

дистой стенки до $1,13 \pm 0,04$ у.е. (по сравнению с контролем – $1,30 \pm 0,07$ у.е., $p > 0,05$). При длительности заболевания более 10 лет индекс равен $1,06 \pm 0,01$ у.е., ($p < 0,05$), что свидетельствует о резком снижении тромборезистентности стенки сосудов.

Полученные данные позволяют считать, что при длительности СД до 10 лет у больных с ДАНК частично сохраняются антитромбогенные свойства сосудистой стенки, и установленные у этой категории больных изменения гемостаза в основном носят функциональный характер (имеются сдвиги в системе гемостаза при сниженной, но сохраненной функциональной активности сосудистой стенки по синтезу и секреции простациклина и других антиагрегантов, антитромбина III, тканевых активаторов плазминогена).

При длительности СД более 10 лет у больных с ДАНК резко снижена антитромбогенная активность сосудистой стенки, особенно ее способность к синтезу и секреции антикоагулянтов и антиагрегантов, при частично сохраненной способности к образованию и секреции тканевых активаторов плазминогена.

Следовательно, значительное снижение тромборезистентности пораженных СД сосудов и активация процессов внутрисосудистого свертывания крови представляют высокую степень риска развития тромботических осложнений в сосудах микроциркуляции и, как следствие, необратимое прогрессирование некротических процессов.

Заключение

Практически у всех больных СД с диабетической ангиопатией нижних конечностей выявлены нарушения в системе гемостаза в виде активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, снижения антикоагулянтной активности и замедления фибринолиза, степень выраженности которых зависит от длительности заболевания.

При длительности СД до 10 лет частично сохраняются антитромбогенные свойства сосудистой стенки по синтезу и секреции простациклина и других антиагрегантов, антитромбина III, тканевых активаторов плазминогена.

При длительности заболевания более 10 лет резко снижена способность сосудистой стенки к синтезу и секреции антикоагулянтов и антиагрегантов, при частично сохраненной способности к образованию и секреции тканевых активаторов плазминогена.

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА, ВЫЗВАННЫХ СОЧЕТАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАДИАЦИИ И ДРУГИХ ПОВРЕЖДАЮЩИХ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С.

*Семипалатинский государственный
медицинский университет,
Республика Казахстан*

Известно, что Восточно-Казахстанский регион Казахстана, как и некоторые районы России относятся к эндемическим зонам с недостатком йода и неблагоприятны возможностью хроническому отравлению ртутью. Одновременно, ядерные испытания, произведенные на Семипалатинском ядерном полигоне (СЯП) также сказались на состоянии здоровья населения. В этой связи имеет место проблема поиска адекватных средств коррекции нарушений адаптационных процессов вызванных сочетанным с радиацией воздействием на организм различных повреждающих антропогенных факторов.

Принимая во внимание адаптационно-регуляторную функцию адено-тиреоидной системы [1, 2], весьма существенным для выяснения нарушений резистентности и адаптационных механизмов является изучение состояния тиреоидного и иммунного статуса, активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и антиоксидантной защиты. Это позволит установить интимные механизмы последствий сочетанных воздействий различных антропогенных факторов на облученный организм и разработать адекватные способы их коррекции. В соответствии с имеющей место проблемой, нами обследованы практически здоровые и лица разных возрастных групп жителей региона СЯП и в эксперименте на животных изучено воздействие на организм радиационного облучения в сочетании с ртутной интоксикацией и при гипотиреозе в сочетании с ртутной интоксикацией [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Результаты исследований

1. Функциональное состояние щитовидной железы и орган-неспецифического и органоспецифического аутоиммунитета у жителей региона СЯП.

Изучено функциональное состояние щитовидной железы у жителей ВКО подвергавшихся прямому радиационному облучению (суммарная эквивалентная доза 100-447 сЗВ). Уста-

новлено, что средние показатели концентрации тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в сыворотке крови лиц при радиационном стрессе достоверно превышали показатели контрольной группы во все возрастные периоды. При оценке содержания трийодтиронина и тироксина установлено достоверное снижение этих гормонов у лиц исследуемой группы в сравнении с контрольной ($p < 0,05$). Установлено что возрастное снижение уровня трийодтиронина и тироксина сопровождается увеличением уровня ТТГ. Эти данные свидетельствуют о наличии у лиц, подвергавшихся радиационному облучению состояния скрытого гипотиреоза.

Установлено что у жителей СЯП подвергавшихся радиационному облучению с возрастом по мере старения происходит снижение частоты серопозитивных реакций с дДНК. У мужчин при радиационном стрессе наблюдается сдвиг пика частоты серопозитивных реакций с дДНК на 10 лет в более молодой возраст. У женщин имеет место более высокий уровень частоты реакций с дДНК, чем в контрольной группе, но отсутствуют возрастные различия орган-неспецифического аутоиммунитета. Анализ частоты серопозитивных реакций с микросомами щитовидной железы позволил установить, что при действии на организм радиации имеет место сдвиг частоты серопозитивных реакций с МсЩЖ у лиц мужского пола в более молодой возраст. Не обнаружено достоверной разницы между частотными показателями орган-неспецифического и органоспецифического аутоиммунитета мужчин и женщин, что свидетельствует о нарушении полового распределения этих признаков при радиационном воздействии на организм. Обнаруженная разница возрастной динамики частоты серопозитивных реакций с дДНК и с микросомами щитовидной железы в контрольной группе и при радиационном стрессе, а также сдвиг пика частот серопозитивных реакций указывают на преждевременное старение жителей СЯП, в большей мере мужского населения обследованного региона.

Таким образом, в условиях длительного радиационного воздействия на организм имеет место ускорение естественных процессов старения, выражающееся в увеличении возрастной орган-специфичной аутоиммунизации, в угнетении функции щитовидной железы и ослаблении регуляторной функции адreno-тиреоидной системы.

2. Состояние антиоксидантной защиты, общего иммунитета и активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов у жителей региона СЯП.

Установлено, что при повышении эффективной ожидаемой дозы от 0,38 до 0,7 мЗв в крови жителей проживающих вблизи СЯП повышается активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы. Активность супероксиддисмутазы не меняется. При повышении дозы облучения от 0,7 до 1,4 мЗв резко возрастает активность супероксиддисмутазы и каталазы. При дозе 2,4 мЗв активность супероксиддисмутазы снижается, каталазы и глутатионпероксидазы не меняется. Активность глутатионредуктазы в 2 раза и церуллоплазмينا в 5 раз возрастает относительно контроля. Увеличение уровня диеновых конъюгатов имело место только при эффективной ожидаемой дозе 2,40 мЗв, повышение уровня малонового диальдегида при дозах больше 1,40 мЗв. Эти данные свидетельствуют дозозависимом напряжении ферментов системы антиоксидантной защиты.

У мальчиков и девочек жителей региона СЯП обнаружено снижение уровня Т-лимфоцитов. У мальчиков снижается уровень Т-супрессоров, IgA, IgG и фагоцитарное число. У женщин и мужчин исследуемых жителей СЯП под воздействием радиации увеличено относительное число лимфоцитов. При этом снижен уровень Т-лимфоцитов, Т-хелперов и количество иммуноглобулинов, увеличено число Т-супрессоров. В целом, у жителей региона СЯП имеет место, более выраженное у взрослых, нарушение функциональной активности Т-звеньев иммунитета. Одновременно установлено, что в лимфоцитах взрослых людей подвергавшихся радиационному облучению меняется активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов – аденозиндезаминазы, АМФ-дезаминазы и 5'-нуклеотидазы, ферментов, которые являются универсальными продуцентами внутриклеточных модуляторов, регулирующих функции различных, в том числе и лимфоидных клеток.

Нами обнаружено, что процессы, обеспечивающие изменения функции иммунокомпетентных клеток, зависят от соотношения активности ферментов 5'-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы. Было предложено выражать эти соотношения в виде коэффициентов *A* и *B*. У жителей региона СЯП установлено снижение коэффициентов *A* и *B* в лимфоцитах крови, что свидетельствует о либо об ограничении функции Т-хелперов, либо – Т-хелперной недостаточности и об активации Т-супрессии. Эти данные свидетельствуют о нарушении функциональной взаимосвязи клеточного и гуморального иммунитета у жителей региона СЯП

Таким образом, у лиц, подвергавшихся радиационному стрессу, формируются симптомы

иммунной недостаточности, проявляющиеся в ограничении Т-хелперной функции, в активации Т-супрессии и в нарушении функциональной взаимосвязи клеточного и гуморальных звеньев иммунитета.

3. Состояние иммунного статуса, активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и антиоксидантной защиты облученного организма в эксперименте.

У животных, подвергавшиеся однократному радиационному облучению (радиационный стресс) с разной дозой облучения (6 Гр., 2 Гр., 0,2 Гр.) установлено, что радиационный стресс приводит к дозозависимым изменениям и клеточного, и гуморального звеньев иммунитета. Наиболее значимые изменения иммунного статуса обнаружены у животных с дозой облучения 6 Гр. При этом в лимфоцитах крови достоверные изменения активности АМФ-дезаминазы имели место при дозе облучения 6 Гр, 5 ζ -нуклеотидазы – при дозе облучения 2 Гр и 0,2 Гр. Однако при любой дозе облучения имело место достоверное снижение уровня коэффициентов «А» и «В». Эти данные свидетельствуют о том, что даже однократное воздействие ионизирующего излучения на организм может привести к функциональной неполноценности Т и В звеньев иммунитета, к вторичному иммунодефициту. Также установлено, что при облучении животных в дозе 6 Гр в крови активность СОД и ГР снижается, ГПО резко возрастает. В печени и почках – резко возрастает активность всех ферментов антиоксидантной системы. При облучении животных в дозе 6 Гр в сыворотке крови происходит снижение, а в печени и почках имеет место повышение активности всех ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов.

Введение тироксина в течение 3-х дней в дозе 1,04 мкг/кг облученным животным уменьшает общее число лейкоцитов, процент и число В-лимфоцитов и Т-супрессоров, доводя их уровень до нормы. Тироксин вызывает увеличение содержания Т-лимфоцитов, общее число Т-хелперов, доводя уровень их до нормальных величин. При этом тироксин вызывает увеличение коэффициента «А» и нормализацию коэффициента «В». В целом, введение тироксина облученным животным восстанавливает нормальный статус иммунной системы, измененный радиационным стрессом. Аналогичное нормализующее действие отказывает тироксин и на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов в печени и почках и 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови облученного организма.

4. Влияние унитиола и купренила на состояние иммунного ответа и активности ферментов

метаболизма пуриновых нуклеотидов при ртутной интоксикации.

Ртутную интоксикацию вызывали путем введения раствора хлористой ртути из расчета 1 мг/кг в течение 3 дней. Нами установлено, что при ртутной интоксикации имеет место увеличение общего числа лейкоцитов и абсолютного числа лимфоцитов, снижение числа В-лимфоцитов. В сыворотке крови снижается активность аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы, возрастает активность 5'-нуклеотидазы и коэффициент А. Установлено, что системное отравление солями ртути, представляет собой стресс, который сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления в тканях, интенсификации перекисного окисления липидов в биомембранах и соответствующим включением системы антиоксидантной защиты.

Сравнительный анализ влияния облучения организма животных в дозе 6 Гр и ртутной интоксикации показал, что и облучение животных в дозе 6 Гр, и ртутная интоксикация вызывают одинаково направленные изменения иммунного ответа: увеличение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов. В печени и почках облучение приводит к активации, а ртутная интоксикация к снижению активности всех изучаемых ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов. Действие ртутной интоксикации приводит к более значительному снижению, чем при облучении всех ферментов антиоксидантной защиты, особенно глутатионредуктазы. Анализ эффектов радиации и ртутной интоксикации показал на значительные сходства в механизме их действия на метаболические процессы и функции клеток организма. Неспецифичность, выявленных изменений свидетельствует о том, что оказанные на организм воздействия по своей сути являются стрессорными.

Унитиол, вводимый в дозе 200 мг/кг в течение 14 суток животным с ртутной интоксикацией, восстанавливает нормальный уровень общего числа лимфоцитов и число В-лимфоцитов, восстанавливает нормальный уровень коэффициента А, уменьшает число Т-хелперов. В печени и почках при ртутной интоксикации активность ферментов 5'-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы снижается и достигает уровня нормы.

Купренил (пеницилламин), введенный в дозе 60 мг/кг на протяжении 2 недель животным с ртутной интоксикацией, вызывает неоднозначные изменения иммунного статуса: уменьшает абсолютное число лимфоцитов, В-лимфоцитов и Т-хелперов, увеличивает процентное содержание Т-лимфоцитов, Т-супрессоров и абсолют-

ное число В-лимфоцитов. Введение купренила животным с ртутной интоксикацией повышает активность аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы, снижает активность 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови. При этом коэффициент *A* и *B* снижается, что свидетельствует о значительной активации Т-супрессоров и изменении функциональной взаимосвязи клеточного и гуморального иммунитета. В печени купренил снижает активности только 5'-нуклеотидазы. В почках купренил снижает активность аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы.

Таким образом, сравнительный анализ действия унитиола и купренила введенного животным с ртутной интоксикацией показал, что унитиол оказывает более выраженный корригирующий эффект как на состояние иммунитета, так и на активность ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов.

5. Унитиол и тироксин в коррекции нарушений наблюдаемых при ртутной интоксикации облученных животных

Установлено, что при сочетанном воздействии на организм животных облучения и ртутной интоксикации имеет место еще большее увеличение процента и абсолютного числа лимфоцитов, увеличение общего числа Т-лимфоцитов и их субпопуляции – Т-хелперов. В крови повышается активность аденозиндезаминазы, АМФ-дезаминазы, резко снижается активность СОД, ГП и ГПО. Если в печени и в почках при радиационном стрессе резко повышается активность всех изучаемых ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов (5'-НА, АД и АМФ-Д) и системы антиоксидантной защиты то введение двухлористой ртути облученным животным блокирует активирующее действие радиации на все изучаемые ферменты клеток печени и в почках. Таким образом, сочетанное действие радиации и ртутной интоксикации оказывает более выраженное повреждающее действие на ферменты антиоксидантной защиты.

Введение унитиола облученным животным на фоне ртутной интоксикации, нормализует повышенное солями ртути общее число и процентное содержание лимфоцитов, уменьшает общее число Т-лимфоцитов и число Т-хелперов. Унитиол повышает процентное содержание В-лимфоцитов и Т-супрессоров, вызывает увеличение коэффициента «*A*» и «*B*», восстанавливает нормальный уровень активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов, что указывает на восстановление нормальной реактивности клеточного иммунитета и адекватного Т-хелперного ответа. Таким образом, унитиол может быть использован для коррекции иммун-

ного статуса и активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации.

Тироксин (в дозе 1,04 мкг/кг в течение 3 дней) также оказывает корригирующий эффект в отношении активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и функции клеток иммунной системы. Положительный эффект гормона тироксина можно объяснить тем, что через активацию аденозиндезаминазы, АМФ-дезаминазы и 5'-нуклеотидазы тироксин нормализует уровень основных модуляторов функции иммунокомпетентных клеток и усиливает их биоэнергетику.

6. Тироксин, унитиол и тагансорбент в коррекции адаптационных механизмов при гипотиреозе и ртутной интоксикации гипотиреозных животных.

Установлено, что тиреоидэктомия приводит к увеличению популяций Т- и В-лимфоцитов и числа лейкоцитов. При этом при гипотиреозе в сыворотке крови снижается активность 5'-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы, снижается активность супероксиддисмутазы и резко возрастает активность глутатионпероксидазы. В печени и почках гипотиреозных животных на фоне снижения активности ферментов метаболизма пуриновых, резко возрастает активность ферментов антиоксидантной защиты.

Введение тироксина в течение 3-х дней в дозе 1,04 мкг/кг гипотиреозным животным восстанавливает нормальный уровень всех показателей лимфоидного статуса. Аналогичный корригирующий эффект тироксина имеет место и в отношении ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов. Тироксина введенный гипотиреозным животным вызывает увеличение коэффициента *A* и нормализацию уровня коэффициента *B*, что свидетельствует о восстановлении нормальной реактивности клеточного иммунитета и адекватности Т-хелперного ответа.

Установлены значительные сходства в механизмах повреждающего действия гипотиреоза и ртутной интоксикации на метаболизм и клеточные функции. При ртутной интоксикации в отличие от гипотиреоза имеет место снижение уровня В-лимфоцитов, что в какой-то мере объясняется особенностями эффектов ртутной интоксикации на систему иммунитета и ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов. Обнаружено, что независимо от ткани и воздействующего на организм фактора (гипотиреоз или ртутная интоксикация) имеют место однотипные изменения активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредук-

тазы, что свидетельствует о том, что указанные воздействия являются стрессорными. Полученные данные подтверждают положение об адаптационной функции тиреоидно-тиреоидной системы, дисбаланс которой приводит к нарушению становления адекватных защитных процессов в ответ на стресс любого происхождения.

При ртутной интоксикации гипотиреозных животных уменьшается число лейкоцитов, повышается числа Т-хелперов, снижается уровень В-лимфоцитов и Т-супрессоров, увеличивается активность АМФ-дезаминазы и аденозиндезаминазы в сыворотке крови. Введение унитиола гипотиреозным животным с ртутной интоксикацией повышает процентное содержание лимфоцитов, нормализует повышенный уровень Т-лимфоцитов, уровень Т-хелперов, Т-супрессоров и В-лимфоцитов, нормализует активность 5'-нуклеотидазы в печени и в крови. Тагансорбент в дозе 1 гр на 200 гр массы тела в течение двух недель введенный гипотиреозным животным с ртутной интоксикацией вызывает снижение общего числа лейкоцитов и Т-хелперов, повышает процент лимфоцитов, повышает число В-лимфоцитов и Т-супрессоров, снижает активность АМФ-дезаминазы и аденозиндезаминазы в сыворотке крови и увеличивает коэффициента А. Сравнительный анализ эффектов унитиола и тагансорбента показал, что действие тагансорбента на ферментные системы и иммунный статус не однороден и недостаточно выражено у гипотиреозных животных с ртутной интоксикацией.

Выводы:

1. Последствием радиационного воздействия на организм, вызванным длительными ядерными испытаниями на СЯП, является ускорение процессов естественного старения, выражающееся в усилении возрастной орган-специфичной аутоиммунизации, в дозозависимом напряжении ферментов системы антиоксидантной защиты, в формировании симптомов нарушения функциональной взаимосвязи клеточного и гуморальных звеньев иммунитета, в развитии состояния скрытого гипотиреоза и синдрома адено-тиреоидной дисфункции.

2. Тироксин – гормон щитовидной железы, должен быть использован для восстановления регуляторной функции адено-тиреоидной системы, для усиления адаптационных процессов, и как регулятор активности ферментов контролирующих уровень аденозина и АМФ, для восстановления адекватной функции иммунной системы, как при длительном радиационном воздействии и гипотиреозе, так и при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации

3. Для коррекции нарушений иммунного статуса, для восстановления адекватной активности ферментов метаболизма пуриновых нуклеотидов и антиоксидантной при сочетанном воздействии радиации и ртутной интоксикации и при гипотиреозе в сочетании с ртутной интоксикацией, системы могут быть использованы унитиол, купринил и тагансорбент.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. // Адрено-тиреоидная система. Биоэнергетика клетки и механизмы адаптации к стрессу. 1998, С. 168.
2. Тапбергенов С.О. // Наука и здравоохранение. 2003. № 1. С. 5-12.
3. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. // Биомедицинская химия. 2005. т.51, №2. С. 199-205.
4. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. // Труды 6 съезда физиологов Казахстана. 2007. С. 114-117.
5. Тапбергенов С.О. // Наука и здравоохранение. 2007. С. 71-73.
6. Тапбергенов Т.С., Прозор И.И., Олжаева Р.Р. // Фундаментальные исследования. 2008. №6. С. 39-44.
7. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Прозор И.И., Олжаева Р.Р. // Успехи современного естествознания. 2009. №6. С. 39-44.
8. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. // Успехи современного естествознания. 2009. №7. С. 92-93.
9. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Олжаева Р.Р., Прозор И.И., Тапбергенов А.Т. // Международный журнал экспериментального образования. 2010. №7. с. 65-67.

ГРАВИДАРНЫЙ ГОМЕОСТАЗ (ГОМЕОКИНЕЗ)©, МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ушакова Г.А.

*Кафедра акушерства и гинекологии №1,
ГОУ ВПО Кемеровская государственная
медицинская академия*

В последние годы достигнуты значительные успехи в снижении акушерских и перинатальных осложнений при различных патологических состояниях во время беременности и родов [4, 7]. Однако многие вопросы акушерства, как теоретические, так и практические остаются нерешенными. Так, на фоне заметного снижения перинатальной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных, вклю-