

исходит рассогласование их совместного изменения, что визуализируется как геморрагии, и плазморрагии, отек соединительной ткани, десквамация эпителия в просвет фолликулов.

АСПЕКТЫ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ПЕЧЕНИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СТЕНОЗА ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ И ДЕКОМПЕНСАЦИИ

Куликов С.В.

*Ярославская государственная медицинская академия,
Ярославль*

Изолированный стеноз легочного ствола составляет в среднем 8-10 % всех врожденных дефектов. Судьба больных с подобной патологией определяется не только функциональным состоянием порочно сформированного сердца, но и уровнем структурных изменений в печени. Однако, в доступной литературе крайне мало информации о характере адаптационной и патологической перестройки этого органа и роли ее в обеспечении коррекции нарушения гемоциркуляции.

Целью настоящей работы является выявление структурных изменений в печени при создании экспериментального стеноза легочного ствола в стадии компенсации и декомпенсации.

Для достижения поставленной цели в эксперименте на 20 щенках в возрасте до 6 месяцев хирургическим путем создавали стеноз легочного ствола. У 5 оперированных собак появились признаки декомпенсации сердечной деятельности. В качестве контроля использовали материал от 10 животных соответствующего возраста. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Массону и Харту. С помощью стереометрии определяли удельную площадь сосудов, гепатоцитов, синусоидов и стромы. Для изучения сосудистого бассейна этого органа все артерии были разделены на 4 группы: крупные (диаметром 125 мкм и более), средние (124-51 мкм), мелкие (50-21 мкм) и артериолы (20 мкм и менее). Морфометрию сосудов выполняли с помощью винтового окуляр-микрометра типа МОВ-1-15^х. Цифровой материал обрабатывали с помощью программы STATISTICA (версия 6). Результаты считали достоверными, если ошибка средней не превышала 5% ($p < 0,05$).

При компенсированном стенозе легочного ствола удельная площадь гепатоцитов, синусоидов и приносящих сосудов была такой же, как в контроле. Площадь стромы несколько увеличивалась. В отличие от нее, площадь занимаемая печеночными венами возрастала в 2,3 раза ($p < 0,001$). Морфометрия средней оболочки артерий показала, что толщина ее в крупных артериях возрастала в 1,7 раза ($p < 0,001$), а в средних и мелких артериях - 1,2 раза ($p < 0,001$). Однако в артериолах она практически не изменялась. В условиях декомпенсированного стеноза гистологически отмечалось резкое полнокровие печеночных вен различного уровня ветвления вплоть до центральных вен с развитием центрлобулярных геморрагий, атрофии и дистрофии печеночных клеток. При этом пло-

щадь синусоидов увеличивалась в 2,1 раза ($p < 0,001$), воротных вен - в 2,4 раза ($p < 0,001$), по сравнению с предыдущей стадией. Площадь занимаемая гепатоцитами снижалась в 2,3 раза ($p < 0,001$), артерий - в 4 раза ($p < 0,001$), а печеночных вен - в 1,1 раза. Между тем, площадь стромы не изменялась. Средняя оболочка артерий печени истончалась. Так в крупных артериях и артериолах она уменьшалась в 1,7 раза ($p < 0,001$), а в средних и мелких артериях - 1,3 и 1,5 раза ($p < 0,001$), соответственно.

Воспроизведение в эксперименте стеноза легочного ствола приводит к рабочей гипертрофии правых отделов сердца, за счет чего порок в течение времени протекает без заметного нарушения кровообращения. Однако впоследствии происходит снижение сократительной функции правого желудочка. В ответ на появление первых признаков венозного застоя в печени развивается вено-артериальная реакция, которая морфологически выражается в повышении тонуса и гипертрофии сосудов притока крови к печени, а также резком утолщении стенки печеночных вен. Биологическое значение ее заключается в предотвращении венозного полнокровия органа. В ходе эволюции порока, на фоне нарастающей правожелудочковой недостаточности, усиливается гипоксия которая, по нашему мнению, вызывает атрофические изменения в стенке артерий, воротных и печеночных вен. Тонус сосудов снижается, что приводит к переполнению венозной кровью синусоидов, появлению атрофии и дистрофии печеночных клеток. Данные изменения являются морфологическим проявлением срыва компенсаторной реакции или декомпенсацией порока. Следовательно, степень выраженности клинических проявлений стеноза легочного ствола будет зависеть не только от состояния сердца, но и от адаптивных реакций со стороны сосудов, развивающихся в печени при нарушении гемодинамики.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Литвина Л.А., Стрижак В.М.

*Новосибирский Государственный
Аграрный Университет, Новосибирск
Новосибирский санаторий-профилакторий,
Новосибирск*

Важная роль в физиологических функциях организма человека принадлежит микроорганизмам симбионтам. В норме между макро- и микроорганизмами существует состояние динамического равновесия, закрепившееся в процессе длительной эволюции. Наибольшее количество микроорганизмов находится в толстом кишечнике, участвуя в разнообразных функциях: полноценном переваривании, подавлении токсигенных микробов, стимуляции перистальтики, нормализации процессов всасывания воды и газообразования, синтезе аминокислот и витаминов, усвоении солей, кальция, железа, витамина D и др. (Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г., 1979 г., Рябчук Ф.Н. и др., 1988 г.)

Доказана роль нормальной микрофлоры в поддержании иммунологического статуса здорового ор-

ганизма (Насонова Т.А., Мальцев В.Н. 1983, Гончарова Г.И. и др. 1988, Покровский В.И. 1999 г.)

Представление о нормальном составе микрофлоры (т.е. об эубиозе) включает в себя понятие о количественном и качественном равновесии отдельных групп микроорганизмов, заселяющих те или иные экологические ниши организма человека. Когда речь идет о микроценозе кишечника, то это соотношение сдвигается в пользу анаэробной аспергеной грамположительной флоры – бифидобактерий и бактероидов. Именно они должны составлять 90% от общего числа микробов в кишечнике и являются облигатной или резидентной флорой. На долю сопутствующей микрофлоры приходится 4-10% от общего числа микробов (это лактобактерии, эшерихии, энтерококки). Понятие дисбиоза включает нарушение как количественного, так и качественного состава микрофлоры, и может быть как следствием, так и причиной заболеваний. В стадии компенсации дисбиоз может не определяться, поскольку его субъективные признаки характерны для целого ряда заболеваний. (Энштейн-Литвак Р.В., Вильшанская Ф.Л., 1977).

Среди средств коррекции дисбиозов по данным исследователей ведущая роль принадлежит дието- и фитотерапии, эубиотическим микроорганизмам, входящим в состав кисло-молочных смесей (Леонтьева А.Г., Кустос В.С., и др. 1996), и также пробиотики III и IV поколения (Белявская В.А. и др., 1968). О положительном действии препарата, сочетающего в себе жизнеспособные бифидо – лактобактерии (бифацид) для восстановления микроценоза сообщают авторы (Ганина В.И., Семенихина В.Ф. и др. 1996 г.).

Нами для коррекции дисбиоза использовался биовестин-лакто. Биовестин-лакто представляет собой жидкий препарат, готовый к употреблению расфасованный в пенициллиновые флаконы, содержащий бифидо-и лакто бактерии в концентрациях 1×10^8 КОЕ в 1 см^3 каждый. Посторонняя флора отсутствует. При микроскопии выявлено, что бифидобактерии выглядят гранулированными палочками, лактобактерии – крупные и средней длины палочки, расположенные одиночно или в коротких цепочках. Это свидетельствует, что препарат представляет собой живую, активную форму микроорганизмов.

Перед применением препарата нами были обследованы 50 детей старшего возраста находившихся на лечении в профилактории совместно с родителями. В анамнезе детей – недавно перенесенные ОРВИ с последующей антибиотикотерапией. Среди субъективных жалоб – снижение аппетита, метеоризм, запоры или неустойчивый стул в трех случаях дерматит, налет на языке, болезненность при пальпации по ходу кишечника. Исследование микрофлоры кишечника в бак. лаборатории показало её изменение по сравнению с нормой.

В целом дисбактериоз характеризовался снижением количества бифидофлоры (до 10^7 КОЕ/мл), значительным увеличением условно-патогенных микроорганизмов, в т.ч. цитробактерий и кишечных палочек с измененными ферментативными свойствами.

Детям (n=25) было предложено принимать биовестин-лакто, в то время как другие 25 человек препарат не принимали, но микрофлора их также исследо-

валась в качестве контрольной. Биовестин-Лакто принимали 3 раза в день по 5 мл в течение 3-х недель. По окончании курса приёма после двух недельного перерыва было проведено повторное изучение микроценоза. При повторном исследовании микрофлоры определялось содержание бифидобактерий, бактероидов, лактобацилл, кишечной палочки с нормальной, лактозонегативной и гемолитической ферментативной активностью, количество клебсиелл, цитробактера, протей, золотистого стафилококка и др., обычно исследуемых представителей облигатной, транзитной и остаточной микрофлоры.

Анализы показали значительные достоверные отличия микрофлоры контрольной группы и группы, принимавшей препарат ($p < 0,05$). В последней у 20 детей из 25 показатели практически нормализовались, представители условно патогенной флоры, не определялись, в то время как в контрольной группе они встречались в достаточно больших разведениях у 12 детей. Субъективные жалобы в опытной группе прошли уже к концу 2 недели приема препарата, в то время как в контрольной группе они отмечались и через 3 недели.

Таким образом, применение бифидо - и лактосодержащего препарата «Биовестин-лакто», расширяет арсенал средств, направленных на нормализацию и поддержание бифидофлоры и других компонентов микроценоза на достаточном уровне. Это способствует более быстрой реабилитации постинфекционного дисбиотического состояния кишечника и скорейшему улучшению субъективного статуса больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барзашка-Попова С.Н. Коррекция микрофлоры и местного иммунитета при дисбактериозах с помощью лактобацилл. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1990. – 24 с.
2. Белявская В.А., Сорокулова И.Б., Масычева В.А. Рекомбинантные пробиотики: проблемы и перспективы использовать для медицины и ветеринарии// Дисбактериозы и эубиотики. – М., 1996. – С. 7.
3. Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г. Дисбактериозы. – Л., 1979 г.
4. Ганина В.И., Семенихина В.Ф., Иноземцева В.Ф., Сундукова М.Б. Бифацид-новый отечественный биологический препарат. // Дисбактериозы и эубиотики. – М., 1996. – С.12.
5. Гончарова Г.И., Семенова Л.П., Лянная А.М. и др.// Бифидофлора человека, её нормализующие и защитные функции Антибиотики и медицинская биотехнология. – М., 1988. - №3. – С. 179-183.
6. Леонтьева А.Г., Кустос В.С., Ефстифейкина Р.А. опыт комплексного использования кисломолочных бифидо и лактосодержащих продуктов при кишечных дисбактериозах у детей и взрослых.// дисбактериозы и эубиотики. – М., 1996. – С. 22.
7. Насонова Т.А., Мальцев В.Н. Современные представления о значении нормальной микрофлоры тела в норме и патологии // Успехи современной биологии. – 1983. – Т. 96. – Вып. ¼. – С. 139-150.
8. Несвижский Ю.В., Воробьев А.А., Белоносов С.С. и др. Анализ простых межмикробных взаимоотношений в микробиоценозе толстой кишки человека. // Вест. РАМН. – М., 1997. -№3. – С. 23-26.

9. Рябчук Ф.Н., Пирогова З.И., Александрова В.А. Дисбактериозы у детей. Учебное пособие для врачей-слушателей. – Л., - 1988, 24 с.

ГЕНЕРАЦИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ИЗ КЛЕТОК - ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КОСТНОМОЗГОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Макашин¹ А.И., Кузовлев² Е.Н.,
Ахматова¹ Н.К., Лебединская³ О.В.,
Доненко² Ф.В., Шубина² И.Ж., Киселевский² М.В.
¹ГУ НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
РАМН, Москва

(директор академик РАМН Б.Ф. Семенов)

²ГУ Российский научный онкологический центр
им.Н.Н.Блохина РАМН

(директор академик РАН и РАМН М.И.Давыдов)

³ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская
академия МЗ РФ» (ректор профессор В.А. Черкасов)

Центральное место в системе врожденного и приобретенного иммунитета принадлежит дендритным клеткам (ДК). Эти клетки распознают патогенассоциированные молекулярные структуры (ПАМС) микроорганизмов и с помощью цитокинов и хемокинов передают сигнал о проникновении в макроорганизм патогенов Т - и В - лимфоцитам. Зрелые ДК представляют собой профессиональные антигенпредставляющие клетки (АПК), индуцирующие первичный иммунный ответ.

Материалы и методы

Животные. Мыши линии СВА. Животные содержались в стандартных условиях: в пластиковых клетках с опилками, имели постоянный доступ к воде и пище.

Культивирование ДК. ДК получали из клеток костного мозга мышей линии СВА, используя стандартную методику культивирования. В качестве индукторов созревания использовали рекомбинантные GM - CSF и IL - 4 по 10 нг/мл, а в качестве факторов дозревания использовали ВП-4 (50 мкг/мл), липополисахарид (ЛПС) *K. pneumoniae* (0,125 мкг/мл) или фактор некроза опухоли (TNF- α) для индукции созревания ДК.

Результаты

Фазово-контрастная микроскопия клеток, полученных при данных условиях, выявляла звездчатые клеточные формы с характерными цитоплазматическими отростками. Клетки имели вуалевидный характер с многочисленными длинными тонкими отростками на поверхности.

Дендритные клетки, обладающие фенотипическими признаками незрелых, имели низкий уровень экспрессии стимулирующих и МНС молекул. Использование ЛПС *K. pneumoniae*, вакцины ВП - 4 и TNF - α в качестве индукторов созревания позволило генерировать зрелые ДК, характеризующиеся типичным фенотипом CD34⁻, CD38⁺, CD40⁺, CD80⁺, CD86⁺, МНС I⁺, МНС II⁺, F4/80^{low}.

ДК обладали высокой фагоцитарной активностью по отношению к частицам латекса и условно - патогенным микроорганизмам. Способность к фагоцитозу снижалась по мере созревания клеток.

В культуральной среде со зрелыми ДК достоверно повышался уровень ряда цитокинов (IL - 1 β , IL-6, IL-12, INF- γ , и TNF- α) по сравнению с незрелыми ДК, при этом наиболее высокими были концентрации. Содержание IL-2, IL-10 не претерпевало существенных изменений, в то время как продукция IL-4 зрелыми ДК была достоверно ниже, чем у незрелых форм.

Таким образом, из клеток костного мозга при воздействии стандартных ростовых факторов и использовании в качестве индуктора созревания ЛПС *K. pneumoniae*, были получены зрелые ДК, с высокой функциональной активностью.

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В СТИМУЛЯЦИИ ПРОТОВОИНФЕКЦИОННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА МОДЕЛИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Макашин¹ А.И., Кузовлев² Е.Н.,

Ахматова¹ Н.К., Лебединская³ О.В.,

Доненко² Ф.В., Шубина² И.Ж., Киселевский² М.В.

¹ГУ НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

РАМН, Москва

(директор академик РАМН Б.Ф. Семенов)

²ГУ Российский научный онкологический центр

им.Н.Н.Блохина РАМН

(директор академик РАН и РАМН М.И.Давыдов)

³ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская
академия МЗ РФ» (ректор профессор В.А. Черкасов)

В настоящее время использование дендритных клеток (ДК) рассматривают как новую стратегию в разработке вакцинных препаратов для адоптивной иммунотерапии инфекционных заболеваний. Это объясняется тем, что среди других профессиональных антиген презентующих клеток, ДК являются наиболее эффективным связующим звеном при активации врожденного и приобретенного иммунитета. Представляется важным что, создание готового препарата ДК, обладающего протективным эффектом, занимает всего несколько дней и может быть использовано для экстренной профилактики инфекций неизвестной этиологии. Учитывая то, что в последние десятилетия проблема лечения и профилактики инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами сохраняет свою актуальность в качестве модели исследования для получения вакцины на основе ДК была выбрана *K. pneumoniae*, занимающая одно из первых мест в структуре внутрибольничных инфекций.

Материалы и методы

Животные. Мыши линии СВА. Животные содержались в стандартных условиях: в пластиковых клетках с опилками, имели постоянный доступ к воде и пище.

Культивирование ДК. ДК получали из клеток костного мозга мышей линии СВА, используя стандартную методику культивирования. В качестве индукторов созревания использовали рекомбинантные GM - CSF, IL - 4 по 10 нг/мл.

*Пульсирование ДК лизатом *Klebsiella pneumoniae*.* К ДК добавляли лизат в расчете 5 миллионов лизированных клеток на 1 млн ДК и инкуби-