

## ВЛИЯНИЕ ТАМЕРИТА НА СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

М.Т.Абидов, А.П.Хохлов, А.Ф.Баштаненко,  
А.П.Дрожжин, В.И.Егоров, А.П.Петько

НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва; ММА им. И.М.Сеченова

Симптомы интоксикации, такие как лихорадка, вегетативные расстройства, нарушения тонуса и проницаемости сосудов, могут быть обусловлены усилением выброса фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 макрофагами под действием эндотоксина. Целью настоящего исследования было изучение содержания ФНО в плазме крови при введении тамерита на фоне экспериментальной эндотоксинемии, а также оценка влияния препарата на симптомы сальмонеллезной инфекции.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах по изучению секреторной активности макрофагов эндотоксин сальмонелл вводили кроликам в ушную вену в дозе 1 мг/кг. Через 5-10 мин после заражения части животных внутривенно вводили тамерит. Контрольную группу составили зараженные кролики, не получившие инъекции препарата. Проводили сравнительный анализ временной динамики содержания ФНО в опытной и контрольной группах, сопоставляя ее с клиническими проявлениями сальмонеллезной инфекции.

Уровни ФНО в плазме крови в опытной и контрольной группах, сопоставляя ее с клиническими проявлениями сальмонеллезной инфекции.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В контроле уровень ФНО достигал максимума к 3-му часу эксперимента. На фоне введения тамерита зарегистрировано двукратное снижение этого показателя ( $p < 0.01$ , таблица), что коррелировало с уменьшением симптомов интоксикации. К концу эксперимента содержание ФНО в опытной группе было достоверно ниже контрольных значений и не отличалось от фоновых (таблица).

Клинически через 1 ч после введения препарата отмечено улучшение общего состояния животных. К 3 ч эксперимента прекратилась диарея, восстановились физиологические значения ЧСС и частоты дыхания.

Таким образом, проведенный эксперимент четко продемонстрировал взаимосвязь между содержанием ФНО в плазме крови и клиническими симптомами интоксикации.

Время после введения токсина	Контроль (без лечения)	Опыт (введение тамерита)
Фон	7.4±2.3	7.3±2.2
1 ч	14.2±0.3	11.7±3.4
3 ч	29.9±8.0	7.8±2.0*
24 ч	11.9±2.2	7.0±1.5**

Примечание. \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.05$  по сравнению с контролем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т., Нагоев Б.С., Турьянов М.Х. и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии. - Нальчик, 1993. - С. 53-60.
2. Беклемишев Н.Д. Иммунология и иммунокоррекция. - М., 1982. - С. 90-91.
3. Кокряков В.Н. // Вопр. мед. химии. - 1990. - № 6. - С. 13-16.

## АКТИВНОСТЬ ГРАНУЛОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНЕМИЯХ

Б.С.Нагоев, А.П.Хохлов, М.Х.Турьянов, А.П.Дрожжин, А.П.Петько, В.И.Егоров, С.В.Ведищев, М.В.Нелюбов, М.Т.Абидов

ММА им. И.М.Сеченова; НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва

Известно, что лейкоциты являются первыми клеточными элементами внутренней среды, мобилизуемыми макроорганизмом в защитных целях для борьбы с агрессивными действиями микробного агента, а интралейкоцитарная микробицидная система обеспечивает функциональную активность этих клеток.

Полиморфно-ядерные лейкоциты играют ведущую роль в неспецифической резистентности организма, что делает их мишенью и универсальным индикатором различных нарушений гомеостаза. Активность микробицидной системы обеспечивается содержанием специфических азурофильных гранул нейтрофилов, в частности, фосфатазы, эластазы, катепсина G, миелопероксидазы, катионных белков, лактоферрина, лизоцима, а также за счет оксидантной системы, генерирующей супероксид-анионы.

Несмотря на многочисленность публикаций, посвященных исследованию микробицидной активности гранулоцитов, механизмы взаимодействия микробного агента и его токсинов с нейтрофильными гранулоцитами и их компонентами остаются неясными.

Данные литературы свидетельствуют также об изменении микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов при острых кишечных инфекциях, однако противоречивость полученных результатов побудила нас провести серию сравнительных экспериментальных исследований с использованием различных доз ток-

синов грамотрицательных бактерий *Salmonella typhi* и *Shigell Sonne*.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки функционального состояния гранулоцитов были изучены наиболее важные показатели микробицидной системы — активность НСТ-теста, уровень катионного белка (КБ) и миелопероксидазы (МП), а также эластазно-ингибиторная система.

Эксперименты проводились на кроликах породы “шиншилла” массой 2.5-3.0 кг. Животным внутривенно вводили эндотоксины *S. typhi* и *Shigell Sonne* в различных дозах с целью получения экспериментальных моделей интоксикации, различающихся по виду возбудителя и степени тяжести патологического процесса.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При введении эндотоксина *S. typhi* в дозе 0.5 мг/кг массы тела отмечено угнетение всех интралейкоцитарных компонентов микробицидной системы во все сроки исследования (табл. 1). При этом, если минимальные уровни КБ выявлены спустя 30 мин от начала эксперимента, то наиболее низкие значения активности МП и НСТ-теста зафиксированы к 1-му часу эксперимента. Одновременно выявлена зависимость выраженности симптомов интоксикации от активности показателей интралей-

**Таблица 1.** Цитохимические показатели нейтрофильных гранулоцитов (усл. ед.) при введении ЛПС сальмонелл в дозе 0.5 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=6-7$ )

Показатель	Контроль	Срок исследования			
		30 мин	60 мин	180 мин	24 ч
КБ	210.4±3.2	89.3±2.4	120.1±3.2	157.6±3.6	190.4±2.7
МП	162.3±3.8	87.2±3.1	37.8±2.8	49.3±2.2	62.3±3.6
НСТ-тест	49.4±1.3	19.3±1.2	10.2±1.2	22.8±1.4	43.4±1.3

**Таблица 2.** Цитохимические показатели (усл. ед.) нейтрофильных гранулоцитов при введении ЛПС *Shigell Sonne* в дозе 1 мг/кг ( $M \pm m$ ,  $n=5-7$ )

Показатель	Срок исследования			
	30 мин	60 мин	180 мин	24 ч
КБ	61.3±2.0	73.2±3.2	120.3±2.6	174.6±3.3
МП	62.2±2.3	52.3±2.8	41.4±2.5	112.6±2.2
НСТ-тест	9.4±0.2	8.2±0.8	5.7±1.2	35.5±0.5

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: контроль — см. табл. 1.

**Таблица 3.** Цитохимические показатели (усл. ед.) нейтрофильных гранулоцитов при введении ЛПС сальмонелл в дозе 1 мг/кг ( $M \pm m$ )

Показатель	Срок исследования			
	30 мин	60 мин	180 мин	24 ч
КБ	32.1±2.2	42.3±3.4	78.3±3.0	110.2±2.6
МП	19.3±2.6	15±3	10.2±2.2	49.2±2.8
НСТ-тест	4.3±1.0	3.9±1.2	4±2	31.2±1.3

коцитарных компонентов нейтрофильных гранулоцитов.

В группе животных, которым вводили липополисахарид (ЛПС) *Shigell Sonne* в дозе 0.5 мг/кг, интоксикация была менее выражена по сравнению с таковой при сальмонеллезной эндотоксинемию. Уровень КБ и активность НСТ-теста в первые часы исследования были снижены, но к концу эксперимента не отличались от нормальных физиологических значений ( $p > 0.05$ ), в то время как активность МП оставалась сниженной во все сроки исследования.

При внутривенном введении ЛПС *Shigell Sonne* в дозе 1 мг/кг клинические симптомы начали проявляться спустя 10-15 мин с момента заражения. У всех животных снизился аппетит, появилась адинамия. К 30-й минуте увеличилась ЧСС, повысилась температура тела. В последующие сроки наблюдения отмечено дальнейшее нарастание симптомов интоксикации. У 1 животного к 180-й минуте появилась диарея, 2 кролика из 7 погибли в течение первых суток.

Уровень КБ к 30-й минуте снизился более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой. Как и в предыдущих сериях опытов, с 60-й минуты началось увеличение этого показателя, который к 180-й минуте возрос в 2 раза по сравнению с 1-м сроком исследования. Тем не менее уровень КБ не восстанавливался до исходных значений к 24 ч исследования. Динамика изменения активности МП была иной: наибольшее угнетение наблюдали к 180-й минуте исследования, к 24 ч эксперимента отмечено резкое возрастание уровня МП по сравнению с предыдущим сроком исследования (табл. 2).

Наиболее сильно изменялась активность НСТ-теста: через 30 и 180 мин эксперимента она была минимальной, а спустя сутки с момента введения ЛПС отмечалась резкая активация НСТ-теста нейтрофильных гранулоцитов — более чем в 6 раз по сравнению с предыдущим сроком исследования (табл. 2).

Таким образом, внутривенное введение экспериментальным животным ЛПС *Shigell Sonne* в дозе 1 мг/кг приводит к развитию шигеллезной интоксикации спустя 10-15 мин, причем клиническая симптоматика более выражена, чем в предыдущих сериях опытов. Подавление микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов было прямо пропорционально тяжести клинических проявлений шигеллезной интоксикации.

В другой серии опытов мы решили оценить динамику изменений микробицидной системы гранулоцитов и выраженность симптомов интоксикации при введении кроликам эндотоксина сальмонелл в дозе 1 мг/кг. Выявлено глубокое угнетение всех интралейкоцитарных компонентов микробицидной системы во все сроки исследования (табл. 3).

По-видимому, особенности изменений исследуемых показателей связаны с механизмом воспроизведения моделей, в которых в ранние сроки эксперимента патологический процесс “разворачивается” в сосудистом русле.

Симптомы интоксикации появились быстрее и были более выражены при введении эндотоксина *S. typhi* в дозе 1 мг/кг. Таким образом, эту модель целесообразнее всего использовать для изучения патогенеза токсического синдрома в эксперименте.

Путь активации микробицидной системы во многом зависит от вида микробного агента. Она может протекать либо по супероксидному (что подтверждают проведенные нами исследования), либо по эластазному. Обе системы сильно реакционно-способны и могут повреждать, наряду с микробами, и нормальные клетки. Поэтому мы решили выяснить преимущественный путь активации эластазно-ингибиторной системы при эндотоксинемиях, вызванных введением эндотоксина сальмонелл.

В отечественной литературе мы не нашли данных об исследованиях эластазно-ингибиторной активности плазмы при токсических состояниях, вызванных грамотрицательными бактериями или их продуктами. Исходя из этого, мы провели исследование эластазно-ингибиторной системы.

Эксперименты, выполненные на 13 кроликах породы "шиншилла", показали, что уровень эластазно-ингибиторной активности здоровых животных составляет для эластазы —  $349.4 \pm 1.2$  МЕ, для  $\alpha_1$ -антитрипсина —  $0.75 \pm 0.20$  МЕ. Через 60 мин после введения эндотоксина сальмонелл в дозе 1 мг/кг было отмечено достоверное увеличение активности эластазы — до  $382.0 \pm 1.2$  МЕ — по сравнению с исходным уровнем. В то же время отмечено снижение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина — до  $0.69 \pm 0.3$  МЕ.

К 3 ч исследования мы выявили снижение уровня эластазы в плазме крови до  $294.8 \pm 1.4$  МЕ. К этому сроку исследования уровень ингибитора эластазы был почти в 2 раза ниже контрольных значений. В последующие сроки исследования мы наблюдали увеличение уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина, которые достигали максимума к 24 ч исследования. Соответственно, к этому сроку наблюдения уровень эластазы в плазме крови был минимальным.

Таким образом, активация лейкоцитов при интоксикации приводит к высвобождению эластазы и может способствовать деструкции мембраны клеток из-за нарушения липидной фазы клеточных мембран за счет вовлечения липидов в процесс ПОЛ с последующим высвобождением и активацией эндогенных фосфолипаз, вычленением арахидоновой кислоты и запуском каскада биохимических реакций

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Пигаревский В.Е.* // Пат. физиол. - 1975. - Вып. 3. - С. 86-88.
2. *Каминская Г.О.* // Некоторые вопросы диагностики во фтизиопульмонологии. - М., 1981. - С. 149-155.
3. *Роговин В.В., Пирузян А.А.* Пероксидазосомы. - М., 1977.
4. *Турьянов М.Х.* // Сов. мед. - 1983. - № 7. - С. 31-34.

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

М.Т.Абидов, А.П.Хохлов, А.В.Караулов, Б.С.Ногоев, В.П.Фисенко, А.П.Дрожжин, М.В.Нелюбов, А.Ф.Баштаненко

*НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва; ММА им. И.М.Сеченова*

Первыми мишенями для эндотоксинов грамотрицательных бактерий в ранние сроки интоксикации являются клетки крови. Высвобождающиеся при этом белки острой фазы, биологически активные вещества, интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей определяют многие стороны развития патологического процесса. Активация лейкоцитов стимулирует серию биохимических процессов: накопление супероксидных анион-радикалов и их вторичных метаболитов, высвобождение лизосомальных белков, энзимов и инициацию каскада арахидоновой кислоты. Все это требует поиска лекарственных препаратов, способных влиять на активность клеток крови на ранней стадии высвобождения активных веществ. Принято считать, что участком воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирин, индометацин) является циклооксигеназный путь в арахидоновом каскаде, однако имеются данные о том, что эти препараты ингибируют фосфолипазу А и накопление супероксидных анионов, а в больших дозах способны подавлять активность лейкоцитов.

Целью настоящей работы была оценка действия нового лекарственного препарата — тамерита — на микробицидную систему нейтрофильных гранулоцитов.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 28 кроликах породы “калифорнийская”. Эндотоксин сальмонелл в дозе 1 мг/кг вводили кроликам в ушную вену. Контрольной группе ( $n=7$ ) внутривенно вводили 2 мл стерильного физраствора. Аспирин и индометацин вводили в желудок с помощью резинового зонда. Тамерит вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг однократно через 10 мин от начала эксперимента.

В процессе эксперимента осуществляли постоянный контроль за состоянием животных. Цитохимические и биохимические показатели грану-

лоцитов определяли спустя 30, 60 и 180 мин и 24 ч от начала эксперимента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 30 мин после введения токсина у экспериментальных животных развивалась сальмонеллезная интоксикация с характерными для нее проявлениями. В последующие сроки опыта у части животных наблюдали токсический шок.

В группе животных ( $n=6$ ), получавших аспирин, купирование симптомов интоксикации происходило в течение 30-40 ч, на фоне лечения индометацином ( $n=7$ ) — в течение  $18.0 \pm 2.5$  ч, а в группе тамерита ( $n=8$ ) —  $1.1 \pm 0.5$  ч (таблица).

Сравнительное изучение эффективности лекарственных препаратов показало, что индометацин более эффективен, чем аспирин. Это объясняется, с одной стороны, ингибированием синтеза простагландинов, с другой — подавлением активности клеток крови. Учитывая более эффективное действие тамерита, можно предположить другой механизм действия препарата. Предварительные исследования по оценке механизма действия препарата на клетки крови показали, что в дозах 5-50 мг/кг массы тела тамерит подавляет на короткое время активность макрофагов, благодаря чему происходит резкое снижение уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, а также белков острой фазы в плазме крови. Таким образом удается разорвать патогенетическую цепь развития токсического синдрома на самых ранних стадиях.

В параллельных сериях опытов (24 кролика, по 6 на каждую группу) оценивали микробицидную систему гранулоцитов в условиях применения препаратов и без них. Введение эндотоксина сальмонелл приводило к глубокому угнетению всех интралейкоцитарных компонентов микробицидной системы во все сроки исследования, что связано с прямым действием токсина и неспецифическим

Время (ч) восстановления физиологических параметров при лечении экспериментальной сальмонеллезной эндотоксинемии ( $M \pm m$ )

Параметр	Аспирин	Индо- метацин	Тамерит
ЧСС	8±2	5.0±1.5	4.0±0.5
Частота дыхания	8±2	5±2	4.0±0.6
Подвижность	15±3	8±2	1.5±0.5
Купирование диареи	30±5	18.0±2.5	1.1±0.5

влиянием интоксикации (шока) на защитные функции клеток крови.

Уже к 3 ч исследования уровень катионных белков в 1.5 раза превышал таковой в контроле. Показатели активности миелопероксидазы и НСТ-теста также превосходили контрольные значения. К концу эксперимента содержание катионного белка лейкоцитов в группе леченных препаратом составило  $110.2 \pm 2.6$  ед., что достоверно выше контрольных значений ( $101.1 \pm 2.1$  ед.). Активность миелопероксидазы к этому сроку исследования в 3 раза превышала контрольные значения, активность НСТ-теста также превосходила нормальные физиологические показатели здоровых животных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение тамерита при экспериментальной эндотоксинемии предотвращает выход интралейкоцитарных компонентов микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов, увеличивая тем самым резервные возможности неспецифической защиты организма. Динамические изменения уровней микробицидной системы гранулоцитов коррелировали с клиническими проявлениями интоксикации, т.е. имела место прямая связь между купированием симптомов интоксикации и повышением уровней компонентов микробицидной системы в лейкоцитах.

Известно, что эндотоксины грамотрицательных бактерий являются активаторами макрофагов и гранулоцитов. Они, в свою очередь, увеличивают синтез интерлейкинов и фактора некроза опухоли. Нейтрофилы являются одним из главных источников ферментов, ответственных за повреждение тканей при воспалительных процессах. Считают, что участие нейтрофилов в патогенезе острого воспаления определяется, во-первых, на-



Общая схема развития токсического синдрома и точки приложения лекарственных препаратов.

личием набора многочисленных цитотоксических факторов, а во-вторых, их высокой чувствительностью к различным нарушениям гомеостаза и быстрой миграцией в очаги начинающегося воспаления. В-третьих, выделяя цитотоксические продукты, нейтрофилы создают локальный перевес их над ингибиторами. Кроме того, стимулированный нейтрофил служит источником медиаторов, которые оказывают влияние на активность других патогенетических факторов инфекционного процесса.

Механизм действия токсинов складывается из нескольких последовательно протекающих этапов (рисунок), и достаточно помешать первой стадии взаимодействия токсина с клеточным рецептором, чтобы остановить всю цепь последующих событий. Лекарственным средством, способным разорвать цепь патологического процесса, является тамерит, подавляющий на короткое время активность макрофагов с одновременным усилением микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т., Нагоев Б.С., Турьянов М.Х. и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии. - Нальчик, 1993. - С. 53-60.
2. Беклемишев Н.Д. Иммунология и иммунокоррекция. - М., 1982. - С. 90-91.
3. Кокряков В.Н. // Вопр. мед. химии. - 1990. - № 6. - С. 13-16.

## УСТРАНЕНИЕ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ У ЖИВОТНЫХ РАЗНЫХ ВИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТАМЕРИТА

А.П.Хохлов, М.Т.Абидов, С.Г.Пак, А.П.Дрожжин,  
А.П.Петько, А.Ф.Баштаненко, М.Х.Кушхова

НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва

Проблема устранения интоксикации и диареи у сельскохозяйственных животных является актуальной. Ее решение затруднено отсутствием эффективных и нетоксичных лекарственных средств, а также анатомо-физиологическими особенностями организма животных. Нецелесообразность применения антибиотиков у новорожденных животных общепризнана не только в связи с токсичностью, но и ввиду опасности развития дисбактериоза и бактерионосительства.

Использование тамерита, иммуномодулирующего препарата с выраженными противовоспалительными свойствами и коротким периодом полужизни в тканях, представляет большой практический интерес.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Испытания препарата проведены на 3-месячных поросятах белой породы массой 30 кг, родившихся в зимне-весенний период. Поросят заражали *per os Salmonella typhimurum* в дозе  $9 \times 10^9$  микробных клеток. Поросят-сосунков массой 1.8-2.0 кг заражали *E. coli* в дозе  $4 \times 10^8$ . Через 12 ч от начала эксперимента части животных вводили тамерит однократно внутримышечно в дозе 15 мг/кг (при сальмонеллезной инфекции) и 50 мг/кг (при инфекции *E. coli*) в 5 мл стерильного физиологического раствора. Поросят контрольной группы не лечили, поросятам группы сравнения проводили антибиотикотерапию.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спустя 2-4 ч после заражения сальмонеллами зарегистрированы первые симптомы интоксикации: изменение поведения, адинамия, снижение аппетита. Через несколько часов к этим симптомам присоединилась диарея. В дальнейшем симптомы интоксикации нарастали. Животные стали вялыми, отказывались от пищи и воды, температура тела

повышалась в среднем на 2°C. К концу 1-х суток у всех подопытных животных результаты бактериологического анализа фекалий были положительными, на всех питательных средах отмечен рост, характерный для сальмонелл. Биохимические характеристики соответствовали свойствам возбудителя.

Первые признаки смягчения клинических симптомов отмечены через 3-4 ч после введения тамерита. В последующие сроки наблюдения (6-9 ч) наблюдалось дальнейшее улучшение состояния, появился аппетит, прекратилась диарея, хотя температура тела оставалась повышенной в среднем на 1.00-1.25°C. Выраженная адинамия у 3 животных из 8 побудила сделать им повторную инъекцию. Признаки полного устранения интоксикации зарегистрированы через 30-60 мин. В группе сравнения, несмотря на применение гентамицина в терапевтической дозе, уменьшение выраженности симптомов интоксикации зафиксировали лишь у 3 животных. Для полного устранения симптоматики потребовался 3-4-дневный курс антибиотикотерапии. Рост бактерий отмечался в контрольной группе вплоть до 3-х суток наблюдения, тогда как в основной группе на 2-е сутки он был слабым, а на 3-и — отсутствовал. Продолжительность диареи при лечении тамеритом была значительно меньшей, чем при использовании антибиотика. Так, число баллов в основной группе через 2 и 4 ч после заражения оставило  $1.8 \pm 0.2$  и  $1.0 \pm 0.4$ , а затем диарея прекратилась вовсе, тогда как в группе сравнения число баллов не уменьшилось ниже  $2.1 \pm 0.7$  вплоть до конца 3-х суток наблюдения.

При инфицировании *E. coli* в контрольной группе животных во все сроки исследования сохранялись выраженные симптомы интоксикации, отмечались тахикардия и тахипноэ, диарея, снижение массы тела, вялость, малоподвижность, бледность кожных покровов. Поросята плохо сосали молоко, их шерсть была взъерошена, хвост опущен. В опытной группе через 2 ч с момента введения тамерита отмечено улучшение общего состоя-

ния, появление аппетита, к концу наблюдения — полное исчезновение адинамии. У всех животных к концу 3-х суток прекратилась диарея, тогда как в контроле и в группе сравнения число баллов на этом сроке наблюдения составило  $2.4 \pm 0.3$  и  $1.7 \pm 0.2$  соответственно. Рост бактерий в контроле отмечался вплоть до 72 ч, тогда как в основной группе через 24 ч он был слабым, а к концу 3-х суток — отсутствовал.

Выживаемость в опытных группах составила 100%, в контроле — 60%.

Итак, тамерит в дозах 15 и 50 мг/кг оказался высокоэффективен при сальмонеллезной и ишемиозной инфекции. Препарат может быть рекомендован для широкого применения в сельском хозяйстве. Большое практическое значение имеет небольшая кратность введения. Препарат способ-

ствует санации желудочно-кишечного тракта животных, что очень важно, поскольку животные-бактерионосители играют большую роль в развитии эпидемических процессов.

При использовании тамерита отпадала необходимость в применении антибиотиков и других препаратов. Еще одним важным преимуществом тамерита является короткий период полужизни. Препарат не накапливается в тканях, благодаря чему мясо животных можно употреблять в пищу уже через несколько часов после применения тамерита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пак С.Г., Турьянов М.Х. // Пищевые токсикоинфекции. - Саратов, 1982. - С. 90-92.





## ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ РИККЕТСИЯМИ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ, НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ТАМЕРИТА

М.Т.Абидов, М.Х.Турьянов, М.В.Нелюбов, И.В.Тарасевич, А.В.Караулов, А.П.Милованов, А.П.Петько, А.П.Дрожжин, В.И.Егоров, В.А.Макарова, М.Х.Кушхова

НИИ патофизиологии человека; НИИ иммунопатологии РАЕН,  
Международная академия наук Евразии, Москва

Общепризнанными средствами этиотропной терапии клещевых риккетсиозов считаются антибиотики (циклины, кетолиды). Тамерит — новый модулятор функции макрофагов. Ранее в эксперименте и клинике показана эффективность тамерита при сальмонеллезе, туберкулезе, рожистом воспалении, лептоспирозе и других инфекционных заболеваниях. Эффективность препарата при риккетсиозной инфекции может быть обусловлена его способностью ингибировать избыточно активированные клетки моноцитарно-макрофагального ряда и, соответственно, гиперпродукцию ими провоспалительных веществ (интерлейкинов, фактора некроза опухолей, нитросоединений, реакционноспособных радикалов и др.). Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение патоморфологии печени при экспериментальной инфекции, вызываемой риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки, на фоне применения тамерита.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

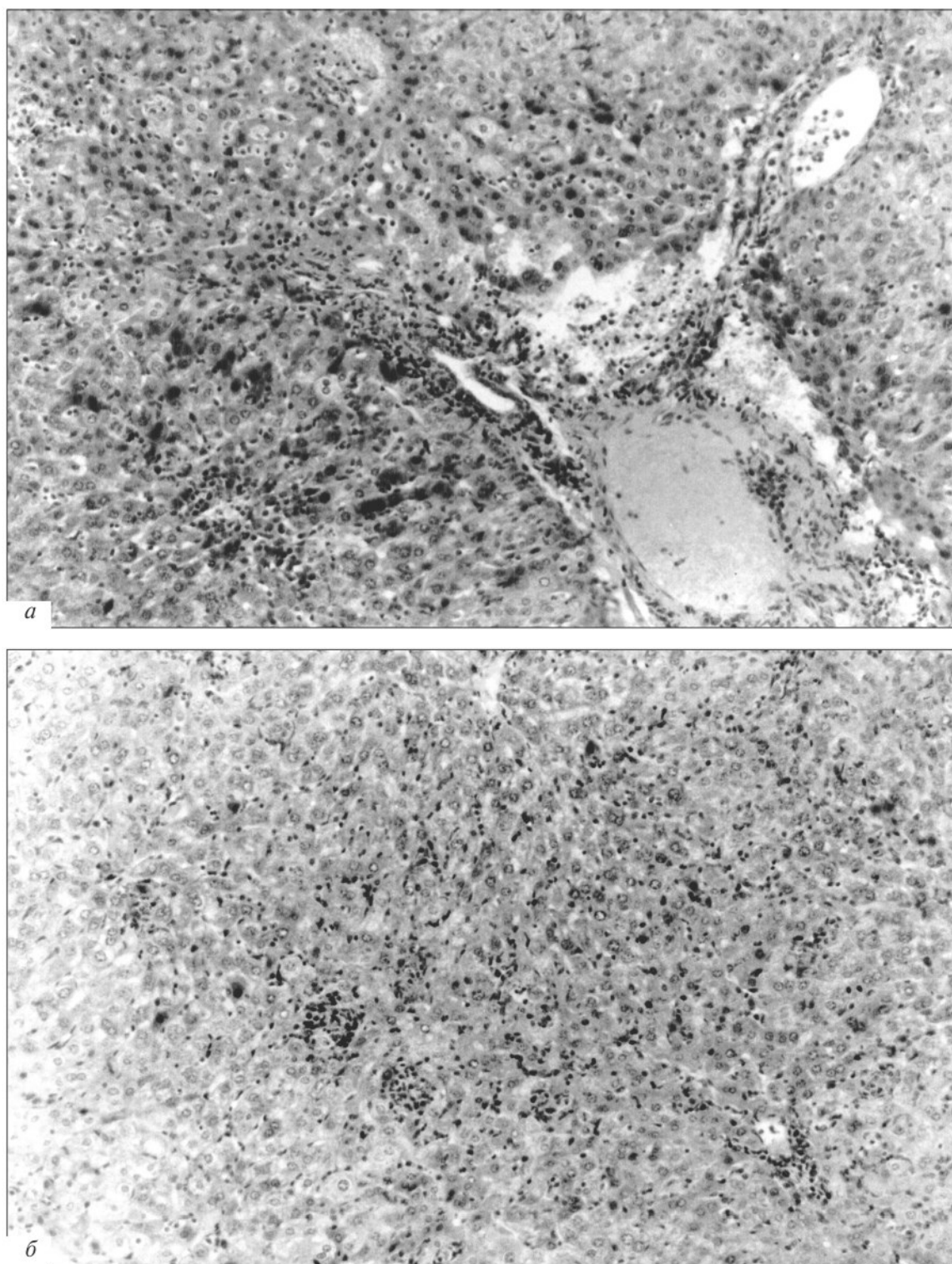
В опытах использовали 90 белых нелинейных мышей массой 10-12 г, у которых воспроизводили перитонеальную форму риккетсиоза путем внутрибрюшинного введения 10% взвеси овокультуры *R. astrakhani* штамм AP-1, содержащей  $10^5$  минимальных инфицирующих доз для куриных эмбрионов, или *R. sibirica* штамм Невцветаев. Части инфицированных мышей ежедневно внутримышечно вводили тамерит в дозе 8 мг/кг. Контрольную группу составили интактные мыши. Органы для гистоморфологических исследований брали на 4, 6 и 8-е сутки после заражения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

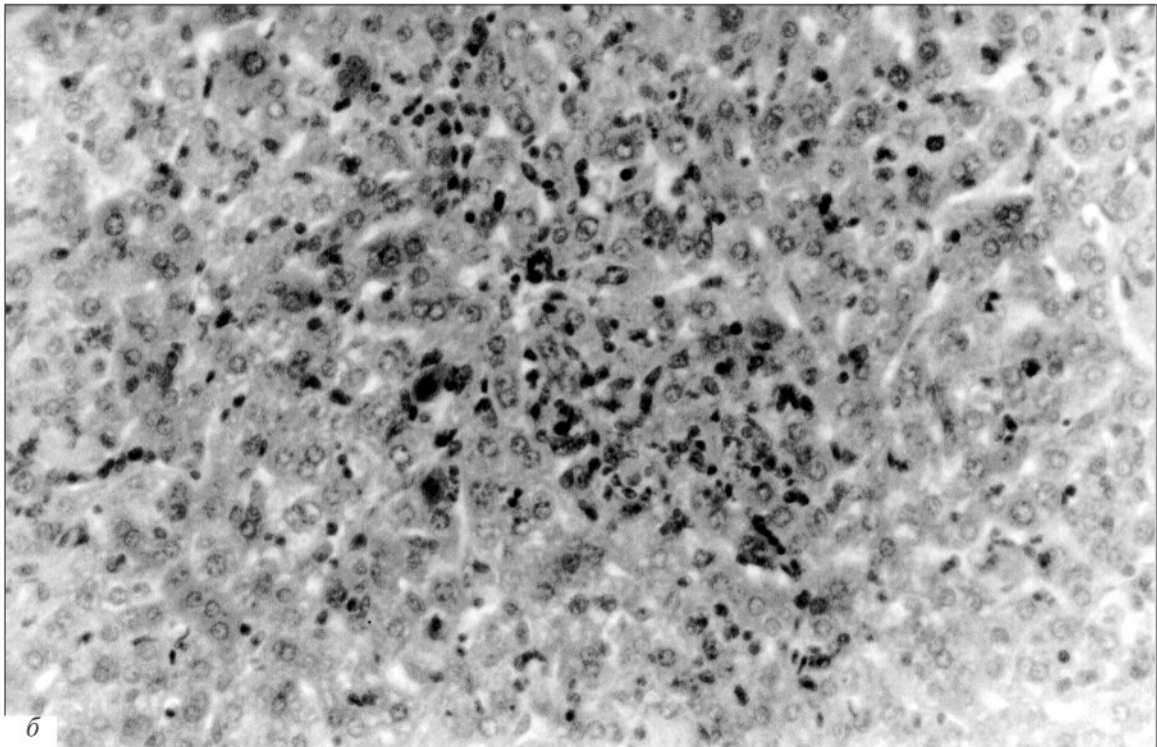
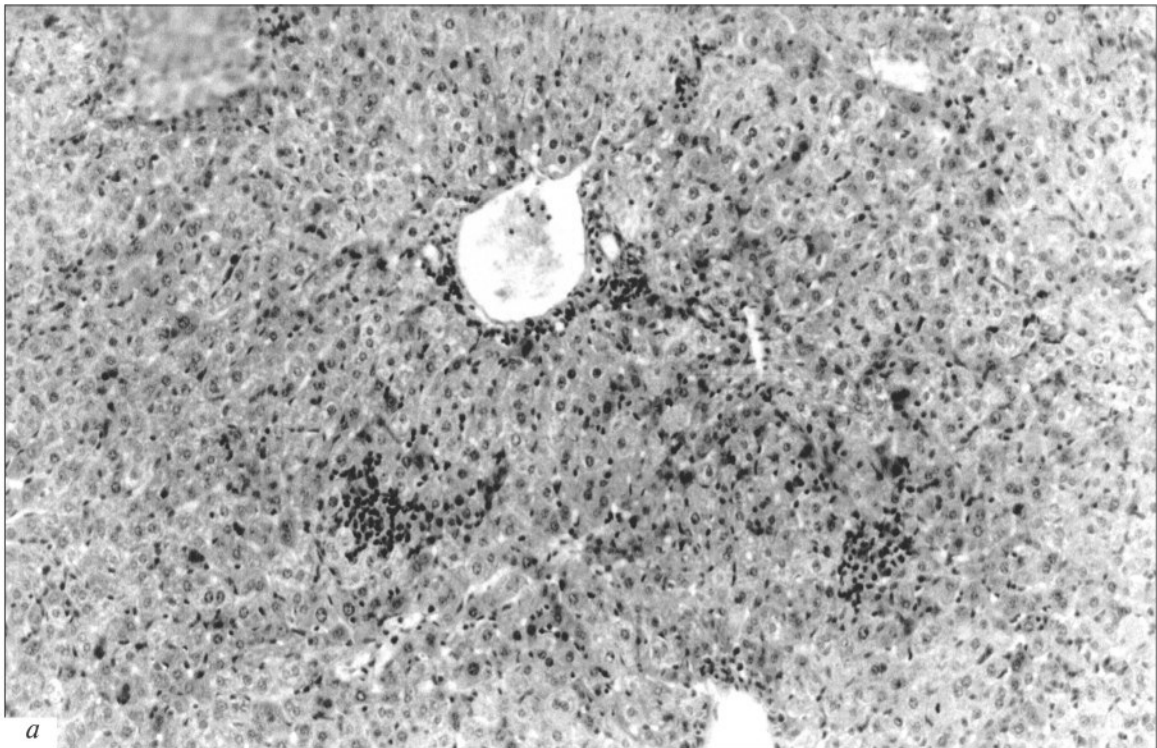
Риккетсии указанных штаммов вызывают у мышей перитонеальный риккетсиоз различной степени выраженности. *R. sibirica* вызывает выраженный перитонеальный риккетсиоз начиная с 3-х суток после заражения. Интенсивное размножение риккетсий в мезотелиальных клетках приводит к гибели 80-100% животных на 5-8-е сутки после заражения. Инфекция *R. astrakhani* характеризуется более доброкачественным течением. На 5-8-е сутки болезни погибает 10-20% животных.

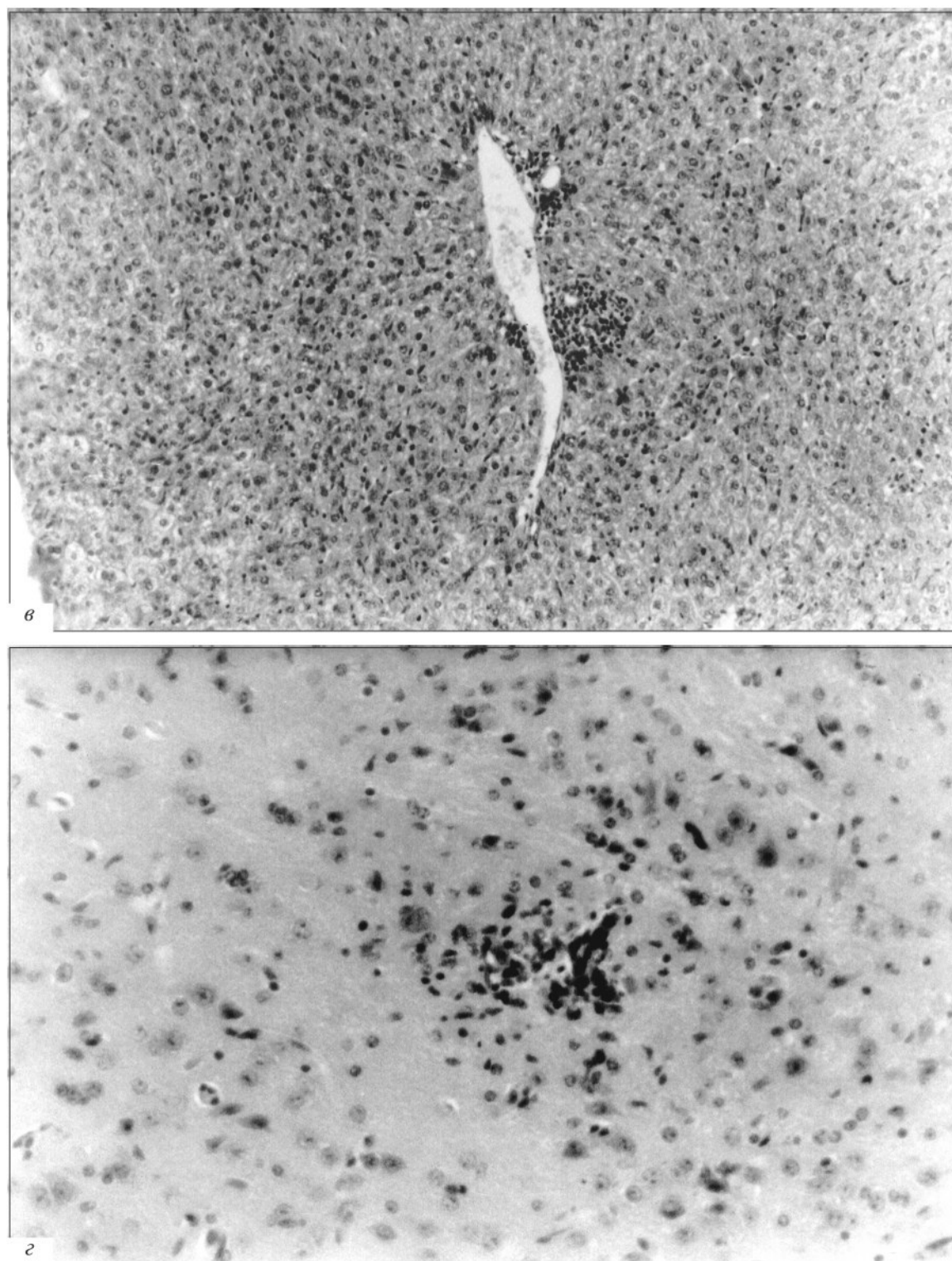
Начиная с 3-4-х суток после заражения обоими видами риккетсий у мышей проявились клинические признаки заболевания.

При заражении *R. astrakhani* на 4-е сутки при гистоморфологическом исследовании печени отмечены отек стромы, полнокровие сосудов портального тракта с лимфоцитарной инфильтрацией. Среди инфильтрата встречались единичные сегментоядерные лимфоциты, что соответствовало картине реактивного гепатита. Кроме того, отмечена пролиферативная реакция звездчатых макрофагов, которые были либо рассеяны по паренхиме, либо формировали небольшие скопления. Обращали на себя внимание появление большого количества многоядерных гепатоцитов и их умеренно выраженная зернистая дистрофия (рис. 1, а, б). В эти же сроки при заражении *R. sibirica* в печени отмечались аналогичные нарушения, однако наряду с ними на фоне пролиферативной реакции звездчатых ретикулоэндотелиоцитов четко выявлялись множественные гранулемы, состоящие из ретикулоэндотелиальных клеток, мелких фибробластов и малых лимфоцитов (рис. 3, а).



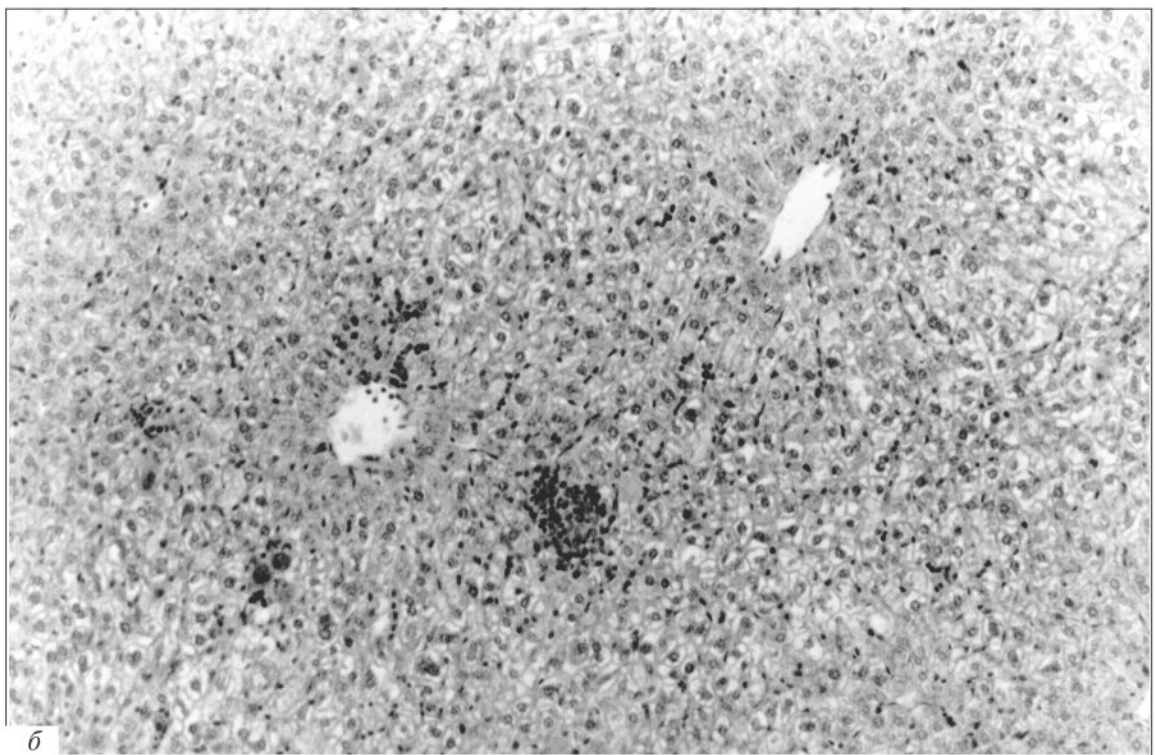
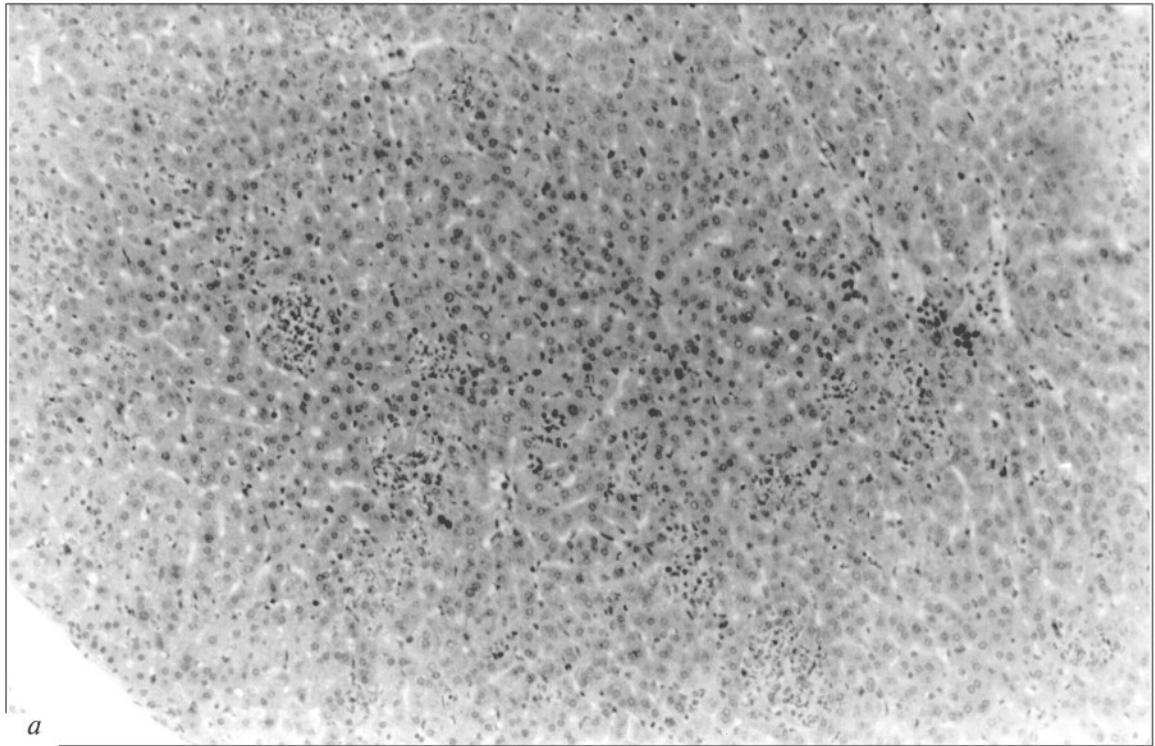
**Рис. 1.** Патоморфология печени на 4-е сутки после заражения *R. astrakhani*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ . *a* — реактивный гепатит, отек, инфильтрация портального тракта, появление многоядерных гепатоцитов; *б* — пролиферация звездчатых макрофагов в синусоидах и в скоплениях среди гепатоцитов.

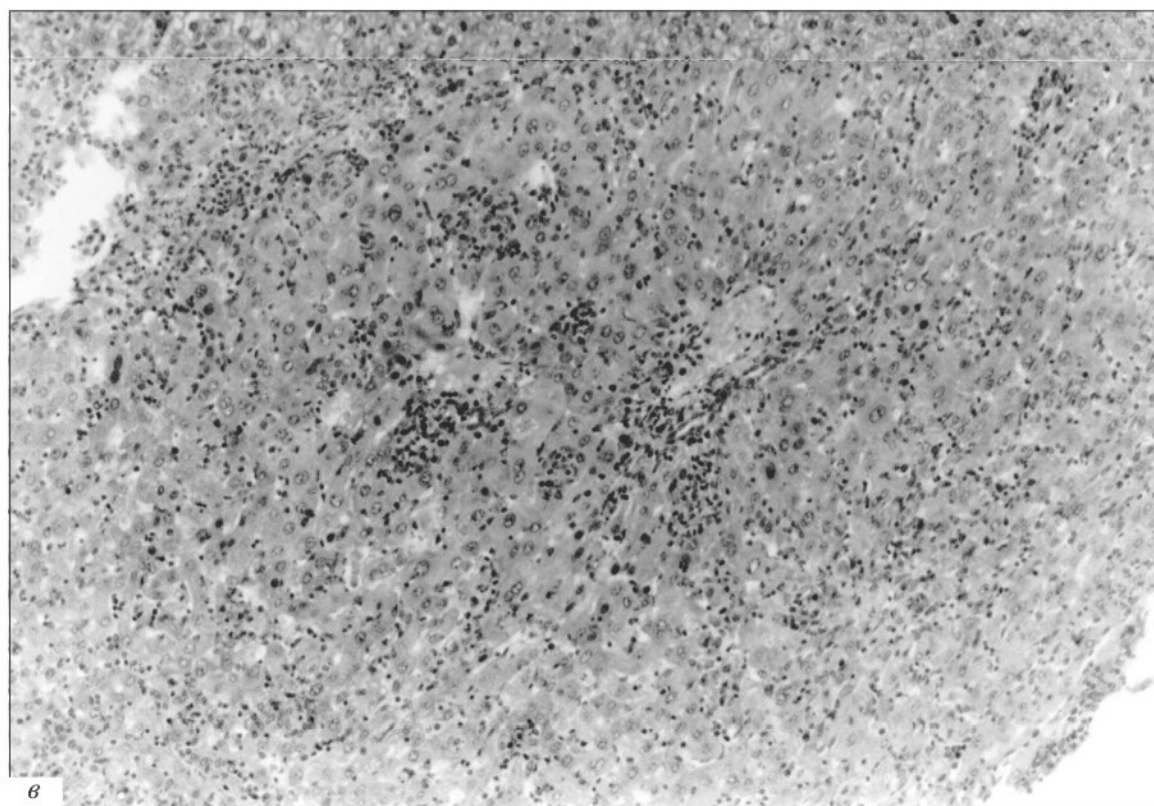




**Рис. 2.** Патоморфология печени на 6-е (а, б) и 8-е (в, г) сутки заражения *R. astrakhani*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$  (а, г),  $\times 120$  (б),  $\times 32$  (в).

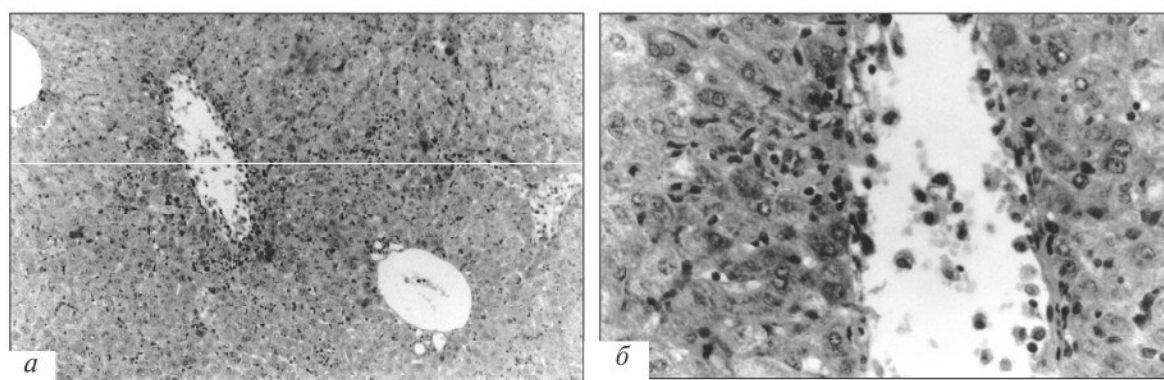
а — формирование гранул с преобладанием звездчатых макрофагов; б — изменение состава гранул за счет эндотелиоцитов и фибробластов; в — сохранение пролиферации звездчатых макрофагов, гранулы вокруг вентральной вены; г — регрессирующая гранулема.





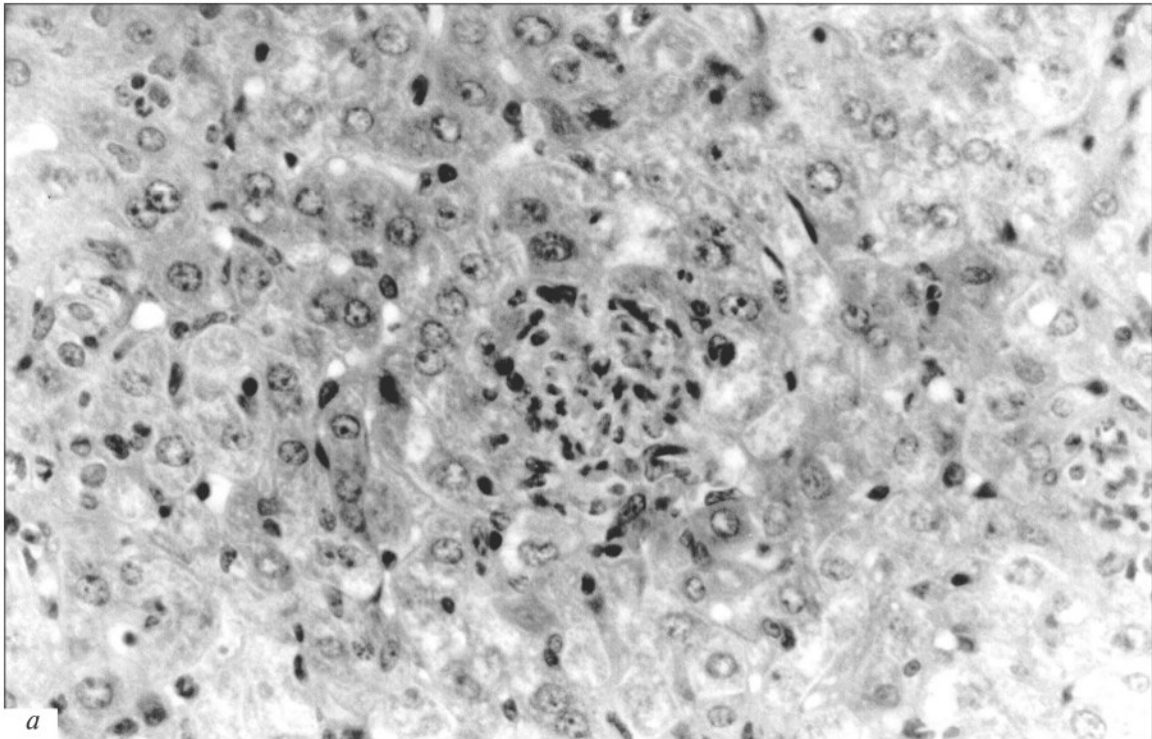
**Рис. 3.** Патоморфология печени мыши на 4-е (а) и 6-е (б, в) сутки заражения *R. sibirica*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 32$ .

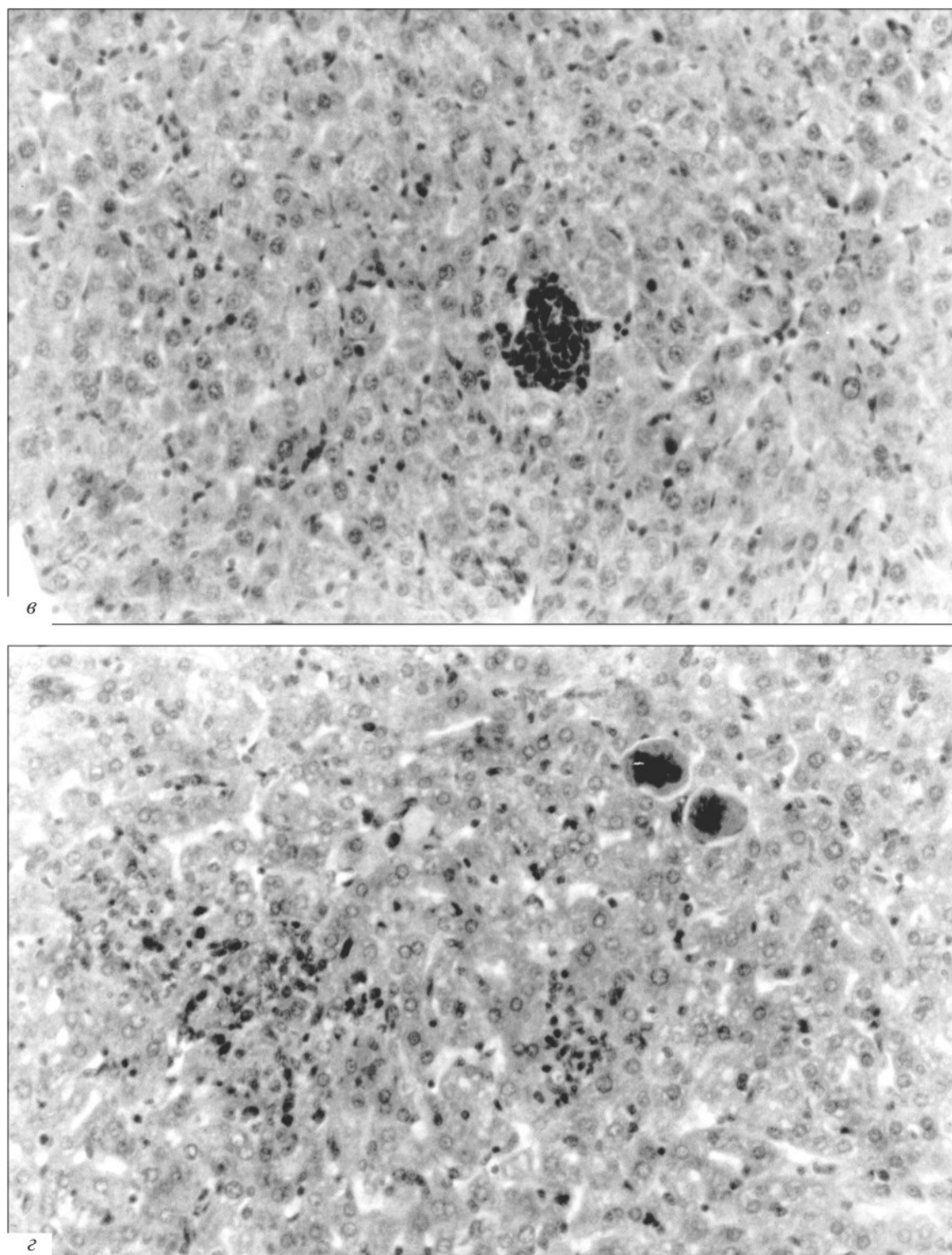
а — начало формирования гранул в печени; б — единичные компактные гранулемы; в — диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и выход ее за пределы пограничной пластинки.



**Рис. 4.** Патоморфология печени на 4-е сутки заражения *R. astrakhani*, лечение тамеритом. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 32$  (а),  $\times 120$  (б).

а — резкое увеличение числа макрофагов в вене; б — крупные клетки с множественными гранулами в цитоплазме, их краевое стояние и проникновение в окружающую паренхиму.





**Рис. 5.** Патоморфология печени на 6-е (а, б) и 8-е (в, г) сутки заражения *R. astrakhani*, лечение тамеритом. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 63$ .

а — регрессия гранулемы за счет накопления гистиолимфоцитарных элементов; б — перивенозные футляры из макрофагальных клеток; в — регрессия гранулемы; г — появление многоядерных гепатоцитов.



На 6-е сутки заражения *R. astrakhani* отмечено некоторое уменьшение проявлений реактивного гепатита. Вместе с тем пролиферативная реакция звездчатых макрофагов перешла в гранулематозную фазу, в которой отмечено максимальное количество гранулем различного состава (рис. 2, а, б). У животных, зараженных *R. sibirica*, отмечено умеренное затухание гранулематозного процесса (уменьшение количества гранулем, их большая компактность за счет накопления в них фибробластов, рис. 3, б, в). Отмечено также появление участков с более выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией в составе портальных трактов и распространение их вглубь долек через поврежденную пограничную пластинку, т.е. картина агрессивного гепатита с тяжелой дистрофией и гибелью отдельных гепатоцитов.

На 8-е сутки заражения *R. astrakhani* дистрофические изменения гепатоцитов нарастали, число гранулем уменьшилось (рис. 2, в, г). На фоне заражения *R. sibirica* в эти сроки выявлялась узкая синусоидальная сеть, пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов отсутствовала. Число гранулем уменьшилось, появились двуядерные гипертрофированные формы гепатоцитов. Выраженная дистрофия цитоплазмы гепатоцитов продолжала нарастать.

У животных, получавших тамерит, основные признаки риккетсиозной инфекции сохранялись, однако купирование клинических и морфологических изменений происходило в среднем на 2 сут быстрее, чем без лечения.

На 4-е сутки на фоне восстановления микроциркуляторного русла в синусоидах отмечены увеличение числа макрофагальных клеток, их краевое стояние и концентрация возле паренхимы (рис. 4, а, б). На 6-е сутки продолжался выход макрофагов из просвета центральных вен в окружающую паренхиму, уменьшилась выраженность гранулематозного процесса, отмечена более быстрая трансформация в сторону накопления гистиоцитов

(рис. 5, а, б); 8-е сутки характеризовались дальнейшим регрессом гранулематозного процесса. Появились признаки регенерации дистрофически измененных гепатоцитов в виде появления крупных многоядерных форм (рис. 5, в, г). Выживаемость при заражении *R. astrakhani* составила 98%, *R. sibirica* — 35%.

Сопоставляя морфологическую картину изменений в печени в разные сроки заражения у нелеченных животных и мышей, получавших тамерит, следует констатировать физиологическую активацию макрофагальных реакций (выход макрофагов в окружающую паренхиму), а также появление регенераторной реакции гепатоцитов, что в конечном итоге ведет к более быстрой структурной инволюции гранулем в печени и уменьшению объема дистрофии гепатоцитов. Вышеизложенное позволяет глубже понять патогенетические механизмы развития клещевых пятнистых лихорадок и свидетельствует о целесообразности дальнейших испытаний тамерита и включения его в комплекс лечебных мероприятий при клещевых риккетсиозах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов М.Т. Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. Лысковцев М.М. Клещевой риккетсиоз. - М., 1963. - С. 276.
3. Лобан К.Н. Важнейшие риккетсиозы человека (руководство для врачей). - Л., 1980. - С. 376.
4. Макарова В.А., Фетисова Н.Ф., Тарасевич И.В. // Биологические свойства возбудителя астраханской лихорадки. Вопросы риккетсиологии. - М., 1994. - С. 73-78.
5. Тарасов В.В. // Мед. паразит. - 1990. - № 3. - С. 57.
6. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. - СПб., 1993. - С. 214.

## ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ИЗМЕНЕНИЙ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ РИККЕТСИЯМИ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ, НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ТАМЕРИТА

М.В.Нелюбов, М.Х.Турьянов, А.П.Дрожжин, И.В.Тарасевич,  
В.И.Егоров, А.П.Милованов, А.П.Петько, М.Т.Абидов

НИИ патофизиологии человека; НИИ иммунопатологии РАЕН,  
Международная академия наук Евразии, Москва

Селезенка — орган иммунной системы, ответственный за формирование иммунного ответа и являющийся источником антител при внутривенном введении антигена. В ней раньше, чем в других органах, начинается синтез IgM в ответ на введение антигенных частиц. Селезенка способна продуцировать факторы, стимулирующие фагоцитарную функцию лейкоцитов и макрофагов. Характерной чертой строения селезенки является наличие в ней красной и белой пульпы.

Для иммунологических анализов наибольший интерес представляют белая пульпа и пограничные области между красной и белой пульпой, поскольку именно здесь локализуются Т- и В-лимфоциты.

В экспериментальной и практической риккетсиологии изучению гистоморфологического состояния селезенки посвящено крайне мало работ. Исследования состояния селезенки на фоне введения в инфицированный организм иммуномодуляторов отсутствуют.

Целью настоящей работы является сравнительное гистоморфологическое изучение состояния селезенки при экспериментальном инфицировании лабораторных животных *R. astrakhani* и *R. sibirica*, а также оценка влияния иммуномодулятора тамерита на возможные гистоморфологические изменения в селезенке при экспериментальном риккетсиозе.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

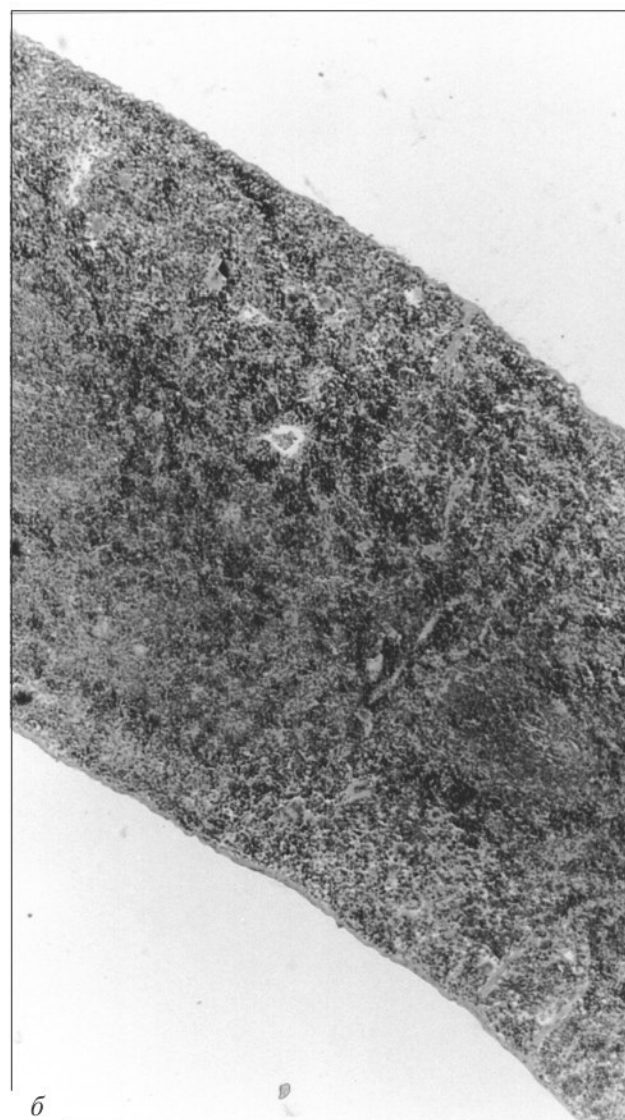
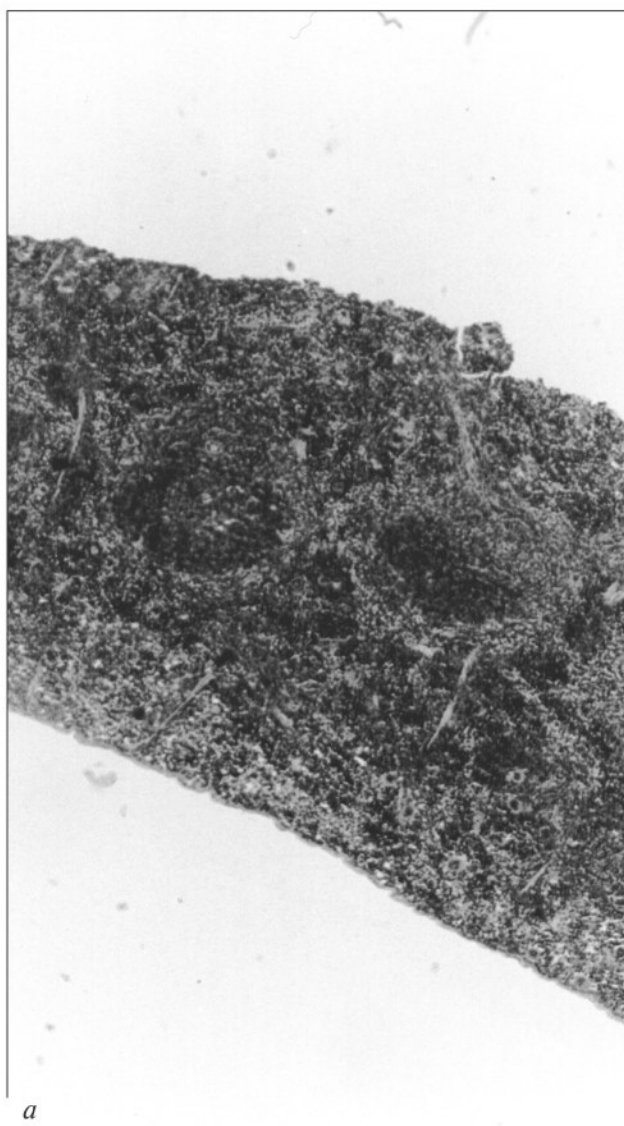
В опытах использовали нелинейных белых мышей массой 10-12 г, у которых моделировали перитонеальную форму риккетсиоза путем внутрибрю-

шинного введения овокультуры *R. astrakhani* или *R. sibirica*. Части животных начиная с 4-х суток после заражения вводили тамерит ежедневно внутримышечно в дозе 8 мг/кг. Гистоморфологические исследования проводили на 4, 6 и 8-е сутки после заражения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При заражении *R. astrakhani* на 4-е сутки нормальное соотношение красной и белой пульпы в селезенке изменилось в сторону умеренной гиперплазии красной пульпы за счет перемещения из краевых зон фолликулов макрофагов, эритроцитов и лимфоцитов (рисунок, а). На 6-е сутки гиперплазия красной пульпы нарастала, происходило стирание типичного рисунка фолликулов. К 8-м суткам на фоне продолжающейся гиперплазии красной пульпы рисунок фолликулов практически утратился (рисунок, б), в связи с чем можно предположить редукцию Т-лимфоцитов при наличии явной гиперплазии В-лимфоцитов в краевых зонах фолликулов. Наличие лимфоцитов в венозных синусах свидетельствует о массовом выходе лимфоцитов из селезенки в кровяное русло.

При заражении *R. sibirica* отмечались практически аналогичные изменения во все сроки эксперимента. Кроме того, уже на 4-е сутки после заражения на фоне гиперплазии красной пульпы выявлено наличие множества многоядерных гигантских клеток. Некоторые из них содержали 6-8 ядер, окруженных лиловой цитоплазмой и активно функционирующих, в других определялось одно очень крупное ядро, в некоторых клетках ядра были пикнотичны, с темными глыбками хрома-



Гистологическая структура селезенки на 4-е (а) и 8-е (б) сутки после заражения *R. astrakhani*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 32$ .

а — умеренная гиперплазия красной пульпы и появление краевой зоны в фолликулах; б — слабые контуры фолликулов, гиперплазия красной пульпы.

тина. На 6-е сутки разрастание красной пульпы сопровождалось пассажем многоядерных макрофагов в субкапсулярную зону. На 8-е сутки, как и при заражении *R. astrakhani*, отмечена практически полная утрата рисунка фолликулов с явным уменьшением количества многоядерных макрофагов.

Таким образом, в обоих случаях гистоморфологические изменения в селезенке характеризуются интенсивной гиперплазией красной пульпы с исчезновением рисунка фолликулов и наличием большого количества многоядерных макрофагов в субкапсулярных участках.

У мышей, получавших тамерит, основные признаки экспериментальной риккетсиозной ин-

фекции сохранялись. Однако динамическое наблюдение показало, что препарат вызывал более быстрое (в среднем на 2 сут) купирование клинических и морфологических изменений. При заражении *R. astrakhani* на 4-е сутки заражения выявлено увеличение количества макрофагов в просвете венозных синусов, а на 6-8-е сутки на фоне гиперплазии красной пульпы отмечены признаки восстановления структуры фолликулов, в которых определялась широкая полоса редко расположенных клеток, предположительно В-лимфоцитов. В случае заражения *R. sibirica* также отмечена более быстрая гиперплазия красной пульпы при сохранении большего числа многоядерных макрофагов.

Итак, гистоморфологическое изучение изменений селезенки при экспериментальном заражении *R. astrakhani* и *R. sibirica* показало общность гистоморфологических реакций, прогрессивно ведущих к гиперплазии красной пульпы с исчезновением рисунка фолликулов. При использовании тамерита помимо купирования клинических симптомов болезни достигнуто ускорилось восстановления фолликулов селезенки. Полученные результаты подтверждают способность тамерита оказывать иммуномодулирующее воздействие. Происходящие под влиянием препарата морфологические и клинические изменения обусловлены

ранее описанной способностью тамерита модулировать функциональную активность макрофагов путем воздействия на синтез ДНК, РНК и протеинов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов М.Т.* Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
  2. *Нелюбов М.В., Абидов М.Т., Гришина Т.И.* // Int. J. Immunorehabilitation. - 1999. - N 12. - P. 58.
  3. *Сафаров С.Ю., Тюнина Г.К., Гаджиев М.Э.* // Пат. физиол. - 1983. - № 5. - С. 86-91.
-

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В БРЮШИНЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РИККЕТСИОЗЕ

М.В.Нелюбов, И.В.Тарасевич, А.П.Милованов,  
А.П.Петько, В.И.Егоров, А.П.Дрожжин,  
В.А.Макарова, М.Т.Абидов

Международная академия наук Евразии, НИИ морфологии человека РАМН;  
НИИ иммунопатологии РАЕН, Москва

Данные разных авторов [1-3] свидетельствуют о несомненной общности патоморфологических изменений при различных видах риккетсиозов. Целью настоящей работы является сравнительное изучение гистоморфологических изменений при экспериментальном риккетсиозном перитоните.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах использовали 30 белых нелинейных мышей массой 10-12 г, у которых воспроизводили перитонеальную форму риккетсиоза путем внутрибрюшинного введения 1.0 мл овокультуры *R. astrakhani* штамм AP-1, содержащей  $10^5$  минимальных инфицирующих доз для куриных эмбрионов, или 10% суспензии овокультуры *R. sibirica* штамм Невцветаев. На 4, 6 и 8-е сутки после заражения производили гистоморфологическое исследование брюшины.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заражение штаммом *R. sibirica* характеризуется более тяжелым течением и приводит к гибели лабораторных животных в 100% случаев, тогда как заражение *R. astrakhani* — в 20%.

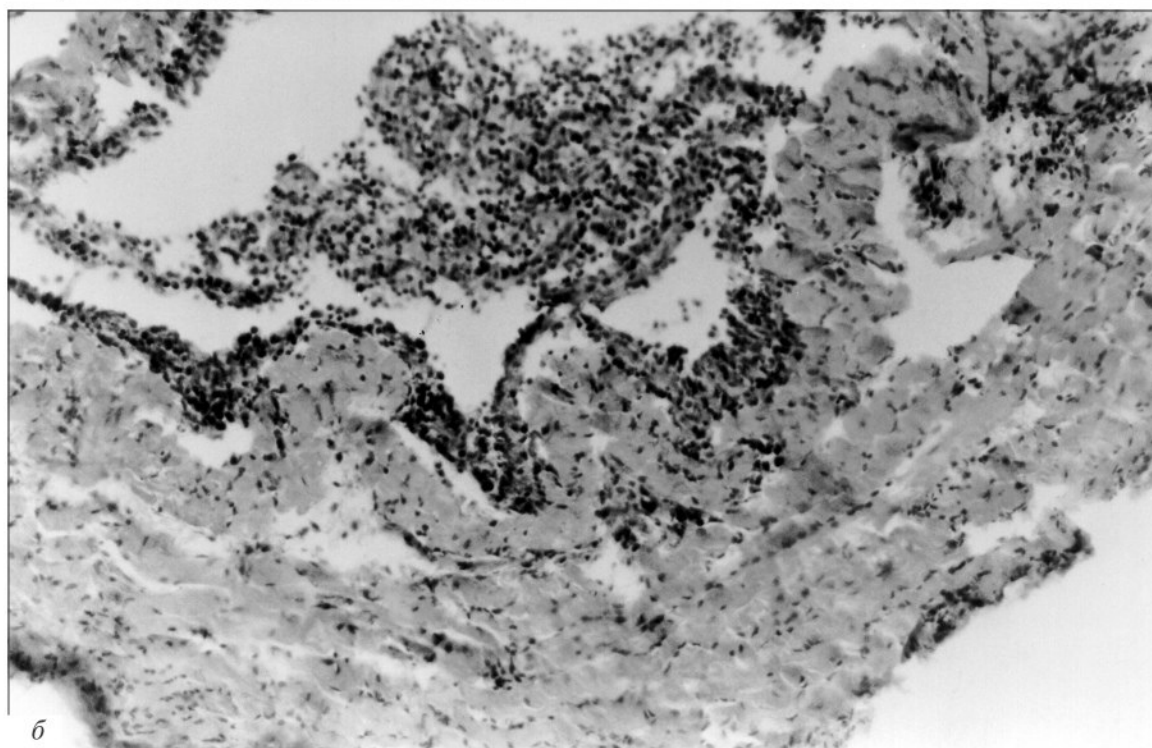
Начиная с 4-х суток после заражения у животных, инфицированных обоими штаммами, отмечены клинические признаки заболевания (тусклая взъерошенная шерсть, одышка, отказ от пищи). При заражении штаммом *R. astrakhani* брюшина на 4-е сутки представлена компактным слоем поперечнополосатых мышц, выстланных со стороны перитонеума тонким слоем мезотелиальных клеток. Внутри мышц определялись умеренно полнокровные сосуды и жировая клетчатка (рисунок, а).

При заражении *R. sibirica* брюшина в те же сроки представлена рыхло соединенными пучками мышц и участками клетчатки с полнокровными сосудами.

На 6-е сутки после заражения *R. astrakhani* общая картины резко меняется. В брюшине исчезает слой мезотелия, среди дистрофических пучков поперечнополосатых мышц появляются либо тонкие прослойки, либо крупные скопления воспаленных клеток (рисунок, б), главным образом крупных лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов, формирующих своеобразные микроабсцессы, т.е. определяется абсцедирующая форма миозита в составе брюшины, что является маркером первичного очага воспаления при внутрибрюшинном заражении. При заражении *R. sibirica* характер изменений в брюшине был сходным, однако активность патологического процесса была ниже — он распространялся по интерстицию и переходил в хроническую форму.

На 8-е сутки после заражения *R. astrakhani* в брюшине сохранялась картина выраженного миозита с расслоением на отдельные волокна и очаговым характером поражений. Изменения в брюшине при заражении *R. sibirica* практически аналогичны, но уже определялись участки регенерировавшего мезотелия.

Таким образом, сравнительное изучение гистоморфологических изменений при внутрибрюшинном заражении *R. astrakhani* и *R. sibirica* выявило их сходный характер. Обнаруживаются сосудистые изменения и нарастающие явления миозита с формированием микроабсцессов, что характерно для первичного очага воспаления при внутрибрюшинном пути заражения.



Гистологическая структура брюшины на 4-е (а) и 6-е (б) сутки заражения штаммом *R. astrakhani*. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 32$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лобан К.М. Важнейшие риккетсиозы человека (руководство для врачей). - Л., 1980.
2. Лысковцев М.М. Клещевой риккетсиоз. - М., 1963. - С. 276.
3. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. - СПб., 1993. - С. 214.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАМЕРИТА В КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РИККЕТСИОЗЕ

М.В.Нелюбов, М.Х.Турьянов, И.В.Тарасевич, А.П.Милованов, А.В.Караулов, А.П.Дрожжин, А.П.Петько, М.Т.Абидов, В.А.Макарова

НИИ морфологии человека РАМН; НИИ иммунопатологии РАЕН,  
Международная академия наук Евразии, Москва

В последние десятилетия в средиземноморских странах отмечен рост заболеваемости эндемичными риккетсиозами. За это время были описаны новые эндемичные острые лихорадки, сопровождающиеся сыпью и интоксикацией и вызываемые различными штаммами риккетсий из группы клещевых пятнистых лихорадок. Со времени описания в 1983 г. первых случаев астраханской пятнистой лихорадки (АПЛ) уровень заболеваемости ею вырос в 33 раза. Данные разных авторов свидетельствуют о несомненной общности патоморфологических изменений при риккетсиозах различных групп. Наиболее широко представлены патоморфологические исследования экспериментального сыпного тифа, в области же клещевых риккетсиозов таких работ мало, и еще меньше публикаций, посвященных изучению фагоцитарных реакций с учетом состояния иммунитета.

В рамках этиотропной терапии риккетсиозов назначаются антибиотики (доксациклин, рифампицин и др.). Сообщений об использовании иммуномодуляторов мало. В связи с этим нами проведено сравнительно-патологическое исследование макрофагальных реакций в условиях применения иммуномодулятора тамерита, обладающего противовоспалительными свойствами и способного изменять функциональную активность макрофагов, при экспериментальной АПЛ.

Гистоморфологические изменения ЦНС, головного мозга (ГМ) и сосудов при риккетсиозе, вызываемом *R. sibirica*, чаще описываются как идентичные таковым при сыпном тифе. Данные о состоянии сосудистой системы и ГМ при экспериментальном заражении *R. astrakhani* в доступной литературе отсутствуют. Целью настоящей работы явились изучение состояния ГМ и сосудистой системы при данной патологии, а также оценка воз-

можности коррекции этих изменений с помощью иммуномодулятора тамерита [1].

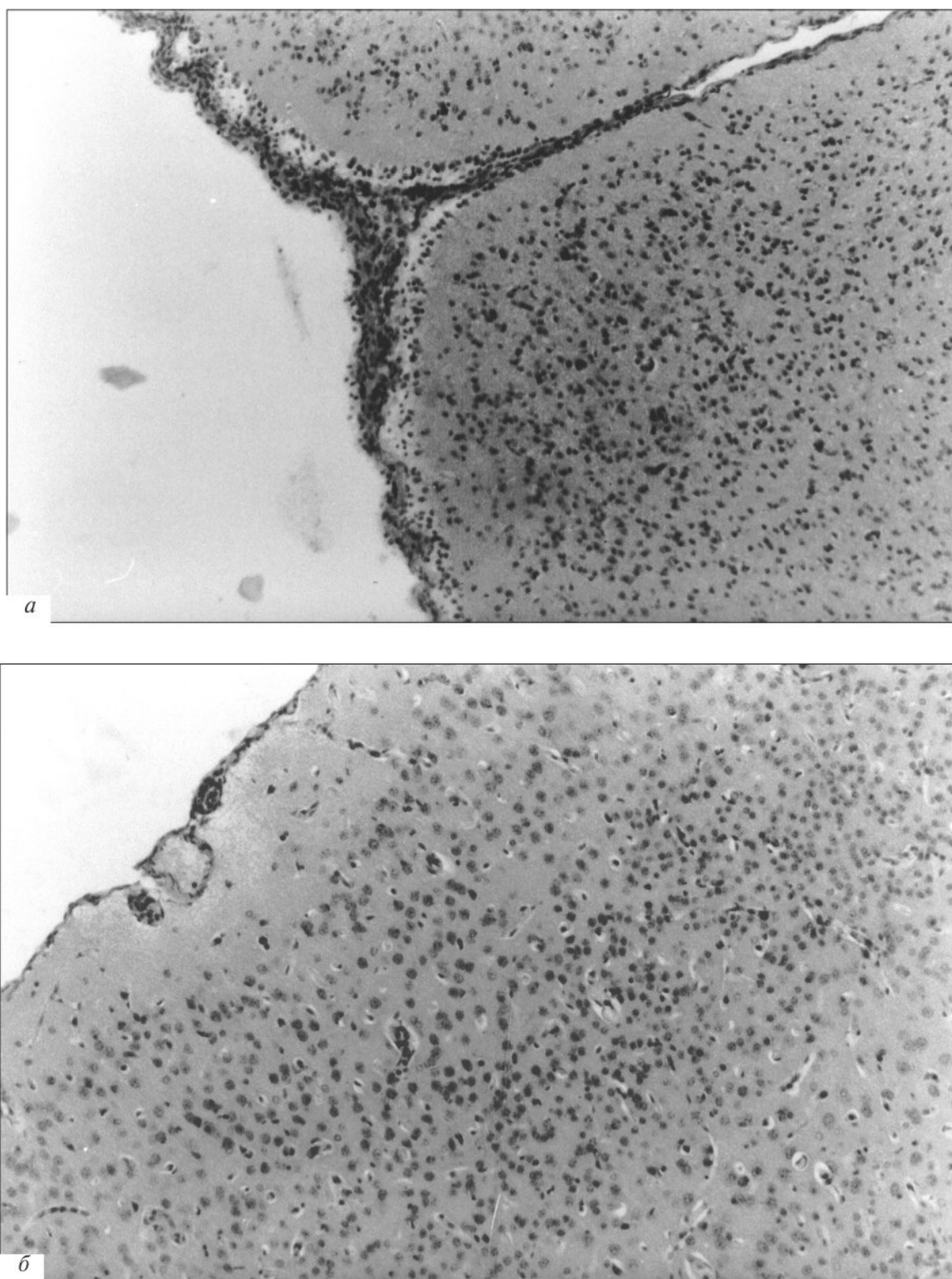
### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах использовано 60 белых нелинейных мышей массой 10-12 г, у которых воспроизводили перитонеальную форму риккетсиоза путем внутрибрюшинного введения 0.1 мл овокультуры *R. astrakhani*, содержащей  $10^5$  минимальных инфицирующих доз для куриных эмбрионов, или 10% суспензии овокультуры *R. sibirica* штамм Нецветаев.

Гистоморфологические исследования проводили на 4, 6 и 8-е сутки после заражения. Часть инфицированных животных получала тамерит ежедневно внутримышечно в дозе 8 мг/кг с 4-х суток после заражения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

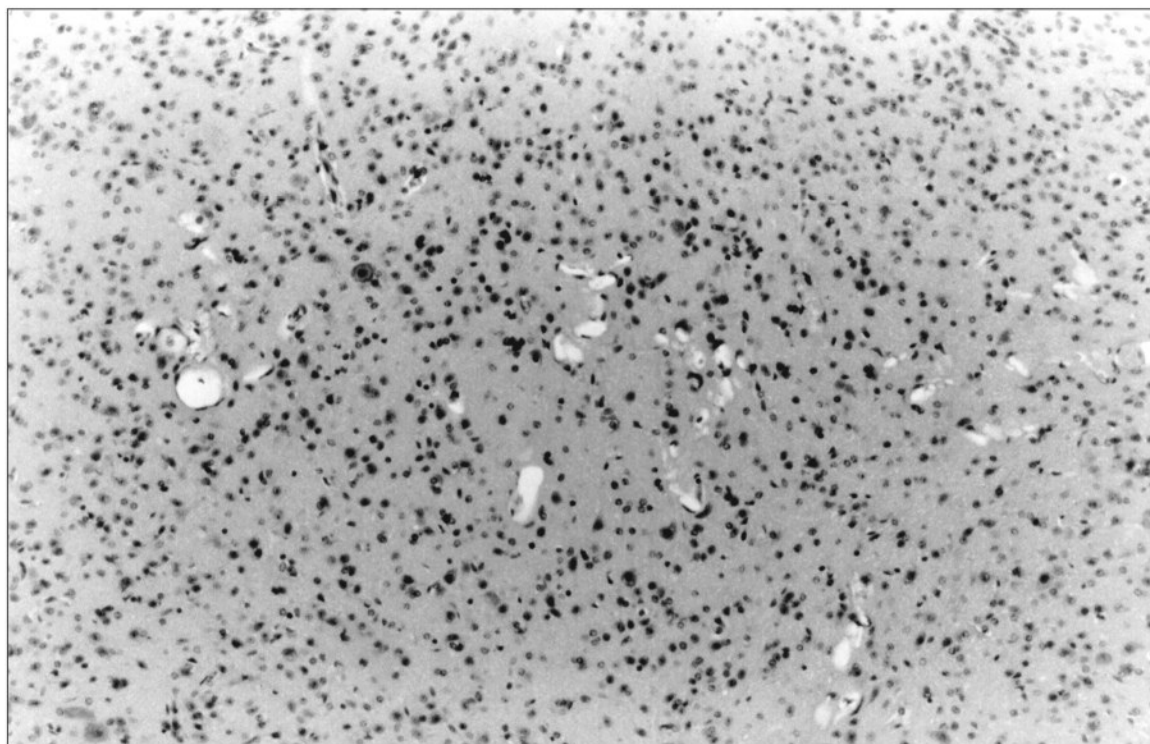
На 4-е сутки после заражения *R. astrakhani* в ГМ выявлены отек мягких мозговых оболочек (ММО), расширение капилляров, резкое экстазирование артериол с пролиферацией эндотелиоцитов (рис. 1, а, б). Заражение *R. sibirica* в те же сроки наряду с более тяжелыми проявлениями болезни характеризовалось и более выраженными изменениями в сосудах и структурах ГМ: отмечалась четкая дифференцировка слоев коры, стенки желудочков и мозжечка. Отмечены также гемодинамические нарушения микроциркуляторного русла, парез и переполнение эритроцитами со сладж-реакцией. Впервые обнаружено образование мелкокалиберных пустот вокруг редуцированных капилляров (рис. 2). Большинство нервных клеток, глиальных элементов и нервных волокон относительно со-



**Рис. 1.** Патоморфология мозга мышей на 4-е сутки после заражения *R. astrakhani*. Здесь и далее на рис. 2-4 окраска гематоксилином и эозином.

*а* — пролиферация фибробластов,  $\times 63$ ; *б* — эктазия сосуда в оболочке, расширение капилляров коры,  $\times 120$ .





**Рис. 2.** Патоморфология мозга мышей на 4-е сутки заражения *R. sibirica*,  $\times 32$ . Разнокалиберные полости в местах экстазии капилляров.

На 6-е сутки после заражения *R. astrakhani* отмечалось увеличение полнокровия микрососудов ММО и коры мозга со сладж-реакцией в их просветах. На поверхности утолщенных ММО наблюдались фиброзные наложения, в подлежащих слоях вещества мозга отмечены скопления мелких узелков и лимфонодулей (рис. 3, а, б). Заражение *R. sibirica* в те же сроки кроме вышеописанных изменений сосудов характеризовалось наличием лимфогистиоцитарных очаговых пролифератов под ММО, в которых обнаруживались первые сегментоядерные лейкоциты.

К 8-м суткам эксперимента в ГМ при обеих инфекциях отмечено уменьшение выраженности микроциркуляторных нарушений в микрососудах, однако наряду с этим прогрессировал периваскулярный отек, который в отдельных участках коры приводил к частичной редукции капиллярной сети и формированию в коре микрокист (рис. 4, а, б), отмечались также явления пролиферативного васкулита.

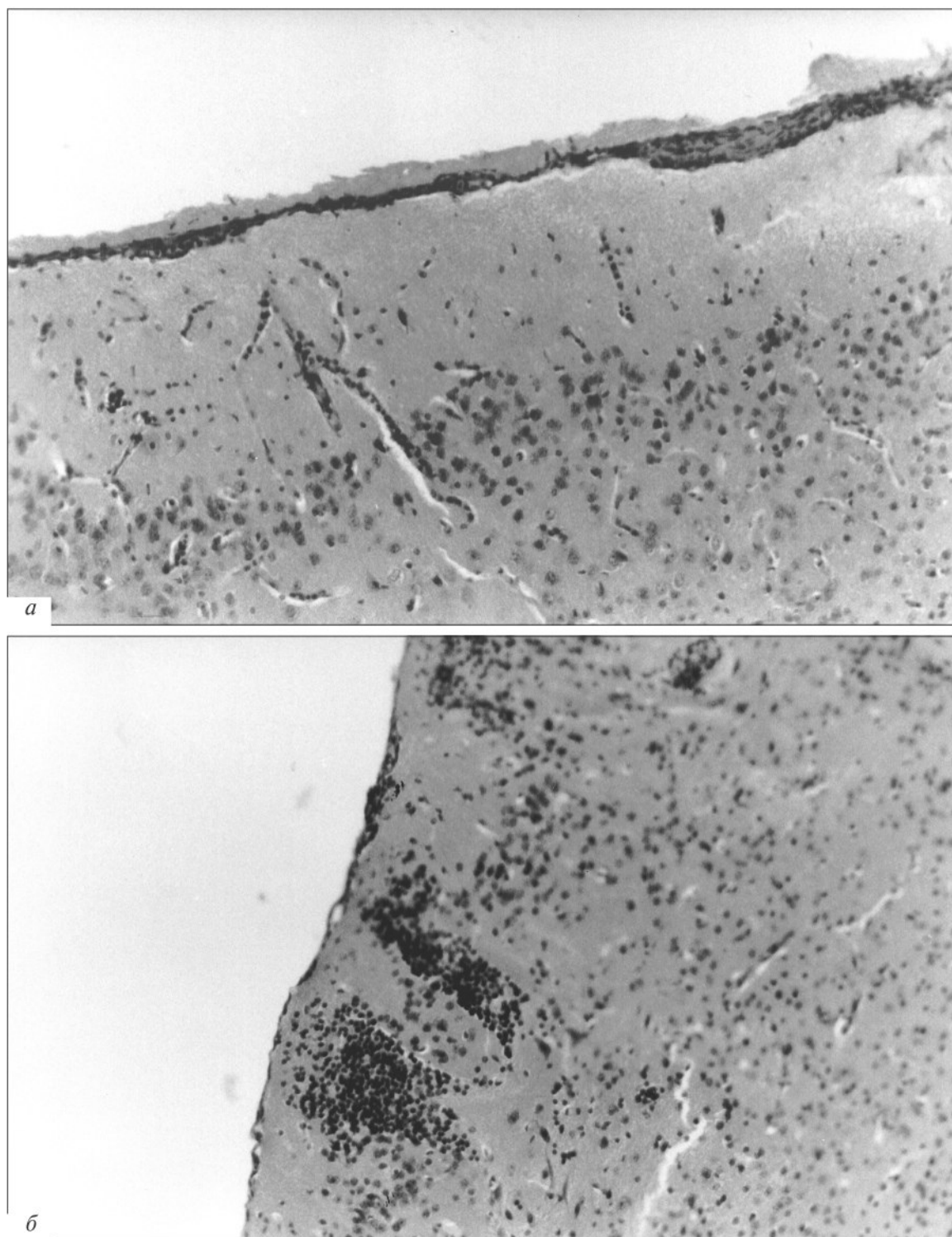
Таким образом, инфекции *R. astrakhani* и *R. sibirica* характеризуются сходной гистоморфологической картиной ГМ, однако заражение *R. sibirica* отличалось более тяжелым клиническим

течением и приводило к гибели животных в 100% случаев. В целом же картина микроциркуляторного русла ММО ГМ полностью соответствовала ангиопаралитической гиперемии капилляров и венул.

У мышей, получавших тамерит, основные признаки риккетсиозной инфекции сохранялись, однако их купирование происходило быстрее, чем у нелеченных животных.

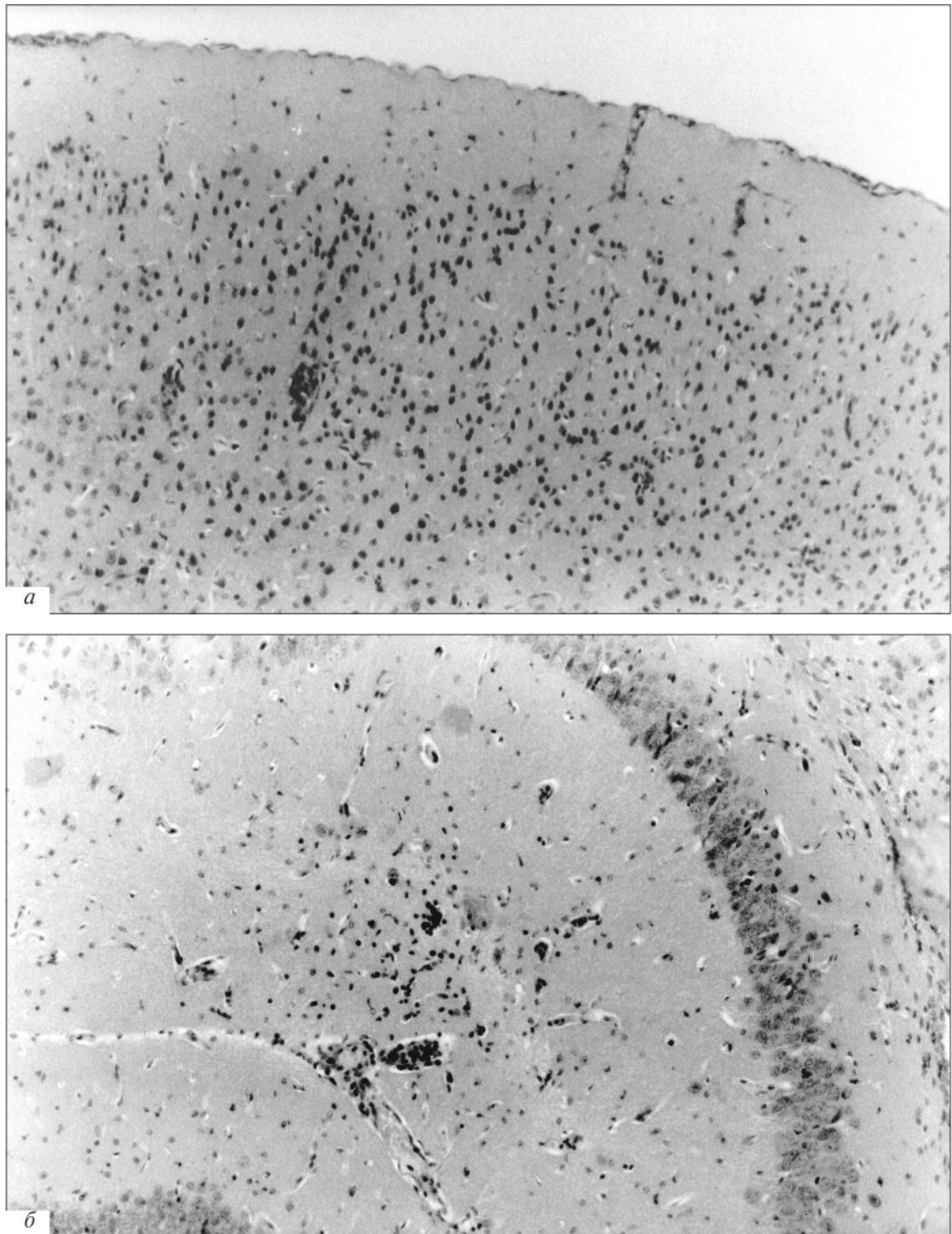
Гистоморфологические изменения были сходными с таковыми у нелеченных животных. На 4-е сутки после заражения (через 6 ч после первой инъекции тамерита) на фоне дилатации сосудов ММО отмечалось увеличение лимфоцитов под эпэндимой боковых желудочков. На 6-е сутки резко экстазированные капилляры, сладж-реакция и тромбообразование отсутствовали. На 8-е сутки наблюдалось увеличение количества лимфоцитов в субэпэндимальном пространстве, признаки эндовакулитов отсутствовали, однако сохранялся умеренно выраженный периваскулярный отек.

Таким образом, можно говорить о наличии положительного влияния тамерита на восстановление микроциркуляторного русла ММО и вещества ГМ. На фоне его применения отмечено сокращение продолжительности ангиопаретичес-



**Рис. 3.** Патоморфология мозга мышей на 6-е сутки заражения *R. sibirica*,  $\times 63$ . Разнокалиберные полости в местах эктазии капилляров.

*а* — наложения фибрина на утолщенных участках мягких мозговых оболочек, пролиферация эндотелиоцитов, периваскулярный отек мозговых капилляров; *б* — лимфоидные узелки в веществе мозга.



**Рис. 4.** Патоморфология мозга мышей на 8-е сутки после заражения *R. astrakhani*,  $\times 63$ .  
а — образование разнокалиберных микрокист в коре; б — пролиферативный эндовакулит в коре головного мозга.

кой фазы, уменьшение пролиферативной активности эндотелиоцитов, отсутствие эндovasкулитов, что дает основания рекомендовать препарат для лечения больных с риккетсиозной инфекцией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абидов М.Т.* Токсический синдром при инфекционном воспалении. Патогенез, обоснование методов коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - СПб., 1994.
2. *Лобан К.Н.* Важнейшие риккетсиозы человека (руководство для врачей). - Л., 1980.
3. *Лысковцев М.М.* Клещевой риккетсиоз. - М., 1963. - С. 276.
4. *Цинзерлинг А.В.* Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. - СПб., 1993. - С. 214.

