

УДК 616-002.2-084-085.37-092.9

А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко

Харьковский национальный медицинский университет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТРИЯ НУКЛЕИНАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В работе установлено, что применение натрия нуклеината при вторично хроническом воспалении приводит к уменьшению инфильтрации воспаленной ткани гранулоцитами в течение всего периода исследования. Инфильтрация моноцитами и лимфоцитами в более ранние сроки усиливается, а в более поздние сроки снижается, что свидетельствует об уменьшении хронизации воспаления. Изменения клеточного состава очага воспаления на его периферии под влиянием натрия нуклеината соответствуют таковым в центре, однако менее выражены. При воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса в ранние сроки происходит большее вымывание клеток из костного мозга в кровь, более выраженная, а в более поздние сроки менее выраженная активация гемопоэза. Лейкоцитарная реакция периферической крови в более ранние сроки выражена больше, а в более поздние – меньше. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови, по данным активности маркерных ферментов, меньше. Активность моноцитов и лимфоцитов в более ранние сроки воспаления выше, а в более поздние – ниже. Полученные результаты указывают на возможность и целесообразность использования натрия нуклеината для профилактики хронического воспаления.

Ключевые слова: *вторичное хроническое воспаление, периферическая кровь, натрий нуклеинат.*

Воспаление лежит в основе большинства существующих болезней человека и является наиболее распространенной формой патологии, основным типическим патологическим процессом. Более того, медицинская и социальная значимость воспалительных заболеваний с каждым годом возрастает во всем мире. Увеличивается частота острых воспалительных заболеваний, они чаще приобретают хроническое течение, возрастает количество первично хронически воспалительных заболеваний [1–6]. Это, очевидно, связано с ухудшением экологической ситуации и изменениями общей и иммунологической реактивности вследствие неблагоприятного влияния факторов внешней среды [3, 4, 7, 8].

В то время как острое воспаление является, прежде всего, важнейшей защитно-приспособительной реакцией, в форме патологии, хроническое воспаление отличается утратой защитно-приспособительного значения и превращением в самостоятельный патогенный фактор. В связи с этим лечение хронического воспаления чрезвычайно затруднено [9–11].

© А.Н. Шевченко, Л.И. Коваленко, 2014

Важнейшим направлением в исследованиях по воспалению является выяснение механизмов хронизации процесса и разработка принципов и методов предупреждения и лечения хронического воспаления.

Как известно, хронизация воспаления прежде всего связана с недостаточностью системы крови, развивающейся при персистенции флоггена [4]. Отсюда вытекает принципиальная возможность профилактики и лечения хронического воспаления путем стимуляции гемопоэза, увеличения продукции функционально активных лейкоцитов. Показан положительный эффект в этом отношении рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (нейпогена) [12]. Актуальным остается патогенетическое обоснование возможности использования других, более доступных, с более умеренным и физиологическим действием, гемостимуляторов для профилактики хронического воспаления.

Одним из перспективных средств может быть натрий нуклеинат. Он относится к им-

муностимуляторам и обладает широким спектром биологической активности, в том числе стимулирует деятельность костного мозга, активизирует лейкопоэз, вызывает лейкоцитарную реакцию. Применяется в комплексной терапии при болезнях, сопровождающихся развитием иммунодефицита, в том числе при лейкопениях и агранулоцитозе. Имеются данные об эффективности препарата в комплексной терапии некоторых хронических воспалительных заболеваний [4, 13, 14]. В то же время возможность применения натрия нуклеината для профилактики хронических воспалений не изучалась.

Материал и методы. Опыты поставлены на 132 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Вторично хроническое воспаление вызывали подкожным введением в область бедра 10 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида [15]. Натрия нуклеинат вводили под кожу спины в дозе 12 мг в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно в течение всего эксперимента; дозу препарата для крыс, определяемую по константе биологической активности, рассчитывали по формуле Рыболовлева [16–18]. Контролем для естественного течения воспаления служили интактные крысы, для воспаления на фоне применения натрия нуклеината – крысы, которым вводили препарат без последующего вызывания воспаления. Животных забивали декапитацией под наркозом на 6-й час, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 28-е сутки воспаления. В динамике воспаления, начиная с 6-го часа и по 28-е сутки, изучали морфологические характеристики очага воспаления на фоне введения натрия нуклеината.

Лейкоцитарную реакцию крови изучали на основании определения общего количества лейкоцитов (ОКЛ) в крови и лейкоцитарной формулы (с последующим перерасчетом на абсолютное количество клеток на основании ОКЛ) стандартными методами [19].

О функциональном состоянии лейкоцитов крови судили на основании активности их маркерных ферментов в клетках. Маркерами функциональной активности нейтрофилов были миелопероксидаза (МПО) /К.Ф. 11.1.7/ и кислая фосфатаза (КФ) /К.Ф. 3.1.3.2/, моноцитов – α -нафтилацетат-эстераза (α -НАЭ), лимфоцитов – КФ и α -НАЭ, которые опреде-

ляли цитохимически по методам Грехема-Кнолля, Леффлера и Берстона [20].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При изучении клеточного состава очага воспаления на фоне действия натрия нуклеината установлено, что по сравнению с естественным течением вторично хронического воспаления количество нейтрофилов имеет тенденцию к снижению практически во все сроки исследования (на 6-й час – 21-е сутки). Кроме того, достоверное превышение контроля при этом намного кратковременнее: только в течение первых суток (против третьих суток). Эти данные свидетельствуют о меньшей выраженности нейтрофильной инфильтрации, то есть о противовоспалительном эффекте натрия нуклеината.

Содержание эозинофилов имеет тенденцию к снижению практически во все сроки исследования – с 1-х по 28-е сутки, особенно на 2-е и 10-е. Достоверное его увеличение относительно контроля намного кратковременнее: наблюдается только на 1-е – 2-е и 10-е – 14-е сутки (против 1-х – 3-х и 7-х – 21-х суток). Соответственно отмечается меньшая выраженность эозинофильной инфильтрации, что тоже свидетельствует о противовоспалительном эффекте натрия нуклеината.

Количество моноцитов несколько больше на 2-е – 3-и и 7-е – 14-е сутки и меньше на 21-е – 28-е. Иными словами, происходит некоторое усиление моноцитарной инфильтрации в более острый период вторичного хронического воспаления, когда моноциты преимущественно выполняют функцию завершения острого воспаления, и ослабление в период более выраженной хронизации процесса, когда моноциты преимущественно играют роль факторов хронического воспаления. Это в совокупности с другими данными может свидетельствовать в пользу противовоспалительного действия натрия нуклеината.

Число лимфоцитов несколько больше на 2-е – 3-и и 7-е – 14-е сутки и меньше на 21-е – 28-е. То есть наблюдается некоторое усиление лимфоцитарной реакции в более острый период воспаления, когда лимфоциты выполняют функцию предупреждения хронизации воспаления, и ослабление – в период более

выраженной хронизации процесса, когда лимфоциты выступают преимущественно как факторы хронического воспаления. Эти данные в комплексе с другими данными могут свидетельствовать в пользу противовоспалительного действия натрия нуклеината.

Плазматизация лимфоцитов выражена несколько меньше, что соответствует снижению хронизации воспаления при применении натрия нуклеината.

Количество макрофагов достоверно повышается относительно контроля несколько раньше: на 2-е сутки вместо 3-х. Также на 2-е сутки оно достоверно больше (в 2,75 раза, $p < 0,05$), на 3-и – 14-е сутки несколько больше, а на 21-е – 28-е сутки несколько меньше. Соответственно в более ранние сроки воспаления накопление макрофагов больше, чем при естественном течении процесса, а в более поздние – меньше, что свидетельствует о снижении хронизации воспаления и, следовательно, о положительном эффекте натрия нуклеината.

Количество гистиоцитов несколько больше во все сроки исследования. Первое значительное накопление гистиоцитов наблюдается раньше: на 2-е сутки против 3-х. Большее количество гистиоцитов в ранние сроки соответствует более выраженной макрофагальной реакции в целом в этот период. В то же время большее содержание гистиоцитов в поздние сроки, по-видимому, является следствием уменьшения превращения их в типичные макрофаги. Эти данные свидетельствуют о снижении хронизации воспаления и, соответственно, о положительном эффекте натрия нуклеината.

Содержание тканевых базофилов несколько больше по 14-е сутки и меньше на 21-е – 28-е сутки. Кроме того, достоверное повышение числа тканевых базофилов относительно контроля наблюдается раньше: на 3-и сутки вместо 5-х. Поскольку реакция тканевых базофилов взаимосвязана с реакцией всей соединительной ткани, полученные данные свидетельствуют о более выраженных репаративных явлениях в острый период воспаления и снижении развития соединительной ткани в период выраженной хронизации процесса, то есть в целом об уменьшении хронизации воспаления при применении натрия нуклеината.

Число фибробластов имеет тенденцию к превышению, особенно в ранние сроки (на 1-е – 5-е сутки), что свидетельствует о большей интенсивности репаративных явлений в острый период воспаления, то есть о снижении хронизации воспаления и, соответственно, о положительном эффекте натрия нуклеината.

Изменения клеточного состава очага воспаления на его периферии под влиянием натрия нуклеината соответствуют таковым в центре, однако они менее выражены. Причем, это не зависит от исходного количества тех или иных клеток (от того, что на периферии по сравнению с центром очага меньше гранулоцитов и больше остальных клеток) и показывает, что эффект натрия нуклеината касается различных клеточных элементов и воспалительных явлений.

Исследованиями костномозгового кровотока установлено, что при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса общее количество кариоцитов (ОКК) имеет тенденцию к превышению на 6-й час – 2-е сутки и достоверно ниже на 7-е, 21-е и 28-е сутки (соответственно в 1,2 раза, $p < 0,05$; 1,5 раза, $p < 0,001$ и 1,17 раза, $p < 0,01$). Таким образом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса ОКК в ранние сроки несколько выше, а в более поздние сроки достоверно ниже. Кроме того, в то время как при естественном течении воспаления ОКК достоверно увеличивается по сравнению с исходным на протяжении всего исследования (до 28-х суток), при воспалении на фоне применения натрия нуклеината – только до 14-х суток.

Количество бластных клеток имеет тенденцию к превышению на 6-й час – 1-е сутки, достоверно больше на 5-е и 14-е сутки и меньше на 3-и, 7-е и 21-е. Такие отличия связаны с тем, что происходит сдвиг 2-го пика повышения числа бластных клеток с 7-х на 5-е сутки, что отражает более выраженную активацию гемопоэза, в частности гиперплазию костного мозга. В целом же содержание бластных клеток в ранние сроки воспаления выше, а в более поздние ниже, чем при естественном течении воспаления. Кроме того, в то время как при естественном течении воспаления достоверные отличия количества бластных клеток от исходного наблюдаются до

конца исследования (28-х суток), при воспалении на фоне применения натрия нуклеината – только по 5-е сутки.

Количество зрелых нейтрофилов выше на 6-й час – 1-е сутки и ниже в остальные сроки, достоверно на 2-е, 5-е и 10-е – 28-е сутки. Судя по разнице в ОКК и бластных клетках, превышение количества зрелых нейтрофилов на 6-й час – 1-е сутки объясняется более интенсивным гемопоэзом, отставание на 2-е и 5-е сутки – более интенсивным выходом клеток из костного мозга в кровь, отставание на 10-е – 28-е сутки – менее интенсивным гемопоэзом в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации.

Количество незрелых нейтрофилов имеет тенденцию к превышению на 6-й час и 3-и сутки и достоверно ниже на 2-е и 7-е – 28-е сутки. Как и применительно к зрелым нейтрофилам, отставание в количестве клеток на 2-е сутки свидетельствует о более интенсивном их выходе из костного мозга в кровь, а отставание с 7-х по 28-е сутки – о менее интенсивном гемопоэзе в период хронизации воспаления в связи с уменьшением хронизации. Происходит также сдвиг второго пика повышения количества незрелых нейтрофилов с 7-х на 3-и сутки, что, как и в отношении бластных клеток, отражает более интенсивную активацию гемопоэза и более раннее развитие гиперплазии костного мозга.

Содержание эозинофилов достоверно меньше на 6-й час и 21-е – 28-е сутки и больше на 7-е сутки. Это свидетельствует о большем выходе эозинофилов в кровь на 6-й час, большей активации гемопоэза на 7-е сутки и менее интенсивном гемопоэзе, чем при естественном течении воспаления, на 21-е – 28-е сутки, то есть в период хронизации воспаления в связи с меньшей его хронизацией.

Содержание моноцитов достоверно больше на 6-й час, 2-е, 5-е – 7-е и 14-е сутки и меньше на 3-и, 10-е и 21-е – 28-е сутки. Такие отличия объясняются тем, что происходит сдвиг первого пика повышения количества моноцитов с 3-х суток на 6-й час – 2-е сутки, второго пика – с 10-х на 7-е сутки, а третий пик, наблюдающийся при естественном воспалении на 21-е сутки, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината не выражен или, можно предполагать, слабо выражен на 14-е сутки. Таким образом, при воспалении на фоне

применения натрия нуклеината по сравнению с естественным его течением активация моноцитопоэза в ранние сроки выражена больше, а в более поздние – меньше. Последнее связано с уменьшением хронизации воспаления.

Содержание лимфоцитов достоверно выше на 2-е – 5-е и 10-е – 14-е сутки и ниже на 7-е и 21-е – 28-е сутки, то есть отличается почти во все сроки исследования: практически больше на протяжении первых 14 суток воспаления и меньше в более поздние сроки, соответствующие периоду хронизации процесса. Эти данные показывают, что активация лимфопоэза в этом случае в основном больше, чем при естественном течении воспаления, а в период хронизации процесса меньше, что свидетельствует об уменьшении хронизации.

Содержание эритроидных клеток достоверно меньше на 6-й час и 3-и – 5-е сутки, и больше – на 2-е и 10-е – 28-е сутки. Происходит сдвиг максимума с 3-х на 2-е сутки. Эти данные свидетельствуют о большем вымывании костномозговых клеток на 6-й час и о большей активации гемопоэза по сравнению с естественным течением воспаления.

Что касается костномозгового кроветворения, применение натрия нуклеината приводит к снижению хронизации воспаления за счет большей активации гемопоэза и, следовательно, поступления лейкоцитов в кровь и очаг в ранние сроки воспаления.

При изучении лейкоцитарной реакции периферической крови обнаружено, что при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса (ОКЛ) в крови достоверно больше на 6-й час (в 1,81 раза, $p < 0,001$) и меньше на 14-е сутки (в 1,48 раза, $p < 0,05$), а в остальные сроки статистически не отличается при весьма сходной динамике. При этом в отличие от естественного течения воспаления на 6-й час тенденция к транзиторной лейкопении отсутствует, а имеет место тенденция к лейкоцитозу, то есть при применении натрия нуклеината активация гемопоэза, видимо, выражена сильнее.

Заметная тенденция к превышению ОКЛ обнаруживается и на 7-е сутки. Вместе с тем, в более поздние сроки (на 14-е сутки), как уже указывалось, ОКЛ отстает от такового при естественном течении воспаления. Кроме

того, в то время как при естественном воспалении лейкоцитоз статистически не обнаруживается, а на 10-е сутки наблюдается лейкопения, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината лейкоцитоз наблюдается на 1-е сутки, а лейкопения отсутствует. Это согласуется со способностью натрия нуклеината активировать лейкоцитоз и усиливать лейкоцитарную реакцию [20].

Таким образом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината роль лейкоцитов вначале больше, чем при естественном течении процесса, а затем меньше. Усиленное вовлечение лейкоцитов в начальные сроки воспаления, видимо, приводит к большей элиминации флогогена в этот период и снижению необходимости в лейкоцитах позже, в период хронизации воспаления, что свидетельствует об уменьшении хронизации, то есть о снижении натрия нуклеинатом хронизации воспаления.

Количество сегментоядерных нейтрофилов в крови на протяжении всего исследования достоверно не отличалось от такового при естественном течении воспаления, и динамика весьма сходная, однако отмечалась заметная тенденция к их превышению на 6-й час и отставанию на 14-е сутки. Как указывалось, количество нейтрофилов в очаге воспаления при этом меньше, и тенденция к повышению содержания нейтрофилов в крови на 6-й час может быть связана со сниженной их эмиграцией, а тенденция к уменьшению на 14-е сутки – менее выраженным гемопоэзом в этот период в связи со снижением хронизации воспаления.

Количество полиморфноядерных нейтрофилов в крови достоверно больше на 6-й час (в 2,15 раза, $p < 0,01$) и меньше на 14-е сутки (в 1,66 раза, $p < 0,01$). Это совпадает с тенденциями в отличиях сегментоядерных нейтрофилов и также свидетельствует, что повышение количества нейтрофилов в крови на 6-й час может быть связано со снижением их эмиграции в очаг, а уменьшение на 14-е сутки может быть обусловлено менее выраженным гемопоэзом в связи со снижением хронизации воспаления.

Содержание эозинофилов достоверно отличается на 10-е сутки – меньше в 3,21 раза; $p < 0,001$. Это соответствует данным в этот период по общему количеству лейкоцитов,

содержанию сегментоядерных нейтрофилов и полиморфноядерных нейтрофилов и также свидетельствует о том, что применение натрия нуклеината уменьшает хронизацию воспаления.

Содержание моноцитов в крови достоверно выше на 6-й час (в 2,1 раза, $p < 0,01$) и 7-е сутки (в 1,86 раза, $p < 0,01$) и имеет тенденцию к отставанию на 14-е – 21-е сутки, что применительно как к общему количеству лимфоцитов, так и к содержанию гранулоцитов свидетельствует об уменьшении хронизации воспаления в результате применения натрия нуклеината.

Содержание лимфоцитов в крови так же, как и моноцитов, достоверно выше на 6-й час (в 2,5 раза, $p < 0,01$) и 7-е сутки (в 1,78 раза, $p < 0,05$) и имеет тенденцию к отставанию на 14-е и 21-е сутки. Эти данные по направленности и срокам аналогичны таковым для моноцитов и тоже свидетельствуют об уменьшении хронизации воспаления в результате применения натрия нуклеината.

Исследование функциональной активности лейкоцитов периферической крови показало, что при воспалении на фоне применения натрия нуклеината динамика активности миелопероксидазы в нейтрофилах весьма сходна с таковой при естественном течении процесса, за исключением периода после 10-х суток, изменения изучаемых параметров свидетельствуют о хронизации воспаления. При этом на 21-е сутки активность МПО в нейтрофилах достоверно ниже (в 1,11 раза, $p < 0,05$), что свидетельствует о меньшей роли нейтрофилов в этот период в процессе, то есть о меньшей хронизации воспаления.

Динамика активности КФ в нейтрофилах сходна с таковой при естественном течении процесса, за исключением 3-х – 7-х и 28-х суток. При этом активность фермента значительно ниже на 6-й час (в 1,54 раза, $p < 0,001$), 5-е сутки (в 1,54 раза, $p < 0,01$) и выше на 7-е сутки (в 1,58 раза, $p < 0,01$). Поскольку снижена нейтрофильная инфильтрация очага, более низкая активность КФ на 6-й час и 5-е сутки, по-видимому, отражает меньший приток свежих нейтрофилов в эти сроки, а более высокая активность фермента на 7-е сутки – меньшую дегрануляцию.

Активность α -НАЭ в моноцитах на протяжении всего исследования достоверно не

отличается, но отмечается тенденция к превышению в период с 6-го часа по 5-е сутки и на 14-е сутки. При этом динамика изменений активности фермента в обоих случаях является весьма сходной.

Активность КФ в лимфоцитах достоверно выше на 7-е сутки (в 1,42 раза, $p < 0,05$) и ниже на 10-е сутки (в 1,41 раза, $p < 0,05$). Это объясняется тем, что при естественном течении воспаления активность КФ на 7-е сутки имеет тенденцию к снижению по сравнению с контролем, а на 10-е сутки достоверно повышена. При воспалении на фоне применения натрия нуклеината активность фермента в эти сроки не отличается от контроля. Таким образом, в период до 5-х суток динамика активности КФ в лимфоцитах в обеих сериях исследования практически не различается. Различия наблюдаются на 7-е – 10-е сутки, то есть в период хронизации воспаления. При этом происходят выраженные колебания активности КФ именно при естественном течении процесса. При воспалении на фоне действия натрия нуклеината показатели в это время находятся на уровне контроля. Достоверное повышение активности КФ в этом случае наблюдается намного позже (на 21-е сутки) и выражено меньше. Это свидетельствует о меньшей и более поздней активации лимфоцитов – эффекторов хронического воспаления, то есть о том, что применение натрия нуклеината из-за снижения активации лимфоцитов заметно препятствует хронизации воспаления.

Количество лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, во все сроки исследования несколько превышает таковое при естественном течении воспаления, а на 6-й час – достоверно (в 1,7 раза, $p < 0,05$). Последнее связано с тем, что при естественном течении воспаления наблюдается тенденция к снижению количества лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, по сравнению с контролем, а при воспалении на фоне действия натрия нуклеината – к повышению. Полученные данные свидетельствуют о том, что вовлечение лимфоцитов в предупреждение хронизации воспаления под влиянием натрия нуклеината происходит с самого начала воспалительного процесса, и в начальные сроки процесса это выражается не в угнетении, а в активации лимфоцитов. За исключением 6-го часа, динамика изменений количества

лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, в обеих сериях исследования является очень сходной.

В целом обращает на себя внимание тот факт, что сходство динамики изменений активности ферментов в обеих сериях исследования более характерно для начального, острого, периода воспаления и меньше, а то и не характерно для более поздних сроков, в которые продолжающиеся изменения активности ферментов свидетельствуют о хронизации воспаления.

Таким образом, при воспалении на фоне применения натрия нуклеината по сравнению с естественным течением процесса функциональная активность нейтрофилов ниже. Как указывалось, нейтрофилы являются эффекторами острого воспаления, при хроническом воспалении вовлекаются мало, и усиленное их вовлечение при хроническом воспалении способствует прогрессированию процесса. Соответственно, снижение их эмиграции и функциональной активности при вторично хроническом воспалении на фоне действия натрия нуклеината является положительным и свидетельствует о снижении хронизации процесса под влиянием препарата.

Функциональная активность лимфоцитов и моноцитов в ранние сроки вторично хронического воспаления, соответствующие его острому периоду, выше, а в более поздние сроки ниже. Усиленная против естественного течения воспаления функциональная активность моноцитов и лимфоцитов в ранние сроки воспаления обеспечивает более эффективную элиминацию флоггена и репарацию, в связи с чем хронизация воспаления уменьшается, что проявляется в снижении дальнейшего вовлечения лейкоцитов в процесс.

Как видно, применение натрия нуклеината больше сказывается на функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов и меньше – моноцитов. Изменения функциональной активности нейтрофилов и лимфоцитов во многом связаны с активацией лейкопоза, миграции лимфоцитов и поступлением в кровь новых лейкоцитов, что согласуется с известными эффектами препарата. Вместе с тем, применительно к моноцитам известно, что натрия нуклеинат стимулирует фагоцитарную активность макрофагов [20].

В последнее время в экспериментах на мышах установлено, что натрия нуклеинат

угнетает развитие сепсиса, вызванного липополисахаридом *E. coli*, и при этом наблюдается снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови. Одновременно продемонстрировано уменьшение продукции цитокинов (фактора некроза опухоли, интерферона- γ и интерлейкина-6) моноцитами человека, стимулированными липополисахаридами *in vitro* [13]. Также показано, что натрия нуклеинат является эффективным ингибитором окислительного взрыва в моноцитах человека *in vitro* [14]. Учитывая роль активных форм кислорода и цитокинов, продуцируемых моноцитами/макрофагами, в персистирующем повреждении тканей при хроническом воспалении, можно предположить, что натрия нуклеинат уменьшает хронизацию воспаления также путем снижения выработки мононуклеарами активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов на определенном этапе процесса.

Литература

1. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 1. Общая характеристика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.
2. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 2. Эволюционные аспекты / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешков // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2013. – № 1. – С. 3–14.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К. : Полиграфія Плюс, 2010. – 604 с.
4. Клименко Н.А. Гематологические механизмы хронизации воспаления / Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко. – Харьков : ХНМУ, 2010. – 88 с.
5. Клименко Н.А. Роль воспаления в патологии / Н.А. Клименко // Загальна патологія та патол. фізіологія. – 2010. – № 2. – С. 20–21.
6. Cytokine molecular biology: a practical approach / ed. by F. Balkwill. – Oxford: Oxford University Press, 2011. – 202 p.
7. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии : руководство для врачей / Д.Н. Маянский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 462 с.
8. Молекулярные механизмы воспаления : учебник / под ред. В.А. Черешнева. – Екатеринбург, 2010. – 261 с.
9. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation / M.A. Ingersoll, A.M. Platt, S. Potteaux, G.J. Randolph // Trends Immunol. – 2011. – Vol. 32, № 10. – P. 470–477.
10. Shapiro H. Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism / H. Shapiro, A. Lutaty, A. Ariel // Scientific World J. – 2011. – Vol. 11. – P. 2509–2529.
11. Wynn T.A. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis / T.A. Wynn, L. Barron // Semin. Liver Dis. – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 245–257.
12. Одинец Ю.В. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в комплексной терапии воспалительных заболеваний инфекционного генеза, не сопровождающихся нейтропенией / Ю.В. Одинец, И.А. Клименко, А.Н. Шевченко // Врач. практика. – 2004. – № 5. – С. 32–42.
13. Jukić T. A tetrahydrophthalazine derivative «sodium nucleinate» exerts a potent suppressive effect upon LPS-stimulated mononuclear cells in vitro and in vivo / T. Jukić, M. Abidov, A. Ihan // Coll. Antropol. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 1219–1223.

Таким образом, по данным функциональной активности лейкоцитов периферической крови в динамике вторично хронического воспаления, применение натрия нуклеината приводит к уменьшению хронизации процесса, что свидетельствует о возможности использования препарата для профилактики хронического воспаления.

Выводы

В целом по всем изученным составляющим реакций системы крови – клеточным реакциям очага воспаления, костного мозга, лейкоцитарной реакции периферической крови и функциональной активности лейкоцитов – обнаруживается заметная способность натрия нуклеината к уменьшению прогрессирования вторично хронического воспаления. Полученные результаты указывают на возможность и целесообразность использования натрия нуклеината для профилактики хронического воспаления.

14. Jukić T. Tetrahydrophthalazine derivative «sodium nucleinate» exert its anti-inflammatory effects through inhibition of oxidative burst in human monocytes / T. Jukić, A. Ihan, D. Jukić // Coll. Antropol. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 409–412.

15. Белоцкий С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. – М. : Бином, 2008. – 239 с.

16. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. 1. Клетки и цитокины – участники воспаления / Н.М. Бережная // Онкология. – 2009. – № 1. – С. 6–17.

17. Билибин Д.П. Патологические и патоморфологические аспекты острого и хронического воспаления: учеб.-метод. пособие / Д.П. Билибин, И.И. Бабиченко, Н.А. Ходорович. – М. : Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2003. – 36 с.

18. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.

19. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 364 с.

20. Возможные механизмы регуляции апоптоза нейтрофилов при аллергическом воспалении / Е.Г. Моисеева, А.В. Пасечник, Г.А. Дроздова, В.А. Фролов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – № 3. – С. 273–275.

О.М. Шевченко, Л.І. Коваленко

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ НАТРІЮ НУКЛЕІНАТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

У роботі встановлено, що застосування натрію нуклеїнату при вторинно хронічному запаленні призводить до зменшення інфільтрації запальної тканини гранулоцитами протягом усього періоду дослідження. Інфільтрація моноцитами і лімфоцитами в більш ранні терміни посилюється, а в більш пізні терміни знижується, що свідчить про зменшення хронізації запалення. Зміни клітинного складу вогнища запалення на його периферії під впливом натрію нуклеїнату відповідають таким в центрі, проте менш виражені. При запаленні на тлі застосування натрію нуклеїнату в порівнянні з природним перебігом процесу в ранні терміни відбувається більше вимивання клітин з кісткового мозку в кров, більш виражена, а в більш пізні терміни менш виражена активація гемопоєзу. Лейкоцитарна реакція периферичної крові в більш ранні терміни виражена більше, а в більш пізні терміни – менше. Функціональна активність нейтрофілів периферичної крові, за даними активності маркерних ферментів, менша. Активність моноцитів і лімфоцитів в більш ранні терміни запалення вища, а в більш пізні – нижча. Отримані результати вказують на можливість і доцільність використання натрію нуклеїнату для профілактики хронічного запалення.

Ключові слова: вторинне хронічне запалення, периферична кров, натрію нуклеїнат.

A.N. Shevchenko, L.I. Kovalenko

PATHOGENIC JUSTIFICATION TO USE OF SODIUM NUCLEATE FOR THE PROPHYLAXIS OF CHRONIC INFLAMMATION

Found that the use of sodium nucleate in secondary chronic inflammation leads to a reduction in inflamed tissue infiltration by granulocytes during the study period. Infiltration of monocytes and lymphocytes in the earlier periods increases, and at a later date is reduced, indicating a decrease in chronic inflammation. Changes in the cellular composition of the inflammatory focus on its periphery under the influence of sodium nucleinate correspond to those in the center, but less pronounced. When inflammation during treatment with sodium nucleate compared with the natural course of the process of leaching occurs more cells from the bone marrow into the blood in the early stages, more pronounced, and at a later date – less pronounced activation of hematopoiesis. Leukocyte response of peripheral blood at an earlier date is expressed more and at a later date – less. Functional activity of peripheral blood neutrophils, according to the activity of marker enzymes downward. Monocytes and lymphocytes in the earlier periods of inflammation above, and at a later date – below. The results indicate the feasibility of using sodium nucleinate for preventing chronic inflammation.

Key words: secondary chronic inflammation, peripheral blood, sodium nucleinate.

Поступила 23.06.14