

Выводы

1. Одномоментное поступление сальмонеллезного эндотоксина в кровяное русло крыс вызывает изменения в системе микроциркуляции и компенсаторно-регуляторные сдвиги в системе межклеточных и межтканевых взаимоотношений слизистой оболочки тонкой кишки.

2. Повышение активности щелочной фосфатазы в пределах структурно-функциональной единицы (модуля) слизистой оболочки тонкой кишки под влиянием сальмонеллезного эндотоксина сопровождается усилением экзоцитоза энтероцитов, что может регулировать водный баланс субэпителиальной соединительной ткани.

3. Кратковременное нарушение структуры апикального полюса дифференцированных энтероцитов свидетельствует об изменении всасывательных процессов на поверхности эпителия под действием сальмонеллезного эндотоксина, введенного в кровоток.

ULTRASTRUCTURAL ANALYSIS OF CHANGES IN THE STRUCTURAL-FUNCTIONAL MODULUS OF MUCOUS MEMBRANE OF THE SMALL INTESTINE AS AFFECTED BY SALMONOLLOSIS TOXIN IN THE EXPERIMENT

S. A. Kramarev, V. K. Kovalchuk

Studies conducted on white mongrel rats have revealed that salmonellosis toxin entered once the blood channel induces changes in the system of intercellular and intertissue relations of mucous membrane of the small intestine which have been normalized mainly by the end of the first day of observation. Ultrastructural reaction of the apical pole of differentiated enterocytes indicates the disturbance of absorptive processes in epithelium in that period.

A. A. Bogomoletz Medical Institute,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSK, Kiev;
A. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Жидков И. Л., Смирнова Л. А., Абидов М. Т. и др. Внутриклеточные медиаторы при моделировании ДВС-синдрома введением эндотоксина // Всесоюз. 2-й съезд инфекционистов: Тез. докл. — Ташкент, 1985. — С. 49—50.
2. Синельникова М. П., Беликов Д. В. Патогенетическое значение ультраструктурных изменений эндотелия и макрофагов тонкой кишки при экспериментальной сальмонеллезной интоксикации и влияние на них индометацина // Там же. — С. 79—81.

Киев. мед. ин-т им. акад. А. А. Богомольца
М-ва здравоохранения УССР;
Киев. ин-т эпидемиологии
и инфекц. болезней им. акад. Л. В. Громашевского
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 05.06.87

УДК 612.015.3+541.182.5

Влияние энтерального адсорбента полифепана на систему гомеостаза при длительном применении

Н. А. Беляков, В. П. Леванова, Л. Ф. Шабанова, В. В. Сиротина,
Л. А. Смирнова, А. В. Соломенников, Т. А. Бойко, Э. Н. Гвоздева

Метод энтеросорбции используется в настоящее время в терапии больных с патологией желудочно-кишечного тракта инфекционной и неинфекционной природы, эндогенными токсикозами различной этиологии, при острых отравлениях и при других нарушениях [4, 10]. Метод, предложенный первоначально для лечения острых процессов, с успехом

стал применяться при хронической аутоиммунной патологии, хронических гепатитах и циррозах печени, атеросклерозе [1, 4]. Появление нового поколения адсорбентов, обладающих высокими адсорбционными свойствами, простота и доступность метода, его высокая эффективность способствуют дальнейшему расширению границ применения энтеросорбции. Вместе с тем многие вопросы о влиянии энтеросорбции на организм при продолжительном приеме сорбентов остаются не изученными. Прежде всего это касается случаев длительного использования препаратов, которые, как известно, способны адсорбировать в желудочно-кишечном тракте вещества различной природы, в том числе ферменты, витамины, электролиты и пр. [1, 3, 6]. В представленной работе была поставлена задача изучить влияние энтеросорбции на основные физиологические показатели, характеризующие общее состояние организма, биохимические и иммунологические параметры крови, микробный спектр кишечника, с целью определения возможности расширения показаний для использования энтеросорбции.

Таблица 1. Изменение биохимических показателей крови под влиянием полифепана

Показатель	Периоды обследования		
	До приема полифепана	Через сутки после приема полифепана	Через месяц после приема полифепана
Активность креатининкиназы, ед. акт./л	93,7±4,8	91,5±16,0	68,5±10*
Концентрация:			
холестерина, ммоль/л	4,58±0,19	3,87±0,15*	5,00±0,22
общих липидов, г/л	4,32±0,19	5,38±0,49*	8,20±0,37*
глюкозы, ммоль/л	5,43±0,11	4,62±0,17*	5,13±0,23

* Значения, статистически достоверно отличающиеся от исходных ($P < 0,05$).

Исследования проводили у восьми практически здоровых людей в возрасте 25—45 лет. В качестве энтеросорбента использован медицинский препарат природного происхождения полифепан [5], созданный во ВНИИ гидролиза Минмедбиопрома [9]. Полифепан представляет собой продукт переработки технического лигнина, выпускается в виде гидрофильных гранул темного цвета, образующих с водой взвесь. Препарат не имеет вкуса и запаха и у большинства людей не вызывает отрицательных реакций при приеме внутрь. Полифепан (1 г/кг) применяли в перерыве между едой в течение 10 сут. Обследование проводили за сутки до начала приема препарата, через сутки после прекращения приема и далее через месяц. Одним из основных условий исследования было сохранение постоянного режима питания и трудовой деятельности в течение всего периода наблюдения.

Оценивали субъективные ощущения и следующие объективные показатели: артериальное давление, пульс и частоту дыхания после дозированной физической нагрузки, СОЭ, лейкоцитарную формулу крови, число тромбоцитов и лейкоцитов, содержание в крови белка, олигопептидов, глюкозы, мочевины, креатинина, холестерина, α -холестерина, общих липидов, триглицеридов, активность ферментов (щелочной фосфатазы, креатининкиназы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамат-транспептидазы, α -гидроксibuтиратдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы), состояние клеточного и гуморального иммунитета и бактериологическое состояние микрофлоры кишечника. Лабораторные исследования проведены по общепринятым методикам, биохимические — выполнены на анализаторе FP-901 (фирма «Лабсистем», Финляндия), иммунологические — по стандартным тестам, микробиологические — количественным методом согласно рекомендациям МЗ РСФСР [7].

После приема полифепана в течение первых-вторых суток все обследованные испытывали чувство дискомфорта, заключавшееся в ощу-

щении тяжести обследованных, чем полифепан. Прошло отметить, что ванным углем энтеросорбента

Таблица 2. Изменение показателей крови под влиянием полифепана

Показатель	До приема полифепана	Через сутки после приема полифепана	Через месяц после приема полифепана
Число форменных элементов крови, $\times 10^9$ /л:			
лейкоцитов	10,5±1,2	10,2±1,1	10,1±1,0
лимфоцитов:			
Т-клеток	7,2±0,8	7,1±0,7	7,0±0,6
Т-хелперов	2,1±0,3	2,0±0,2	2,0±0,2
Т-супрессоров	1,2±0,2	1,1±0,1	1,1±0,1
В-клеток	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1
О-клеток	0,2±0,0	0,2±0,0	0,2±0,0
Содержание иммуноглобулинов, мкмоль/л:			
А	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1
М	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
G	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
Всего	1,6±0,2	1,6±0,2	1,6±0,2

* Значения статистически достоверно отличающиеся от исходных ($P < 0,05$).

В ответ на введение лекарственных препаратов было одинаково. Обследованные в течение наблюдения, одним из которых прием энтеросорбции, раторные показатели в пределах нормы. Статистически достоверно различия концентрации в крови содержимого активности крови в течение времени наблюдения проведенные исследования показали, что снижение холестерина в крови энтеросорбцией этого крупномолекулярного вещества к снижению варения — аминопептидазы — активности наблюдения обеспокоенности, поскольку непосредственно воров не происходило.

Изучение влияния приема полифепана на диализные показатели в диализе, доступные границы, определенные в прослежена тенденция за счет Т-хелперов.

щении тяжести в животе и утомляемости к концу дня. У половины обследованных отмечали в этот период задержку стула. В последующем полифепан не вызывал неприятных ощущений, и чувство дискомфорта прошло у всех за исключением одного человека. Необходимо отметить, что в аналогичных исследованиях, проведенных с активированным углем [2], у части добровольцев наблюдались сходные ощущения и некоторые из них по различным причинам прекращали прием энтеросорбента.

Таблица 2. Изменение показателей системы клеточного и гуморального иммунитета под влиянием полифепана

Показатель	Период обследования		
	До приема полифепана	Через сутки после приема полифепана	Через месяц после приема полифепана
Число форменных элементов крови, $\times 10^9/\text{л}$:			
лейкоцитов	$6,3 \pm 0,29$	$5,8 \pm 0,42$	$6,3 \pm 0,29$
лимфоцитов:			
Т-клеток	$1,81 \pm 0,07$	$1,55 \pm 0,16$	$1,40 \pm 0,14$
Т-хелперов	$1,144 \pm 0,040$	$0,922 \pm 0,161$	$0,698 \pm 0,110^*$
Т-супрессоров	$0,348 \pm 0,043$	$0,267 \pm 0,052$	$0,336 \pm 0,041$
В-клеток	$0,178 \pm 0,031$	$0,266 \pm 0,054$	$0,253 \pm 0,025^*$
О-клеток	$0,528 \pm 0,078$	$0,622 \pm 0,139$	$0,869 \pm 0,106^*$
Содержание иммуноглобулинов, мкмоль/л:			
А	$11,38 \pm 0,59$	$11,91 \pm 0,59$	$11,08 \pm 0,39$
М	$0,96 \pm 0,03$	$1,06 \pm 0,01^*$	$1,07 \pm 0,08$
Г	$73,50 \pm 0,54$	$70,31 \pm 0,08^*$	$61,85 \pm 2,18^*$
Всего	$85,84 \pm 1,16$	$83,28 \pm 0,68$	$74,00 \pm 2,64^*$

* Значения статистически достоверно отличающиеся от исходных ($P < 0,05$).

В ответ на физическую нагрузку реакция со стороны физиологических показателей (артериальное давление, пульс, частота дыхания) была одинакова до, во время и после приема препарата. Масса тела обследуемых оставалась без изменений в течение всего периода наблюдения, однако полифепан снижал аппетит и перед фиксированным временем приема пищи чувства голода пациенты не ощущали. Лабораторные показатели практически не изменялись и не выходили за пределы нормальных. Из всех биохимических показателей крови статистически достоверно уменьшалась (с $80,0 \pm 1,8$ до $62,2 \text{ г/л} \pm 1,5 \text{ г/л}$) концентрация белка (у пяти человек), сахара и холестерина, увеличилось содержание общих липидов у всех обследуемых. Снижалась активность креатининкиназы. Те показатели, которые изменялись во время наблюдения, приведены в табл. 1. Как показали дополнительные проведенные стендовые исследования на многокомпонентных растворах, снижение холестерина может быть обусловлено непосредственной сорбцией этого вещества на полифепане. Энтеросорбент не связывает крупномолекулярные белки, но адсорбирует пептиды, что может привести к снижению всасывания в кишечнике конечных продуктов пищеварения — аминокислот и низкомолекулярных пептидов [8]. Изменения активности креатининкиназы и концентрации глюкозы на этапах наблюдения обусловлены, по-видимому, вторичными эффектами, поскольку непосредственной сорбции этих веществ из модельных растворов не происходит.

Изучение иммунного статуса показало, что сразу же по окончании приема полифепана и через месяц все исследуемые показатели находились в диапазоне физиологических колебаний и не выходили за допустимые границы нормы. Тем не менее были зафиксированы вполне определенные тенденции и закономерности. Через сутки после приема прослежена тенденция к снижению абсолютного числа Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и Т-супрессоров, увеличению В-лимфоцитов и ну-

левых клеток. Спустя месяц, изменения В-лимфоцитов, нулевых клеток и Т-хелперов были статистически значимыми (табл. 2). Содержание сывороточных иммуноглобулинов также соответствовало физиологическим значениям. Наиболее выраженные изменения выявлены через месяц, когда иммуноглобулины класса G и общее число этих фракций в крови было достоверно снижено, но находилось в пределах нормы.

При бактериологическом исследовании кишечной микрофлоры в исходном состоянии не обнаружено патогенных представителей семейства энтеробактерий. Состав микрофлоры в расчете на 1 г фекалий представлен в табл. 3. Число бифидобактерий колебалось незначительно (от $6,6 \cdot 10^8$ до $2,1 \cdot 10^9$) и находилось в пределах нормы. Среднее число кишечной палочки у пяти обследованных было снижено, у одного превышало норму, в одном случае соответствовало обычному. Лактозонегативные энтеробактерии, обнаруженные у двух обследованных, относились к родам *Haefia* и *Proteus*, и их число не превышало обычных значений. Гемолизующая кишечная палочка выявлена у одного человека, кокковые формы — у пяти, дрожжеподобные грибы рода *Candida* не обнаружены.

Таблица 3. Изменение микрофлоры кишечника под влиянием полифепана

Представитель микрофлоры	Период обследования		
	До приема полифепана	Через сутки после приема полифепана	Через месяц после приема полифепана
Кишечная палочка (общее число), $\times 10^7$	$5,29 \pm 4,55^*$ (7/6)	$8,18 \pm 5,55$ (6/6)	$14,42 \pm 11,9^*$ (6/5)
Кишечная палочка со слабо-выраженными ферментативными свойствами	$1,47 \cdot 10^4$ (7/1)	—	—
Лактозонегативные энтеробактерии:			
гафния	$1,0 \cdot 10^3$ (7/1)	—	—
фекальный щелочеобразователь	—	$1 \cdot 10^6$ (6/1)	—
Гемолизующая кишечная палочка	$1 \cdot 10^3$ (7/1)	—	—
Протей	$2 \cdot 10^2$ (7/1)	—	—
Кокковые формы в общей сумме микробов, $\times 10^4$	$1,96 \pm 1$ (7/5)	1000 ± 200 (6/2)	4100 ± 200 (6/3)
Гемолизующий стафилококк, % всех кокковых форм	—	—	100 (6/1)
Бифидобактерии, $\times 10^9$	$1,22 \pm 0,18$ (7/7)	$1,50 \pm 0,23$ (6/6)	$6,63 \pm 0,08$ (6/6)
Дрожжеподобные грибы рода кандида	—	—	—

Примечание. В скобках в числителе — общее число проб, в знаменателе — число положительных проб; * в расчет не взяты значения, отличающиеся от средних более чем на два порядка.

При повторном обследовании через сутки после прекращения приема препарата видовой состав кишечной микрофлоры существенно не изменился. Число бифидобактерий либо оставалось на исходном уровне, либо незначительно увеличивалось ($8,8 \cdot 10^8$ — $2,5 \cdot 10^9$). Содержание кишечной палочки существенно увеличивалось по сравнению с исходным в четырех из шести проб, у двух обследованных — уменьшилось, причем у одного из них увеличилось число лактозоотрицательных бактерий, что может свидетельствовать о возникновении дисбактериальной реакции у этого человека. Необходимо отметить, что подобные явления исчезали и не обнаруживались при повторном обследовании.

Спустя месяц после отмены препарата качественный состав микрофлоры фекалий не изменился. Количественное содержание кишечной

палочки и бифидобактерий. В одном — отмечено (менее 1 млн) бактерий. В остальных — на фоне у

Таким образом, на видовой и количественный состав микрофлоры (прием препарата сапрофитных форм в тех случаях, когда можно рассматривать о нарушении бактериальной

Анализ приема полифепана по показателям роста и возможности увеличения содержания в результате усиления сываия. Подсчитывая поступлением в организм учитываемого периода замечание относительно общих липидов, теросорбции от среды, что со биохимических также влечет э В связи с этим гированный приращением его

Таким образом, существует существенная разница в микрофлоральной среде микробических и происходят по окончании приема нормы.

EFFECT OF ENT ON THE HOMEO

N. A. Belyakov, V. L. A. Smirnova, A.

Polyphapan, a medicinal preparation consisting of eight practically identical chemical, immunological and biological indices the first-second day of treatment. Only in five people changes were with cytes, zero cells. The greatest change in the composition of the exception of one norm is observed.

палочки и бифидобактерий было в пределах нормы у пяти человек, у одного — отмечено резкое снижение содержания в 1 г фекалий *E. coli* (менее 1 млн) при нормальном качественном составе и числе бифидобактерий. В одном случае отмечено появление гемолизирующих кокков на фоне увеличения общего числа сапрофитных кокковых форм.

Таким образом, энтеросорбция не оказывает существенного влияния на видовой состав кишечной флоры здоровых людей, а также на количественный состав анаэробной части микрофлоры (бифидобактерий). Прием препарата способствует значительному увеличению содержания сапрофитной микробной флоры: кишечной палочки и кокковых форм в тех случаях, когда в исходном состоянии оно ниже нормы, что можно рассматривать как позитивный факт. Лишь в единичных случаях отмечалось появление гемолизирующих кокков, свидетельствующее о нарушении нормального биоциноза кишечника и развитии дисбактериальной реакции.

Анализ полученных результатов указывает на то, что во время приема полифепана не происходит резких изменений биохимических показателей крови. Снижение холестерина в крови свидетельствует о возможности применения этого препарата при гиперхолестеринемии. Увеличение содержания общих липидов может расцениваться как результат усиливающегося липолиза в организме или возросшего всасывания. Подобный эффект может обуславливаться недостаточным поступлением холестерина. По-видимому, при приеме препарата необходимо учитывать реакции организма на протяжении достаточно длительного периода после прекращения его приема. Прежде всего это замечание относится к динамике изменений содержания холестерина, общих липидов, а также иммунологических показателей. На фоне энтеросорбции организм адаптируется к новым условиям энтеральной среды, что сопровождается комплексом субъективных ощущений и биохимических изменений. Вероятно, прекращение приема препарата также влечет за собой определенную перестройку системы гомеостаза. В связи с этим более оправдано постепенное начало приема и пролонгированный прием со снижением дозы препарата и последующим прекращением его приема, чего в данном случае не проводили.

Таким образом, продолжительное применение полифепана не вызывает существенных нарушений гомеостаза. Вместе с тем энтеросорбция сопровождается адаптацией организма к новым условиям энтеральной среды в результате изменения кишечной микрофлоры, биохимических и иммунологических показателей крови. Эти изменения происходят по этапам, регистрируются в течение месяца после прекращения приема препарата и не выходят за рамки физиологической нормы.

EFFECT OF ENTERAL POLYPHEPAN ADSORBENT APPLIED FOR A LONG TIME ON THE HOMEOSTASIS SYSTEM

N. A. Belyakov, V. P. Levanova, L. F. Shabalova, V. V. Sirotna,
L. A. Smirnova, A. V. Solomennikov, T. A. Boiko, E. N. Gvozdeva

Polyphapan, a medical drug of natural origin, having adsorption properties was taken by eight practically healthy people (1 g/kg) for ten days. A complex of laboratory, biochemical, immunological and microbiological indices was estimated. Taking of the drug for the first-second days induced a feeling of discomfort which later passed. Out of biochemical indices the concentration of cholesterol, plasma protein decreased most pronouncedly (in five people), concentration of total plasma lipids increasing. All the observed changes were within limits of norm. Within physiological values the number of B-lymphocytes, zero cells increased while the number of T-helpers, immunoglobulins decreased. The greatest changes were registered a month after cancellation of the drug. With the exception of one case the number of saprophytic microflora forms if being decreased in norm is observed to increase, that is estimated as positive dynamics. A conclusion is ma-