аппликационным использованием гидрогелевых депо-материалов «Колетекс» в виде гелей разной консистенции, матриц и дисков. В послеоперационный период проводилось промывание полостей гелем «Колетекс-АДЛ» и «Колетекс-АКЛ» в разведении 1:7. Уже через 5—7 ч после хирургического вмешательства назначалась магнитотерапия на область послеоперационной раны. В группу сравнения вошло 45 человек, которым проводились хирургические вмешательства и послеоперационное лечение по стандартным методикам.

Герасименко Марина Юрьевна (Gerasimenko Marina Yur'evna), e-mail: mgerasimenko@rambler.ru.