

СТРЕСС И ОТРАВЛЕНИЕ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ АЛЬТЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ОРГАНОВ.

Шашкова О.Н., Колесников С.И, Изатулин В.Г

ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Учреждение РАМН «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН», Иркутск, Россия

Проведено экспериментальное исследование на беспородных крысах-самцах с целью изучения влияния стрессорной и токсико-стрессорной альтерации на морфологические изменения в некоторых паренхиматозных органах и способы коррекции данных нарушений Нутролеином и комплексом препаратов (ГОМК, Мексидол, Нутролеин). Животные были распределены по сериям эксперимента: 1 группа (n-20) – интактные животные; 2 группа – (n-60) – модель острого стресса (стадия тревоги); 3 группа (n-60) – модель хронического стресса (стадия истощения); 4 группа (n- 60) –отравление уксусной кислотой, без предшествующего стрессирования; 5 группа (n-60) – отравление уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции; 6 группа (n-60) – отравление уксусной кислотой в стадию истощения стресс-реакции; 7 группа (n-40) –модель хронического стресса на фоне воздействия Нутролеина; 8 группа (n-60) – отравление уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции с последующим лечением комплексом препаратов (ГОМК, Мексидол, Нутролеин); 9 группа (n-60) – отравление уксусной кислотой в стадию истощения стресс-реакции с последующим лечением (ГОМК, Мексидол, Нутролеин).

Исследование показало, что у животных в ответ на однократное стрессирование иммобилизацией стадия тревоги соответствует 1-2 суткам эксперимента; стадия резистентности наступает с 3 суток и соответствует общепризнанным моделям исследований стресса.

В условиях длительного и интенсивного стрессорного воздействия показатели уровней гормонов и динамика изменений эозинофилов в крови показали, что наблюдается пролонгирование стадии тревоги до 7 суток, с последующим переходом в стадию истощения. Установлено, что при остром стрессе, в течение 1-3 суток нарастают деструктивные процессы, вследствие чего до 51% клеток печеночной паренхимы находится в состоянии дистрофии, из них более 3% - в состоянии некроза с уменьшением к 14 суткам дистрофически измененных клеток до 10%, и отсутствием очагов некрозов. При хроническом стрессе отмечается нарастание деструктивных процессов до 14 суток включительно, и дистрофическим поражениям подвержены уже более 86% клеток, а некрозы наблюдаются более чем в 9% гепатоцитов.

В почках острая стрессорная альтерация клубочков в 1-3 сутки заканчивается некрозом, в среднем, 2% их количества. Повреждение канальцевого нефротелия характеризуется увеличением количества клеток в состоянии вакуольной дистрофии в 310 раз, из них до 10% нефроцитов - с признаками некротических изменений. С 5 по 14 сутки происходит значительное снижение данных параметров.

При хроническом стрессе, к 14 суткам объемная доля некрозов канальцевого нефротелия повышается до 7%, а дистрофическим изменениям подвержено более 36 % нефроцитов.

В легких, при остром стрессе, снижается объемная доля альвеол, а количество внутриальвеолярного экссудата возрастает в течение 1-х суток в 8 раз, с последующим улучшением показателей с 3 суток исследования.

При хроническом стрессе, доля экссудата увеличивается до 14-х суток включительно и сопровождается снижением объемной доли альвеол.

В селезенке – уменьшается объемная доля белой пульпы в 1,3 раза со снижением количества лимфоцитов во всех зонах фолликулов, а в красной пульпе возрастает количество эритроцитов, гемосидерина и макрофагов, что обуславливает увеличение объемной доли пульпы в 1,34 раза.

Полного восстановления гистологической структуры исследуемых органов при остром стрессе к окончанию сроков эксперимента, несмотря на нормализацию показателей гормонов, эозинофилов и продуктов ПОЛ в крови животных, не отмечается, а при хроническом стрессе альтеративные процессы напротив нарастают.

Отравление уксусной кислотой без предварительного стрессирования животных показало, что изменение уровней гормонов соответствуют общим закономерностям развития стресс-реакции. Но при отравлении отмечается второй пик эозинофилии на 5 сутки, обусловленный специфической альтерацией органов, с последующим снижением числа клеток.

При отравлении на фоне острого стресса кривая изменения уровня гормонов характеризуется более высоким уровнем пролактина. Количество эозинофилов также имеет два пика, но второй пик смещается с 5 на 10 сутки исследования.

При отравлении на фоне хронического стресса отмечается незначительный подъем уровней гормонов в первые сутки после отравления с последующим снижением до 14 суток включительно. Во все сроки наблюдения отмечается выраженная эозинопения, но с 5 суток все же выявлено относительное увеличение количества клеток.

Токсическая и токсико-стрессорная альтерация органов характеризуется увеличением деструктивных и снижением регенераторных процессов.

При отравлении без предшествующего стрессирования в печени животных с 1 по 5 сутки увеличивается количество клеток с признаками баллонной дистрофии, очагов некроза,

нарастает полнокровие органа и лейкоцитарная инфильтрация. В просвете сосудов определяются тромбы. Значительно меняется структура печеночных балок. С 7 суток отмечается активация репаративных процессов: стабилизируется популяция гепатоцитов, увеличивается численность двуядерных клеток.

Восстановление структуры печени к 14 суткам не завершается, сохраняются очаги баллонной дистрофии, как в центре, так и на периферии долек, превышающие норму в 4 раза, до 1% гепатоцитов находится в состоянии некроза, лейкоцитарная инфильтрация превышает контрольные значения в 2 раза.

Количество гликогена к 5 суткам составляет около 48% от нормы, в последующие сроки выявлено увеличение его количества, но к 14 суткам этот показатель еще почти на 40% ниже контроля.

При отравлении в стадию тревоги стресс-реакции, при наложении на первичную стрессорную альтерацию токсического и болевого стресса, вследствие пролонгации стадии тревоги происходит значительное увеличение объема деструктивных нарушений в органе.

Так к 14 суткам в 3 раза повышено число гепатоцитов в состоянии дистрофии и более 1,5% из них - с признаками некроза. Активация репаративных процессов характеризуется восстановлением численности двуядерных гепатоцитов к 14 суткам.

Но, количество гликогена, в отличие от предшествующей серии, к окончанию сроков исследования составляет всего 33% от нормы.

В печени животных, при отравлении в стадию истощения стресс-реакции деструктивные процессы носят выраженный затяжной характер. Репаративные и синтетические процессы снижены до конца сроков наблюдения. Замещение значительных по площади очагов некроза соединительной тканью, приводят к грубым деструктивным и функциональным нарушениям.

В почках: у животных 4 серии, вследствие гемоглинурийного нефроза и токсической альтерации, с 1 по 7 сутки происходит значительное повреждение почечных телец и канальцев. Отмечается выраженное полнокровие с нарушением целостности сосудистой стенки и очагами кровоизлияний. Нарастает лейкоцитарная инфильтрация, вакуольная дистрофия канальцевого нефротелия и очаги некроза. С 7 по 14 сутки отмечается регенерация почечной паренхимы, но к окончанию сроков исследования еще сохраняются очаги дистрофии, лейкоцитарная инфильтрация. Более 6% клубочков коркового вещества склерозированы.

5 серия – деструктивные нарушения паренхимы органа сохраняются до конца сроков исследования. Это указывает на то, что в стадию тревоги, продолжающуюся до 5 суток включительно, стрессорная альтерация усиливается за счет наложения токсического и

болевого компонентов. В стадию резистентности процессы регенерации протекают замедленно, вследствие чего, лишь 4 % клубочков имеют признаки склерозирования.

6 серия – значительное увеличение деструктивных процессов приводит к концу сроков исследования к склерозированию более 11% клубочков и сохранению в дистальных отделах нефрона очагов дистрофии, превышающих значения 4 и 5 серий в 3 и 2,5 раза, а очагов некроза – в 5,8 и 2 раза.

В легких: неспецифическая токсическая и токсико-стрессорная альтерация проявляется снижением объемной доли альвеол и увеличением внутриальвеолярного экссудата, наиболее выраженной в 6 серии эксперимента.

Увеличение полнокровия органа сопровождается утолщением межальвеолярных перегородок.

В селезенке: во всех сериях с отравлением отмечается снижение объемной доли белой пульпы, но при отравлении в стадию истощения стресс-реакции выявлено стойкое и значительное угнетение лимфопоэза, увеличение полнокровия, сопровождающееся возникновением очагов кровоизлияния в паренхиму, появление очагов некроза с лейкоцитарной инфильтрацией. В строме органа объемная доля коллагеновых и ретикулярных волокон остается сниженной.

Применение Нутролеина во время ежедневного стрессирования в течение 14 суток убедительно показала, что данный комплекс в значительной мере приводит к снижению уровня гормонов в крови, нормализации количества эозинофилов и процессов липопероксидации. Уже с 3 суток отмечается снижение уровней гормонов с нормализацией их содержания к 14 суткам. Пик эозинофилии характеризуется более высокой численностью клеток на 3 сутки с нормализацией показателя к 10 суткам.

В органах, уже с 3 суток отмечается достоверное уменьшение деструктивных процессов, а с 5-7 суток отмечается нарастание репаративных процессов.

В печени с 5 суток происходит значительное снижение процессов альтерации и активизация восстановительных процессов. Это проявляется уменьшением очагов некроза и дистрофии, полнокровия органа, повышении численности двуядерных гепатоцитов, количества гликогена в среднем от 47 до 58%.

В почках с 3 суток выявлено снижение дистрофических изменений в канальцевом нефротелии и клубочках, лейкоцитарной инфильтрации и объемной доли сосудов. Эти показатели с 5 по 14 сутки значительно отличаются от аналогичных значений 3 серии эксперимента.

В легком также отмечается стабилизация процессов альтерации с 5 суток эксперимента с последующим нарастанием репаративных процессов, что подтверждается более быстрым

восстановлением объемной доли альвеол, снижением полнокровия, уменьшением количества экссудата и восстановлением толщины межальвеолярных перегородок.

В селезенке с 7 по 14 сутки продолжается незначительное, по сравнению с 3 серией, уменьшение объемной доли белой пульпы и сохраняется умеренное снижение количества лимфоцитов в периартериальной и мантийной зонах фолликулов. Это говорит о меньшей степени угнетения лимфопоэза при применении Нутролеина.

В среднем, по исследуемым нами органам, отмечается снижение деструктивных процессов от 5 до 13 раз. Стадия истощения стресс-реакции не наступает, а с 5 - 7 суток отмечается переход в стадию резистентности. Таким образом, из представленных результатов исследования можно сделать заключение, что Нутролеин обладает способностью стабилизировать мембраны клеток органов, усиливает процессы регенерации соединительных тканей и клеток паренхимы органов, энергетические процессы в клетках печени, стимулирует лимфопоэз, снижает процессы липопероксидации и препятствует истощению стресс-лимитирующих систем организма.

Коррекция нарушений структуры органов при отравлении уксусной кислотой в стадию тревоги стресс-реакции комплексом препаратов ГМК приводит к значительному улучшению всех исследуемых показателей в среднем на 50-57%.

Применение данного комплекса при отравлении в стадию истощения стресс-реакции уже с 1 суток после введения животным уксусной кислоты приводит к значительному увеличению количество эозинофилов в крови животных. Уровень кортизола в 1 сутки практически соответствует аналогичному значению его содержания в крови животных 6 серии, снижаясь к 3 суткам до показателей контроля. С 5 суток выявлено увеличение этого гормона по сравнению с 1 сутками с одновременным увеличением количества эозинофилов в крови, что можно расценивать как пик эозинофилии. Содержание пролактина также увеличивается к 5 суткам исследования и превышает значения 1 суток в 1,37 раза. В последующие сроки отмечается нормализация его уровня к 14 суткам. Число эозинофилов также достигает показателей нормы.

Снижение процессов липопероксидации, характеризующееся нормализацией содержания продуктов ПОЛ к окончанию сроков исследования не только в крови, но и в гомогенатах органов, подтверждается и достоверным улучшением гистологической структуры клеток и тканей исследуемых органов.

Переход стадии истощения стресс-реакции с 3 суток, в стадию резистентности подтверждается и изменениями микроструктуры исследуемых органов.

Так в печени, к 3 суткам исследования достоверно уменьшается объемная доля гепатоцитов с признаками дистрофических и некротических изменений. К окончанию эксперимента таких

клеток меньше, чем в 6 серии почти в 2 и более чем в 5 раз соответственно. Увеличивается число двуядерных гепатоцитов в центре долек и превышает аналогичные значения 6 серии.

Стабилизация мембран гепатоцитов и мембранных органоидов подтверждается и увеличением количества гликогена в клетках печени. Уже с 3 суток выявлено повышение данного показателя, а к окончанию сроков эксперимента его количество превышает аналогичные значения 6 серии в 2,8 раза.

Объемная доля сосудов и лейкоцитарная инфильтрация при применении комплекса ГМК к 14 суткам исследования значительно ниже, чем в 6 серии. Уже с 5 суток не отмечается появление новых очагов кровоизлияний, а в просветах сосудов нет агрегаций эритроцитов и нарушений целостности эндотелия.

В почках уменьшение деструктивных процессов в канальцевом нефротелии также выявлено с 3 суток эксперимента, но в клубочках лишь с 5 суток. К 14 суткам исследования доля некрозов клубочков меньше, чем в 6 серии в 5 раз, а количество склерозированных – снижается почти в 4 раза. Объемная доля нефроцитов с признаками дистрофии и количество клеток с некротическими изменениями снижается более чем в 2 раза.

В легких к 14 суткам количество внутриальвеолярного экссудата более чем в 3 раза ниже, чем в 6 серии.

В селезенке: увеличивается объемная доля белой пульпы, приближающаяся к показателям контроля, а плотность лимфоцитов в зонах фолликулов значительно выше, чем в 6 серии. Количественные характеристики красной пульпы также приближаются к показателям нормы, но содержание гемосидерина еще превышает значения контрольной группы, но ниже, чем в 6 серии в 2 раза.

Таким образом, активация комплексом препаратов ГМК различных стресс-лимитирующих систем в более ранние сроки (3 сутки) обеспечивает переход стадии истощения стресс-реакции в стадию резистентности. Комплекс ГМК способствует восстановлению регуляторных механизмов: повышает энергообеспечение адаптационных процессов, восстанавливает нормальный биоритм гормонов, снижаются катоболические и нарастают восстановительные процессы в организме. Следствием данных процессов является повышение резистентности организма к стрессорам любой интенсивности.

В целом проведенные исследования раскрывают механизмы развития альтерирующих эффектов иммобилизационного и токсического стрессов и позволяют разработать методы предупреждения их повреждающих эффектов. Приведенные данные показали, что наиболее эффективным способом предупреждения и ограничения развития стресса является направленная комплексная активация естественных стресс-лимитирующих систем организма, что способствует повышению его устойчивости к стрессорному воздействию.

Эти данные можно рассматривать как теоретическое обоснование дифференцированного подхода к комплексной терапии острых экзогенных отравлений.

Проведенное нами исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Морфофункциональное состояние паренхиматозных органов (легкие, печень, селезенка и почки) в период, предшествующий острому отравлению уксусной кислотой зависит от вида стресса, предшествующего отравлению.
2. В стадию истощения хронического стресса, в сравнении со стадией тревоги острого стресса, определяется большее повреждение паренхиматозных органов: увеличивается доля дистрофических изменений гепатоцитов и очаги некрозов паренхимы печени; полнокровие органа; снижается содержание гликогена; увеличивается объемная доля дистрофических изменений эпителия канальцев и очагов некрозов в паренхиме почек; увеличивается доля внутриальвеолярного экссудата, толщина межальвеолярных перегородок и лейкоцитарная инфильтрация паренхимы легких; уменьшается объемная доля белой пульпы и увеличивается количество эритроцитов, макрофагов и гемосидерина в селезенке.
3. Тяжесть повреждения паренхиматозных органов экспериментальных животных в моделях отравлений одинаковой дозой уксусной кислоты зависит от характера стресса, предшествующего отравлению.
4. Изменения уровней гормонов, продуктов ПОЛ, количества эозинофилов в крови животных при отравлении уксусной кислотой соответствуют времени перехода стадий стресс-реакции и могут служить критерием оценки тяжести патологического процесса.
5. Отравление с предшествующим хроническим стрессом и сочетанным с ним с момента поступления в организм токсиканта – токсическим стрессом, сопровождается значительным разрушением структур органов вследствие вторичной альтерации, продолжающейся на фоне стадии истощения и стойкого угнетения компенсаторных механизмов.
6. Использование Нутролеина позволяет предотвратить переход стадии тревоги в стадию истощения стресс-реакции при хроническом стрессе и тем самым значительно снизить процессы альтерации.
7. Нутролеин обладает выраженным цитопротекторным, антиоксидантным эффектом, стимулирует лимфопозз, способствует восстановлению метаболизма и функций клеточных мембран и мембранных органоидов, процессы регенерации соединительных тканей.
8. Использование с целью комплексной активации стресс-лимитирующих систем препаратов: ГОМК, Мексидол, Нутролеин при отравлении в разные стадии стресс-

реакции значительно снижает деструктивные и повышает регенераторные процессы в ранние сроки отравления.

9. Применение комплекса ГМК в лечении отравлений с предшествующим хроническим стрессом характеризуется активацией различных стресс-лимитирующих систем в более ранние сроки (3 сутки), обеспечивает переход стадии истощения стресс-реакции в стадию резистентности, способствует восстановлению регуляторных механизмов: повышает энергообеспечение адаптационных процессов, восстанавливает нормальный биоритм гормонов, снижает катаболические и усиливает восстановительные процессы в организме.