

mitogenic effect of lactoferrin in osteoblasts// Bone. – 2011. – Vol.49, N 2. – P. 217-224.

8. Nelson F.T., Brighton C.T., Ryaby J., Simon B.J. et al. Use of Physical Forces in Bone Healing //J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2003. – Vol. 11, No 5. – P. 344-354.
9. Toben D., Schroeder I., Khassawna T., Mehta M. et al. Fracture healing accelerated in the absence of the adaptive immune system// Bone. – 2010. – Vol.47, suppl.1. – P. 105.

М.С. Сукач, В.Т. Долгих

ВЛИЯНИЕ ЦИТОФЛАВИНА НА КОАГУЛЯЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ И ЭНДОТОКСЕМИЮ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Омская государственная медицинская академия

Панкреонекроз в структуре ургентной хирургии органов брюшной полости занимает одно из первых мест [1, 6, 14]. Летальность при панкреонекрозе колеблется от 20 до 85% [8, 11]. Ведущим патогенетическим фактором летальности является полиорганная недостаточность [6, 13], вызванная абдоминальным сепсисом [9, 10]. Характерно, что в синдром полиорганной недостаточности одинаково часто вовлекаются сердечно-сосудистая и нервная системы, почки и печень [3]. Особенно усугубляет тяжесть общего состояния больных острая печеночная недостаточность. В основе патогенеза поражения клеток печени, как органа-мишени, лежит чрезмерная активация процессов липопероксидации, нарушение биоэнергетики и электролитного баланса гепатоцитов [5], что приводит к интоксикации, активации свободнорадикального окисления, бактериемии, вторичному иммунодефициту [6, 9]. Печень становится первым органом-мишенью, принимающим основной удар панкреатогенной токсинемии вследствие попадания в кровь воротной вены активированных панкреатических и лизосомальных ферментов, продуктов распада ткани поджелудочной железы, компонентов калликреин-кининовой системы [12]. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности использования многокомпонентного антигипоксанта цитофлавина, обладающего выраженными гепатопротекторными свойствами, для уменьшения нарушений детоксицирующих свойств печени при экспериментальном панкреонекрозе и снижения тяжести панкреатогенной эндотоксемии [2].

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 129 беспородных крысах-самцах, наркотизированных диэтиловым эфиром. Животные были разделены на 3 группы: I – контрольная группа (n=20); II – основная группа (n=56); III – группа сравнения (n=53).

У животных основной группы и группы сравнения моделировали панкреонекроз введением в поджелудочную железу аутожелчи (0,15 мл/кг). Исследования проведены в 2 этапа.

На первом этапе через 6 час (подгруппа II₆), 24 час (подгруппа II₂₄) и 48 час (подгруппа II₄₈) после моделирования панкреонекроза исследовали параметры коагуляционного гемостаза, определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и интенсивность процессов свободно-радикального окисления (СРО).

На втором этапе исследований с целью защиты печени от панкреатогенной эндотоксемии, ацидоза и гипоксии животным группы сравнения через 5 мин после моделирования панкреонекроза вводили цитофлавин в дозе 0,21 мл/кг. Через 6 час (подгруппа III₆), 24 час (подгруппа III₂₄) и 48 час (подгруппа III₄₈) изучали те же самые показатели, что и у животных основной группы.

Параметры коагуляционного гемостаза исследовали, используя коагулометры «Solar CGL 2110» и «Amelung Trinity Biotech». В крови определяли содержание растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), фибриногена и концентрацию антитромбина III. Исследовали активированное частичное тромбопластиновое (АЧТВ), тромбиновое (ТВ) и протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ) с помощью стандартного набора реагентов. Для выявления эндотоксемии и изменения детоксикационной функции печени при панкреонекрозе определяли содержание ВНСММ в плазме и на эритроцитах по методу М.Я. Малаховой [4]. Исследования проводили на спектрофотометре СФ-46.

Процессы СРО в сыворотке воротной и печеночной вен исследовали методом хемилюминесценции на аппарате «Хемилюминомер-003» с компьютерным обеспечением по методу Р.Р. Фархутдинова и соавт. [7]. Регистрировали значения спонтанной светимости (у.е.); вспышки (у.е.), амплитуда которой пропорциональна активности свободнорадикального окисления, и светосуммы (у.е.×мин), величина которой обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности [7].

Результаты обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0 (Лицензия № ВХХR904E306823FAN10). Поскольку распределение параметров отклонялось от нормального, то рассчитывали медиану (P50), нижний (P25) и верхний (P75) квартиль, а сравнение данных проводили непараметрическим критериям (критерии Манна-Уитни и Вилкоксона).

Результаты и их обсуждение. Из 69 животных основной группы на протяжении первых двух суток восстановительного периода после моделирования панкреонекроза погибло 13 животных ($n_{6ч}=2$, $n_{24ч}=7$ и $n_{48ч}=4$, летальность 18,8%) от сердечно-сосудистой, печеночной и дыхательной недостаточности. Из группы сравнения выжило 53 из 58 крыс (летальность 8,6%). Результаты исследования системы гемостаза представлены в табл. 1. Характерно, что при панкреонекрозе на всех сроках возрастало содержание РФМК, которые рассматривают в качестве маркера тромбемии и внутрисосудистого свертывания крови. Иная динамика РФМК наблюдалась у животных, защищенных цитофлавином: через 6 часов значимого снижения РФМК не отмечалось, однако, через сутки-двое отмечалось достоверное снижение содержания РФМК на 40,0% и на 60,0%, соответственно, по сравнению с животными, незащищенными цитофлавином.

Протромбиновое время на протяжении первых суток после моделирования панкреонекроза достоверно повышалось в сравнении с контролем, что свидетельствует не только об активации внешнего пути образования протромбиназы и усилении свертывания крови, но и о дефиците протромбина, синтезируемого печенью. Цитофлавин протромбиновое время значимо в течение первых часов не изменял, но, по прошествии двух суток этот показатель превышал значения животных с панкреонекрозом на 35,8%.

Использование цитофлавина увеличивало тромбиновое время, которое практически не изменялось при панкреонекрозе. Через 6 и 48 часов тромбиновое время оказалось увеличенным на 31,8% и 28,2% по сравнению с тромбиновым временем животных, не получавших цитофлавин. Нормальные показатели

тромбинового теста при удлинении протромбинового времени может свидетельствовать о дефиците факторов VII, X, V и II.

Оценка внутреннего механизма активации протромбиназы и усиления свертывания крови путем измерения АЧТВ выявила замедление коагуляции в первые сутки после моделирования панкреонекроза, а применение цитофлавина – достоверное снижение. Такая динамика в течение первых суток также свидетельствует о дефиците факторов X, V и II.

По прошествии двух суток наблюдалось обратное явление: при панкреонекрозе АЧТВ нормализовалось, что может свидетельствовать о начинающейся гиперкоагуляции, а использование цитофлавина вызывало его значимое удлинение. При исследовании концентрации фибриногена при панкреонекрозе видно значимое снижение концентрации на всех сроках патологии, что вместе с увеличением количества РФМК указывает на активацию внутрисосудистого свертывания. Положительного же эффекта цитофлавина выявлено не было: через 6 ч после моделирования панкреонекроза уровень фибриногена еще больше снизился. Лишь через сутки-двое наблюдалась тенденция к повышению концентрации фибриногена после введения цитофлавина.

Содержание антитромбина III на фоне цитофлавина на всех сроках снижалось не только по отношению к значениям панкреонекроза, но и по отношению к контролю.

Для оценки возможности с помощью цитофлавина уменьшить нарушения детоксикационной функции печени при панкреонекрозе исследовали качественный и количественный состав ВНСММ в плазме и на эритроцитах крови воротной и печеночной вен, а так же в гомогенатах печени и поджелудочной железы (табл. 2). Видно, что у контрольных животных общее содержание ВНСММ плазмы воротной и печеночной вен значимо не отличались, однако на эритроцитах отмечено большее их количество в воротной вене. Этот факт может свидетельствовать о том, что большинство белковых молекул, поступающих с кровью из кишечника, транспортируется на мембране эритроцита, а не в растворенном виде.

После моделирования панкреонекроза общее содержание ВНСММ в плазме обеих вен возросло на всех сроках исследования. Характерно, что в течение первых 6–24 ч эксперимента содержание ВНСММ в плазме воротной вены было выше, чем в печеночной, что свидетельствует о сохранности детоксикационной функции печени. К концу эксперимента значения экстинкций по-прежнему превышали контрольный уровень, но разница между ними в притекающей и оттекающей от печени крови практически отсутствовала. Это может быть следствием не только сниженной детоксикационной функции печени, но и выделения в сосудистое русло продуктов катаболизма, образующихся в поврежденных гепатоцитах.

Через 6 часов после введения цитофлавина выявлялось достоверное снижение содержания как катаболического пула ВНСММ (на 87,9%), так и общего их количества. Тенденция снижения содержания ВНСММ в обеих венах прослеживалась и на последующих сроках эксперимента. Снижались не только количественные характеристики ВНСММ (общее их содержание), но и качественные – достоверные отличия на всех длинах волн, особенно на длинах волн 238–246 нм, на которых обычно исследуется катаболический пул ВНСММ.

Содержание ВНСММ на эритроцитах при панкреонекрозе также возрастало, и только к концу вторых суток наблюдения несколько снижалось. Характерно, что через 6–24 часов количество средних молекул значимо преобладало в воротной вене, то через 48 часов наблюдалось обратное явление, что подтверждает вклад метаболитов катаболических процессов печени в общую эндотоксемию. Применение цитофлавина несколько снижало содержание ВНСММ, однако оно все еще оставалось повышенным относительно контрольного уровня. Отсутствие различий между показателями содержания ВНСММ в плазме воротной и печеночной вены может свидетельствовать о переходе ВНСММ из плазмы на эритроциты.

Таким образом, цитофлавин, вводимый после моделирования панкреонекроза, значительно снижал количество ВНСММ, в особенности их катаболического пула, в крови воротной и печеночной вен, в особенности в

течение первых 6 часов и к концу вторых суток исследования. Это может свидетельствовать о частичной нормализации обезвреживающей функции печени и, следовательно, об уменьшении эндогенной интоксикации.

Интенсивность свободнорадикального окисления исследовали хемилюминесцентным методом в плазме крови, оттекающей от печени и притекающей к ней (табл. 2), а также в гомогенатах печени и поджелудочной железы. Установлено, что через 6 часов после введения цитофлавина отмечалось снижение светосуммы плазмы воротной вены на 21,5%, вспышки на 69,1%, а спонтанной светимости на 30,4%. Показатель вспышки становился даже ниже контрольного значения на 60,6%. Кроме того, в ткани печени также достоверно уменьшались вспышка и спонтанная светимость. Через сутки после применения цитофлавина в плазме воротной вены отмечалось увеличение вспышки по отношению к контролю на 76,6%. В ткани печени он также превышал контрольный уровень в 3,4 раза. При исследовании гомогенатов поджелудочной железы было выявлено достоверное уменьшение светосуммы по отношению к аналогичному показателю при панкреонекрозе на 54,6%. При этом вспышка и спонтанная светимость были ниже контрольного уровня.

При исследовании параметров хемилюминесценции сыворотки крови только через 48 часов было выявлено значимое повышение вспышки и спонтанной светимости в воротной вене по сравнению со значением после 6 часов на фоне применения цитофлавина. При исследовании гомогенатов значимо изменялись показатели светосуммы и спонтанной светимости в ткани печени: они превышали контрольный уровень в 6,2 раза и в 3,4 раза, соответственно. При этом значение светосуммы даже превышало показатель при панкреонекрозе на 74,6%. Все параметры хемилюминесценции гомогенатов печени на этом сроке были достоверно выше, чем через 6 часов наблюдения на фоне применения цитофлавина: светосумма и вспышка – в 2,5 раза, а спонтанная светимость – в 2,8 раза.

Полученные нами результаты хемилюминесценции сыворотки крови и гомогенатов органов

после введения цитофлавина позволяют судить о некотором улучшении показателей в ранние сроки использования препарата. Через 6 часов эксперимента видно преобладание антиоксидантной системы над прооксидантной (снижение параметров хемилюминесценции).

Таким образом, после моделирования панкреонекроза в течение двух суток нарушаются детоксикационная и антиоксидантная функции печени. формируется синдром эндогенной интоксикации, активируются процессы свободнорадикального окисления, о чем свидетельствуют увеличение катаболического пула и общего содержания ВНСММ, увеличение показателей хемилюминесценции крови и гомогенатов органов. Кроме этого, значительно повышается коагуляционная активность крови за счет активации факторов свёртывания (признаки стадии коагулопатии потребления ДВС-синдрома) и снижения их выработки в печени. Особенно тяжелые нарушения у крыс наблюдаются к концу первых суток панкреонекроза. Это подтверждается не только ухудшением исследуемых параметров, но и возросшей летальностью. Введение цитофлавина в некоторой степени улучшает антиоксидантную функцию печени, что проявляется снижением концентрации ВНСММ в исследуемом материале, увеличением активности антиоксидантной системы. Кроме того, цитофлавин повышал способность печени синтезировать факторы свертывания крови, что доказывало улучшение некоторых из исследованных показателей системы гемостаза.

Литература

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2007. – Т.12, № 2. – С. 46-50.
2. Ершов А.В. Патогенетические факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности при панкреонекрозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2007. – 23 с.
3. Келейников С.Б., Власов А.П., Крылов В.Г. и др. Нарушения метаболических процессов при осложненном остром панкреатите и их коррекция // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2009. – № 1. – С. 11-12.

4. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 1. – С. 61-64.
5. Плоткин Л.Л. Органная дисфункция у больных абдоминальным сепсисом. – Челябинск: Изд-во «Книга», 2007. – 531 с.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: МИА, 2008. – 264 с.
7. Фархутдинов Р.Р. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине / Р.Р. Фархутдинов, В.А. Лиховских. – Уфа, 1998. – 90 с.
8. Шугаев А.И., Гера И.Н., Мосоян С.С. и др. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита в реактивной фазе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – № 1. – С. 54-56.
9. Beger H.G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis // *Pancreatology*. – 2003. – Vol. 3, № 2. – P. 93-101.
10. Deriks I.P., Poeze M., van Bijnen A.A. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis // *Shock*. – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 544-548.
11. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Glavien P.F. Evidence based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // *Ann Surg*. – 2006. – Vol.243, № 2. – P. 154-168.
12. Hofer S., Brenner T., Bopp C. et al. Cell death biomarkers are early predictors for survival patients with hepatic dysfunction // *Crit. Care*. – 2009. – Vol.13, № 4. – P. 173-177.
13. Imrie C.W. Prognostic indicators in acute pancreatitis // *Can. J. Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 325-328.
14. Werner J., Feuerbach S., Uhland W. et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care // *Gut*. – 2005. – Vol. 24. – P. 426-436.

В.А. Телешев, В.Я. Крохалев, С.В. Журин, Т.Ф. Шкляр, Ф.А. Бляхман

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ АУДИОУСТРОЙСТВ НА ОСТРОТУ СЛУХА ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Уральская государственная медицинская академия

Мобильные аудиоустройства в настоящее время стали постоянными спутниками человека. О негативном воздействии, в частности, мобильного телефона на здоровье людей написано немало работ [4]. Полученные факты чаще всего связывают с влиянием электромагнитного излучения на головной мозг, а также другие системы организма, которые могут быть чувствительны к радиочастотам в широком диапазоне длин волн [3].

Отрицательное влияние сотовых телефонов на остроту слуха исследовано в меньшей степени. Известно, что использование проводных и беспроводных гарнитур при прослушивании музыки и разговоре по телефону усугубляет воздействие электронных устройств, если источник звука находится непосредственно в ухе [5]. Следовательно, можно предположить, что продолжительный разговор и/или злоупотребление устройствами «громкой связи» вблизи уха являются причинами звуковой травмы, приводящей к снижению слуха.

Цель исследования состояла в тестировании гипотезы о негативном влиянии высокого звукового давления при интенсивном использовании сотового телефона и наушников на остроту слуха лиц молодого возраста.

Материалы и методы исследования. Для проверки остроты слуха использовался доступный и безопасный метод аудиометрии. Предметом исследования послужили данные, полученные в результате выполнения лабораторной работы “Аудиометрия”, проводимой на базе кафедры медицинской физики, информатики и математики в рамках курса физики. Измерения были проведены у 230 студентов первого курса, их которых 36% составили юноши и 74% девушки. Средний возраст испытуемых имел значение $17,6 \pm 0,2$ лет.