

Влияние криоконсервированной кордовой крови на структуру иммунокомпетентных и других жизненно важных органов при остром гнойном перитоните

UDC 615.361.013.68.014.41:612.017.1:616.381-002

K.A. GOLTSEV, V.V. VOLINA, O.YU. KOZHINA, M.V. OSTANKOV*

Effect of Cryopreserved Cord Blood on Structure of Immunocompetent and Other Vital Organs at Acute Pyoperitonitis

Проведено экспериментальное исследование влияния криоконсервированной кордовой крови человека (кККЧ) на восстановление структуры иммунокомпетентных и других жизненно важных органов крыс с острым гнойным перитонитом. Показана активизация под действием кККЧ регенерационных процессов в органах иммунной системы, а также других органах (печени, почках, кишечнике и легких), подвергающихся патологическим изменениям при развитии перитонита. Полученные результаты обосновывают возможность применения введения кККЧ в качестве иммуномодулирующей терапии при развитии острого гнойного перитонита в клинической практике.

Ключевые слова: криоконсервированная кордовая кровь человека, острый гнойный перитонит, гистологический анализ, иммунокомпетентные органы, печень, почки, легкие, кишечник.

Проведено експериментальне дослідження впливу криоконсервованої кордової крові людини (кККЛ) на відновлення структури імунокомпетентних та інших життєво важливих органів щурів з гострим гнійним перитонітом. Показано активізацію під дією кККЛ регенераційних процесів в органах імунної системи та інших органах (печінці, нирках, кишечнику, легень), які зазнають патологічних змін при розвитку перитоніту. Отримані результати обґрунтовують можливість використання введення кККЛ як імуномодельуючу терапію при розвитку гострого гнійного перитоніту в клінічній практиці.

Ключові слова: криоконсервована кордова кров людини, гострий гнійний перитоніт, гістологічний аналіз, імунокомпетентні органи, печінка, нирки, легені, кишечник.

The experimental research of the effect of cryopreserved human cord blood (cHCB) introduction on the recovery of structure of immuno-competent and other vital organs of rats with acute pyoperitonitis (APP) was performed. It was shown the activation of regenerative processes under effect of cHCB in immune system organs as well as other ones (liver, kidneys, intestine and lungs) exposed to pathological changes at peritonitis development. The obtained results provide the reasons for probable cHCB administration as an immunomodulating therapy at development of acute pyoperitonitis in clinical practice.

Key words: cryopreserved human cord blood, acute pyoperitonitis, histological analysis, immunocompetent organs, liver, kidneys, lungs, intestine.

Патогенез перитонита чрезвычайно сложен и, конечно, не может быть полностью описан схемой, в которой указан лишь характер ответных реакций организма на микробную агрессию [1, 10, 11, 15, 18]. Наряду с эндотоксикозом [12] и нарушением метаболизма [16], развитие при остром гнойном перитоните (ОГП) гипоксии [13] приводит к поражению многих структур как общего, так и регионального характера, формирует патофизиологические основы критического состояния [17]. Любой вид гипоксии обусловлен недостаточностью системы митохондриального окислительного фосфорилирования, сопровождающегося уменьшением доставки кислорода к тканям и/или ингибированием окислительных ферментов [12, 13]. Вследствие

Peritonitis pathogenesis is extremely complicated and surely can not be completely described with the pattern, wherein only a character of an organism's response to microbial aggression is shown [1, 10, 11, 15, 18]. In addition to endotoxemia [12] and metabolic disorder [16], the development of hypoxia [13] at acute pyoperitonitis (APP) results in a damage of many structures both total and regional, forms pathophysiological bases of critical condition [17]. Any type of hypoxia is stipulated by insufficiency of mitochondrial oxidative phosphorylation system, accompanied with a decreased oxygen delivery to tissues and/or inhibition of oxidative enzymes [12, 13]. Herewith in a patient's organism with peritonitis there are damages of different tissues which severity depends on stage and prevalence of

Институт проблем криобиологии и криомедицины
НАН Украины, г. Харьков

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

* Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию:
ул. Перяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: (+38 057) 373-41-43, факс: (+38 057) 373-30-84, электронная почта:
cryo@online.kharkov.ua

* To whom correspondence should be addressed: 23,
Peryaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.:+380 57 373
4143, fax: +380 57 373 3084, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

этого в организме больных при перитоните происходят нарушения состояния различных тканей, тяжесть которых зависит от стадии и распространенности процесса [7, 17]. Многофакторность и поликомпонентность развития патофизиологических нарушений в организме, возникающие сложные морфофункциональные изменения со стороны отдельных органов и систем создают трудности в лечении перитонита [2, 7, 8, 21, 28]. При отсутствии адекватной и целенаправленной коррекции развивается синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [7], при котором лидирующее место занимают сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточности, усугубляющие гипоксические поражения [15, 17]. Коррекция нарушений метаболизма и системы гомеостаза имеет важное значение для лечения перитонита [2, 8, 14, 15].

Современные методы интенсивной терапии в послеоперационном периоде разлитого перитонита имеют этиологическую направленность на коррекцию нарушений системного и тканевого уровней, что реализуется программой респираторной поддержки, применением антибактериальных и иммуотропных лекарственных препаратов [3, 5, 6], а также инфузионно-трансфузионной и симптоматической терапии [4, 12, 17, 18]. Перечень лекарственных средств интенсивной терапии может быть дополнен метаболическими препаратами, повышающими эффективность терапии за счет воздействия на клеточный метаболизм, лимитирующий энергетическое обеспечение витальных функций жизненно важных органов. Программа лечения постоянно претерпевает изменения, поскольку коррекция нарушений послеоперационного течения ОГП сохраняет свою актуальность. В свете новых диагностических и терапевтических технологий очевидна необходимость изучения роли иммуновоспалительного процесса при перитоните [3, 5]. Это позволит оптимизировать схемы и повысить эффективность применения иммуномодулирующей терапии, направленной на уменьшение реакции локального воспаления, минимизации риска развития аутоиммунной агрессии, нарушения гомеостаза организма и, как итог, снижения степени инвалидности, летальности. Приведенные выше факты свидетельствуют об актуальности таких исследований. Кроме того, терапевтическое воздействие на иммунную систему (ИС) считается целесообразным при лечении перитонита [3, 5].

Первые научные сообщения о лечении различных заболеваний фетальными субстанциями относятся к началу 20-го века. Полученные из плацентарной ткани мази и экстракты применяли для лечения экспериментальных ран у крыс и трофических язв у человека. В 1944 г. Гольдберг Д.И. для лечения плохо заживающих ран применил

the process [7, 17]. Many factors and components of development of pathophysiological disorders in an organism, appearing complex morphofunctional changes of some organs and systems create the problems during peritonitis treatment [2, 7, 8, 21, 28]. Syndrome of multiple organ failure (SMOF) [7], within which cardiovascular and respiratory insufficiency, increasing hypoxic damages, [15, 17] are of a leading role, develops without an adequate and targeted correction. Correction of metabolic and homeostasis disorders has a great value for peritonitis treatment [2, 8, 14, 15].

Current methods of intensive care in post-operative period of general peritonitis have etiological direction to correction of the disorders of system and tissue levels implemented with ventilation support, application of antibacterial and immunotropic medicines [3, 5, 6], as well as infusion-transfusion and symptomatic therapy [4, 12, 17, 18]. Medicines used for intensive care can be supplemented with metabolic preparations, increasing efficiency of therapy due to the effect on cell metabolism, limiting energetic supply of vital organ functions. Treatment program constantly suffers the changes, whereas correction of disorders of APP post-operative course is an actual one. In new diagnostics and therapeutic technologies the necessity of immunoinflammatory process study at peritonitis is evident [3, 5]. It enables the optimization of the patterns and the increase of application efficiency of an immunomodulating therapy, directed to the reduced local inflammation reaction, minimized risk of autoimmune aggression development, homeostasis disorder of an organism and as a result decreased of invalidity and mortality rate. The above mentioned facts testify to actuality of these researches. In addition, a therapeutic effect on immune system (IS) is considered to be necessary during peritonitis treatment [3, 5].

The first scientific reports about treatment of different diseases with fetal substances have been referred to an early 20th century. The ointments and extracts derived from placental tissue were applied to treat rat experimental wounds and human trophic ulcers. In 1944 D.I. Goldberg applied 10% ointment from animal embryos and obtained an expressed anti-inflammatory and desensitizing effect.

Nowadays in clinical practice much attention has been paid to application of human cord blood (HCB). Due to the content of hemopoietic cells in HCB of various differentiation level, histogenetic potential and biologically active substances (hormones, interleukins, interferons, growth factors, enzymes, vitamins, microelements, hemopoietins, adaptogens, endorphines and enkephalines) may be used as immunocorrecting, anti-inflammatory and desensitizing preparation [23–25, 27, 29, 31–33]. Cryopreservation of cord blood is a non-alternative method of its storage, certification and attestation according to some characteristics [9, 20, 26, 30].

10%-ю мазь из эмбрионов животных и получил выраженный противовоспалительный и десенсибилизирующий эффект.

В настоящее время большое внимание в клинической практике уделяется применению кордовой крови человека (ККЧ). Благодаря содержанию в ККЧ гемопоэтических клеток разного уровня дифференцировки, гистогенетического потенциала и биологически активных веществ (гормонов, интерлейкинов, интерферонов, ростовых факторов, ферментов, витаминов, микроэлементов, гемопоэтинов, адаптогенов, эндорфинов и энкефалинов) может применяться как иммунокорректирующий, противовоспалительный и десенсибилизирующий препарат [23–25, 27, 29, 31–33]. Для создания запасов, сертификации и аттестации по ряду характеристик криоконсервирование кордовой крови является безальтернативным методом ее хранения [9, 20, 26, 30]. Ранее был продемонстрирован положительный эффект при лечении экспериментального ОГП введением криоконсервированной кордовой крови человека (кККЧ) с антибиотиком после релапаротомии [8]. Тем не менее остается актуальным изучение механизмов реализации такого эффекта.

Цель работы – исследование патоморфологических изменений в структурах иммунокомпетентных (тимус, селезенка, лимфатический узел) и других жизненно важных органах (печень, почки, легкие, тонкий кишечник) у крыс с индукцией экспериментального ОГП до и после лечения кККЧ.

Материалы и методы

Работа выполнена на 6-месячных крысах линии Вистар массой 160–180 г в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными III Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2007) и согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Криоконсервирование кордовой крови человека проводили на программном замораживателе УОП-6 (производство СКТЬ с ОП ИПКиК НАН Украины) согласно двухэтапной программе, разработанной в ИПКиК НАН Украины [22]. Размораживали на водяной бане при температуре 40–41°C [9].

Острый гнойный перитонит моделировали путем перевязки и отсечения червеобразного отростка, который оставляли в брюшной полости во время операции [19]. Крыс оперировали под общим тиопенталовым наркозом. Через 24 ч после операции животным проводили релапаротомию с санацией брюшной полости 0,02% водным раствором «Фурацилина». Крысы были разделены на группы: 1 – интактные (контроль); 2 – с ОГП и релапаротомией; 3 – с ОГП и инъекцией «Ампициллина»

A positive effect at the treatment of experimental APP with administration of cryopreserved human cord blood (cHCB) and antibiotic after relaparotomy previously has been shown [8]. Nevertheless the study of implementation mechanisms of this effect is actual.

The research aim is to study pathomorphological changes in structures of immunocompetent (thymus, spleen, lymph node) and other vital organs (liver, kidneys, lungs, small intestine) in rats with an induced experimental APP prior to and after treatment with cHCB.

Materials and methods

The research was performed in 6-month-old Wistar rats of 160–180 g according to the General ethical principles of experiments in animals approved by the 3rd National Congress in Bioethics (Kiev, 2007) and agreed with the statements of European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986).

Cryopreservation of human cord blood was performed with a programmable freezer UOP-6 (Special Design and Technical Bureau with Experimental Unit of the IPCC of the NAS of Ukraine) according two-stage program [22]. It was frozen-thawed in water bath at 40–41°C [9].

Acute pyoperitonitis was simulated by ligation and excision of appendix that left in abdominal cavity during operation [19]. The rats were operated under general thiopental anesthesia. In 24 hrs after surgery the relaparotomy with sanitation of abdominal cavity with 0.02% aqueous solution of Furacilin was carried-out in the animals. The rats were divided into three groups: 1 – intact (control); 2 – with APP and relaparotomy; 3 – with APP and injection of Ampicillin (40 mg/kg of body mass) and single-dose intravenous administration of cHCB of 0.3 ml ($5-6 \times 10^6$ of cells) during relaparotomy. Organ structure in animals with experimental APP with monotherapy by administration of only cHCB or Ampicillin was not additionally investigated, as the existing protocols and recommendations allow combined application of antibacterial and immunomodulating therapy at this pathology [2, 3, 5, 6, 10, 15]. Maximum efficiency of combined application of antibiotics and cHCB at experimental APP has been previously presented by us [8].

Morphological analysis was performed in histological preparations of organs, fixed with neutral 10% formalin. Serial sections of 7–9 μm were hematoxylin and eosin stained [16]. In light microscope (Zeiss Primo Star, Germany); ocular $\times 7$, $\times 10$; objective $\times 10$, $\times 40$, $\times 90$ (oil immersion) structure of thymus, spleen, groin gland, kidneys, liver, lungs and small intestine was analyzed by the 5th day after relaparotomy. Photomicrography was performed with Power Shot A640 digital photcamera (Canon, Japan).

(40 мг/кг массы тела) и однократным внутривенным введением кККЧ в объеме 0,3 мл ($5-6 \times 10^6$ клеток) во время релапаротомии. Дополнительное исследование структуры органов у животных с экспериментальным ОГП с монотерапией введением только кККЧ или “Ампициллина” не проводили, так как существующие протоколы и рекомендации предусматривают сочетанное применение при этой патологии антибактериальной и иммуномодулирующей терапии [2, 3, 5, 6, 10, 15]. Максимальная эффективность сочетанного применения антибиотиков и кККЧ при экспериментальном ОГП была показана нами ранее [8].

Морфологический анализ проводили на гистологических препаратах органов, фиксированных в нейтральном 10%-м формалине. Серийные срезы толщиной 7–9 мкм окрашивали гематоксилином и эозином [16]. В световом микроскопе (“Zeiss Primo Star”, Германия); окуляр $\times 7$, $\times 10$; объектив $\times 10$, $\times 40$, $\times 90$ (масляная иммерсия) анализировали структуру тимуса, селезенки, пахового лимфатического узла, почек, печени, легких и тонкого отдела кишечника на 5-е сутки после релапаротомии. Микрофотографии были получены цифровой фотокамерой “Power Shot A 640” (“Canon”, Япония).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили по методу Стьюдента-Фишера с помощью программы “Statistica 7.0” (“Stat Soft Inc.”, США), адаптированной к поставленным задачам и с учетом специфики данных.

Результаты и обсуждение

Центральный (тимус) и периферические (селезенка, лимфатические узлы) органы иммунной системы представляют собой структуры, способные не только реализовывать защиту, но и выполнять важную трофическую функцию, что обусловило необходимость оценки состояния их структурной организации, особенно при развитии тех или иных экзистенциальных состояний организма, включая ОГП. Поэтому мы исследовали состояние как центральных, так и периферических органов ИС.

Тимус. При гистологическом исследовании тимуса крыс с индуцированным ОГП на 5-е сутки после релапаротомии отмечали инволютивные изменения, сопровождающиеся уменьшением количества лимфоцитов, особенно в корковом веществе, появлением липидных включений в ретикулоэпителиальных клетках и развитием жировой ткани в септах. В данном случае временная (быстрая или акцидентальная) инволюция тимуса обусловлена воздействием стрессорного фактора – интоксикации организма животного. Такая стресс-реакция сопровождалась массовой гибелью лимфоцитов, в связи с чем граница между корковым и мозговым

Statistical processing of experimental data was carried-out with the Student-Fisher's method with Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA) adapted taking into account data specificity.

Results and discussion

Central (thymus) and peripheral (spleen, lymph nodes) organs of immune system were the structures capable not only of protecting, but also performing an important trophic function which stipulated the necessity of evaluation of their structural state, especially at development of various exquisite states including APP. Therefore we investigated the state of both central and peripheral organs of IS.

Thymus. At histological investigation of rat thymus with an induced APP by the 5th day after relaparotomy there were observed involutive changes, accompanied with a decreased lymphocyte number, especially in cortex, appearance of lipid inclusions in reticule-epithelial cells and expansion of adipous tissue in septa. In this case a temporary (rapid or accidental) thymus involution is stipulated with effect of stress factor as intoxication of animal organism. This stress reaction was accompanied with mass death of lymphocytes, herewith boundary between cortex and medulla of thymus lobules was not found (Fig. 1A). There were revealed the expansion of reticule-epithelial stroma, increased number of amyloid epithelial Hassal's corpuscles (degradation of cortex cells) as well as macrophages.

When studying the rat thymus, treated with cHCB and antibiotic by the 5th day after relaparotomy the increasing of cortex zone was observed. The boundary between cortex and medulla was clearly found. Interlobular and intralobular arteries were enlarged and congested. Many blood vessels, sometimes, containing erythrocytes and capillaries formed a dense network in cortex (Fig. 1B). In medulla tissue there were bigger and lighter nuclei of reticule-endothelial cells of stroma and multiple dark small nuclei of lymphocytes. Hassall's corpuscles were rare. Blast cells of cortex actively proliferated and gave new generations of lymphocytes testifying to thymus regeneration and renewal.

It was established that administration of cHCB with antibiotic to rats with APP enabled the reduction of dystrophic and necrotic changes of thymus tissue. This effect is probably implemented due to potentiation of cHCB proliferation of lymphoid cells and maintenance of microcirculation of this organ.

Lymph nodes. In lymph nodes of rats with induced APP to the 5th day after relaparotomy there were found pathological changes in reactive centers of follicles, which merged into shapeless masses. There were clusters of phagocytosing cells. It points to a high reactivity of lymphoid follicles during an organism intoxication.

веществом долек тимуса не определялась (рис. 1, А). В дольках и междольковом веществе тимуса отмечали разрастание ретикуло-эпителиальной стромы, увеличение количества слоистых эпителиальных телец Гассалья (признак деградации клеток мозгового вещества), а также макрофагов.

При исследовании тимуса крыс, которых лечили введением кККЧ с антибиотиком, на 5-е сутки после релапаротомии наблюдали увеличение зоны коркового вещества. Граница между корковым и мозговым веществом четко определялась. Междольковые и внутридольковые артерии были расширены, полнокровны. Многочисленные кровеносные сосуды, иногда содержащие эритроциты, и капилляры образовывали густую сеть в корковом веществе (рис. 1, В). В ткани мозгового вещества различались более крупные и светлые ядра ретикуло-эндотелиальных клеток стромы и многочисленные темные мелкие ядра лимфоцитов. Тельца Гассалья встречались редко. Бластные клетки коркового вещества активно пролиферировали и давали новые поколения лимфоцитов, что свидетельствовало о регенерации и обновлении тимуса.

Установлено, что введение кККЧ с антибиотиком крысам с ОГП способствовало снижению дистрофических и некротических изменений ткани тимуса. Возможно, такого рода эффект реализуется за счет потенцирования кККЧ пролиферации лимфоидных клеток и сохранения микроциркуляции этого органа.

Лимфатические узлы. В лимфатических узлах крыс с индукцией ОГП на 5-е сутки после релапаротомии отмечали патологические изменения: в реактивных центрах фолликулов, которые местами сливались в массы неопределенной формы, имелись скопления фагоцитирующих клеток. Это указывает на высокую реактивность лимфатических фолликулов при интоксикации организма. Кроме того, наблюдались дилатация кровеносных сосудов, множественные кровоизлияния в их синусы (рис. 2, А), в которых часто определялись эритроциты, что характерно при воспалительных процессах.

В коре лимфатических узлов крыс, которых лечили введением кККЧ с антибиотиком, на 5-е сутки наблюдали большое количество фолликулов, находящихся на II и III стадиях развития. На II стадии у лимфатических фолликулов центры размножения были крупнее и содержали большее количество митотически делящихся клеток лимфоэпителиального ряда (от 10 и более на срезе). Центральная часть фолликула была светлой (рис. 2, В).

Для строения лимфатических фолликулов на III стадии развития характерны появление “короны”

Moreover there were observed dilation of blood vessels, multiple hemorrhages in their sinuses (Fig. 2A) in which erythrocytes were frequently found, which was specific for inflammations.

In cortex of rat lymph nodes treated with administration of cHCB and antibiotic by the 5th day there was observed a great number of follicles being at II and III development stages. At II stage in lymph follicles germinal centers were bigger and contained a greater number of mitotically self-duplicating lymphocytogenic cells (from 10 and more in a section). The central part of follicle was light (Fig. 2B).

For the structure of lymphoid follicles at III stage of development the appearance of ‘crown’ consisting of small lymphocytes around the light centers and reduction of mitotically self-duplicating and immature lymphocytogenic cell number. It testifies to intensification of regenerative processes in lymph nodes.

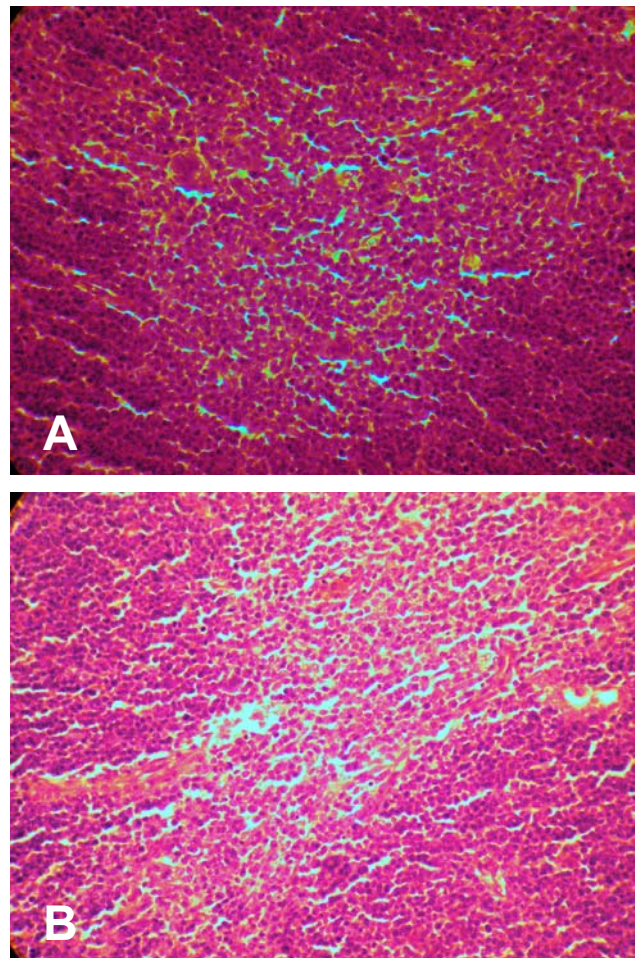


Рис. 1. Тимус крысы с индукцией ОГП на 5-е сутки: А – после релапаротомии; В – после введения кККЧ с антибиотиком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 1. Thymus of rat with induced APP by the 5th day: А – after relaparotomy; В – after administration of cHCB and antibiotic. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

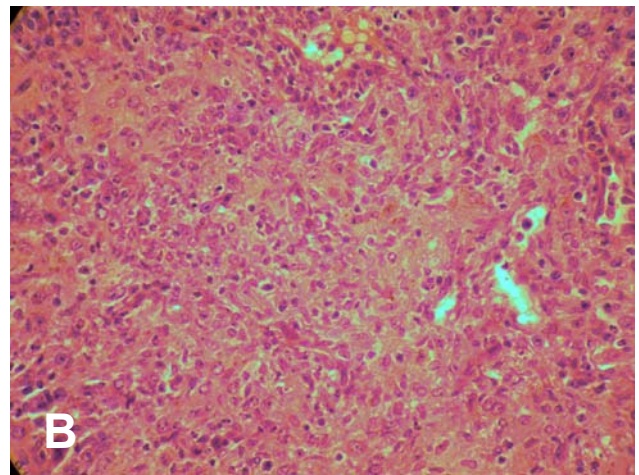
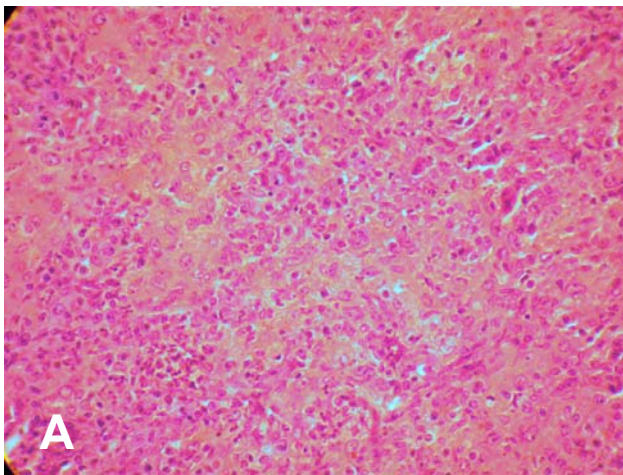


Рис. 2. Лимфатический узел крысы с индукцией ОГП на 5-е сутки: А – после релапаротомии; В – после введения кККЧ с антибиотиком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 2. Lymph node of rat with induced APP by the 5th day: А – after relaparotomy; В – after administration of cHCB with antibiotic. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

из малых лимфоцитов вокруг светлых центров и уменьшение количества митотически делящихся клеток и молодых клеток лимфоидного ряда. Все это свидетельствует об интенсификации регенеративных процессов в лимфатических узлах.

Таким образом, действие кККЧ с антибиотиком проявляется в интенсификации регенеративных процессов в лимфатических узлах, которые при развитии ОГП выступают в роли коллектора инфекционной микрофлоры кишечника.

Селезенка. При исследовании гистологических препаратов селезенки крыс с индукцией ОГП на 5-е сутки после релапаротомии выявлены характерные для острых инфекций изменения: полнокровие, экссудация и инфильтрация лейкоцитами пульпы селезенки, пролиферация В-лимфобластов в центрах размножения фолликулов (рис. 3, А); скопления макрофагов с фагоцитированными лимфоцитами или их фрагментами в виде хромофильных телец; дегенеративные и некротические изменения со стороны тканевых элементов пульпы и лимфоидных фолликулов.

В селезенке крыс, которых лечили введением кККЧ с антибиотиком, на 5-е сутки после релапаротомии белая пульпа преобладала над красной, что свидетельствует о раздражении лимфоидной ткани антигенами. В многочисленных лимфатических фолликулах различались: периартериальные зоны (центры размножения), занимающие небольшие участки фолликула около артериолы; мантийный слой со слоистым расположением малых Т- и В-лимфоцитов, образующих “корону”, расслоенную циркулярно направленными толстыми ретикулярными волокнами; краевая зона,

Thus, the effect of cHCB with antibiotic is manifested in intensification of regenerative processes in lymph nodes, acting as a collector of infectious intestinal microflora during APP.

Spleen. When investigating histological preparations of rat spleen with induced APP to the 5th day after relaparotomy there were revealed the changes characteristic for acute infections such as: congestion, exudation and infiltration with leukocytes of splenic pulp, proliferation of B-lymphoblasts in the centers of follicles' amplification (Fig. 3A); clusters of macrophages with phagocytosed lymphocytes or their fragments as chromophilic bodies; degenerative and necrotic changes in tissue elements of pulp and lymphoid follicles.

In spleen of the rats administered with cHCB and antibiotic to the 5th day after relaparotomy white pulp dominated over red one testifying to the stimulation of lymphoid tissue with antigens. In multiple lymphoid follicles there were: periarterial zones (amplification centers), occupying a small zone of follicle near arteriole; mantle layer with layered distribution of small T- and B-lymphocytes forming a ‘crown’, layered circularly directed by thick reticular fibers; border zone being a transition one between white and red pulp (Fig. 3B). Amplification centers of follicles consisted of reticular cells and proliferating B-lymphoblasts. There were also revealed small clusters of macrophages. Red pulp, occupying relatively small area, contained a great number of blood capillaries, *i. e.* recovery of organ microvasculature was observed. Administration of cHCB with antibiotic stimulated regenerative processes in spleen at APP as well as in other organs of lymph-hemopoietic complex (LHPC) of rat organism.

представляющая собой переходную область между белой и красной пульпой (рис. 3, В). Центры размножения фолликулов состояли из ретикулярных клеток и пролиферирующих В-лимфоцитов. Здесь же обнаружены небольшие скопления макрофагов. Красная пульпа, занимающая относительно небольшую площадь, содержала большое количество гемокапилляров, т. е. наблюдалось восстановление микроциркуляторного русла органа. Введение кККЧ в сочетании с антибиотиком интенсифицировали регенеративные процессы в селезенке при развитии ОГП так же как и в других органах лимфогемопоэтического комплекса (ЛГПК) организма крыс.

Как отмечалось выше, иммунокомпетентные клетки играют важную трофическую роль в организме млекопитающих. Очевидно, нарушение при ОГП количественных и качественных их характеристик, как впрочем и органов ИС в целом, может отражаться и на других, не входящих в ЛГПК, органах организма.

Легкие. Гистологическое исследование паренхимы легких у крыс с индукцией ОГП показало, что она имела преимущественно губчатое строение с сохраненным эндотелием альвеолярных капилляров. В альвеолярных ходах наблюдались небольшие скопления эритроцитов. Эпителий терминальных бронхиол в большинстве случаев сохранялся. В паренхиме легких установлена умеренная моноцитарно-лимфоцитарная инфильтрация. Стенки кровеносных сосудов несколько истончены, а в некоторых из них наблюдались стазы (рис. 4, А).

Гистологический анализ паренхимы легких крыс, которых лечили введением кККЧ с антибиотиком, показал, что на 5-е сутки после релапаротомии и введения кККЧ с антибиотиком наблюдалось восстановление структуры органа. Ткань легких приобретала ажурный вид вследствие того, что основную ее массу составляли разрезы тонкостенных концевых альвеол. Малые бронхи были выстланы кубическим эпителием, за собственной их оболочкой обнаружен кольцевой слой гладких мышц. В подслизистом слое малых бронхов встречались отдельные небольшие пакеты желез. С уменьшением калибра бронхов железы исчезали. Малые бронхи сопровождалась бронхиальными артериями. Легочные вены, содержащие в своих стенках большое количество гладких мышц, сходны по строению с артериями, но располагались независимо от бронхов. Респираторные отделы легких (ацинусы) начинались альвеолярными бронхиолами, в которые переходили самые мелкие бронхи.

Альвеолярные бронхиолы представляли собой участки ацинуса, выстланные кубическим эпителием, чередующиеся с альвеолярными выпячи-

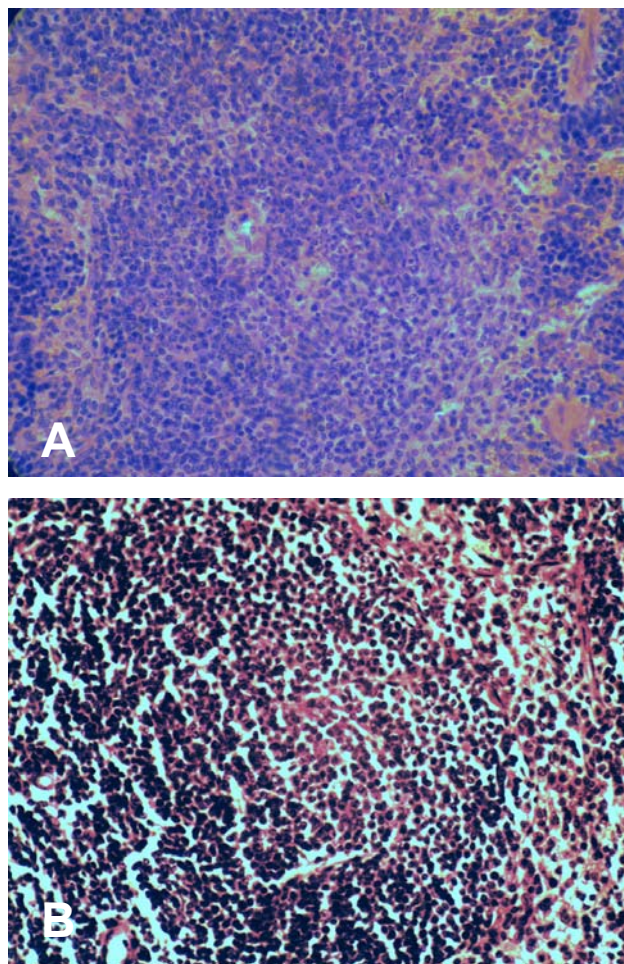


Рис. 3. Селезенка крысы с индукцией ОГП на 5-е сутки: А – после релапаротомии; В – после введения кККЧ с антибиотиком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 3. Rat spleen with APP induction to the 5th day: А – after relaparotomy; В – after administration of cHCB with antibiotic. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

As above mentioned the immunocompetent cells play an important trophic role in mammalian organism. Obviously, disorder of quantitative and qualitative characteristics at APP along with the organs of IS in a whole may affect the others, not included in LHPC organs of an organism.

Lungs. Histological study of rat pulmonary parenchyma with APP induction showed that it had predominantly spongy structure with preserved endothelium of alveolar capillaries. Small clumpings of erythrocytes were observed in alveolar ducts. In most cases thermal bronchioles' epithelium was preserved. Moderate monocytic/lymphocytic infiltration was established in pulmonary parenchyma. Blood vessel walls were slightly thinned, and stases were noted in some of them (Fig. 4A).

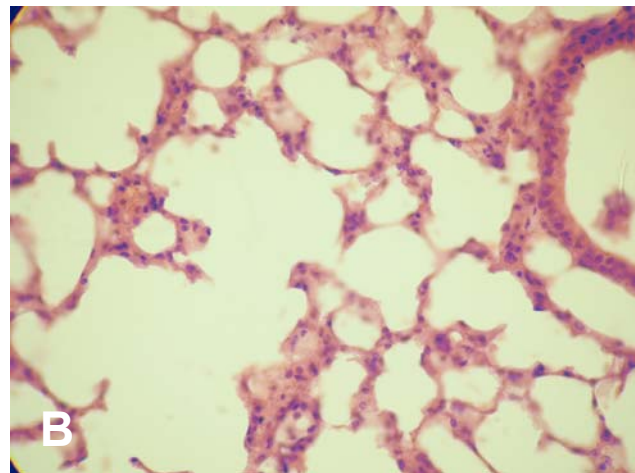
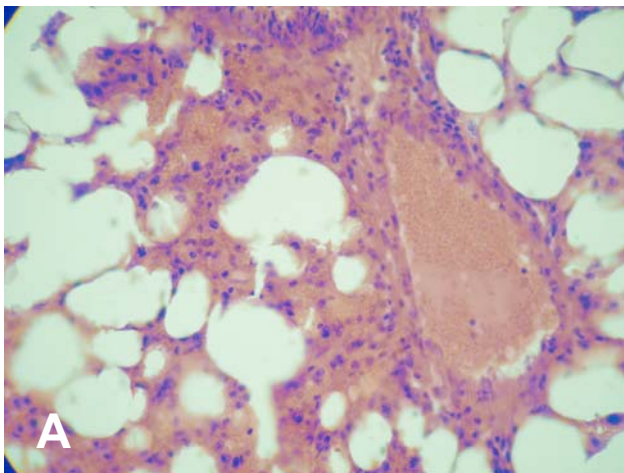


Рис. 4. Паренхима легких крысы с индукцией ОГП на 5-е сутки: А – после релапаротомии; В – после введения кККЧ с антибиотиком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 4. Rat pulmonary parenchyma with APP induction to the 5th day: A – after relaparotomy; B – after administration of cHCB with antibiotic. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

ваниями, имеющими очень тонкую стенку. В стенках альвеол мышц уже не было. Большая часть срезов легких была занята разрезами альвеолярных ходов и конечных альвеол, растянутых в разной степени (рис. 4, б). На внутренней поверхности альвеол и в их полости встречались альвеолярные макрофаги.

Изменения в органах дыхания связаны с нарушениями гемодинамики (гиповолемией, нарушением перфузии легких) с выраженными метаболическими расстройствами, гипоксией. По данным Ачох З.З. [2] причинами возникновения дыхательной недостаточности при перитоните являются выраженные нарушения микроциркуляции, что приводит к разрушению сурфактантной системы. Однако на 5-е сутки развития ОГП существенных патологических изменений в паренхиме легких у выживших крыс не обнаруживалось, а введение кККЧ с антибиотиком восстанавливало нормальное их строение. Приведенные данные свидетельствуют, что при развитии ОГП введение кККЧ с антибиотиком сопровождается восстановлением в легких микроциркуляции и сурфактантной системы.

Кишечник. Весьма информативным признаком развития в брюшной полости воспалительного процесса у крыс с ОГП явилась атония кишечника, которая возникает как реакция на извращенный цитокиновый профиль *in situ* [5]. Нарушения состояния тонкого кишечника усугубляются воздействием токсинов на нервно-мышечный аппарат, изменением кровообращения в стенке кишечника, расстройствами метаболизма в его мышечных волокнах и нервных клетках, что манифестируется стойким парезом пищеварительного канала в це-

Histological analysis of rat pulmonary parenchyma, which was treated with administration of cHCB with antibiotic, showed an organ structure recovery to the 5th day after relaparotomy and introduction of cHCB with antibiotic. Pulmonary tissue became laced due to its bulk consisted of thin-walled terminal alveoli incisions. Small bronchi were lined with cubical epithelium, ring layer of smooth muscles was out of their membrane. Small packed glands appeared in submucosal layer of small bronchi. When bronchi caliber decreased the glands disappeared. Small bronchi were accompanied with bronchial arteries. Pulmonary veins containing in their walls a great number of smooth muscles are similar on the structure with arteries but they were located independently on bronchi. Respiratory lung fields (acinuses) began with alveolar bronchioles where the smallest bronchi were transferred in.

Alveolar bronchioles were represented as acinus regions lined with cubical epithelium interchanging with alveolar invaginations having a very thin wall. No muscles were in alveolar walls. Most lung slices were filled with incisions of alveolar ducts and terminal alveoli extending in a different degree (Fig. 4B). Alveolar macrophages were noted on alveolar interface and in their cavity.

The changes in respiratory apparatus are associated with disorders of hemodynamics (hypovolemia, pulmonary perfusion disorder) with pronounced metabolic disorders, hypoxia. According to Achokh Z.Z. [2] the causes of respiratory distress at peritonitis are the expressed microcirculation disorders inducing surfactant system destruction. But to the 5th day of APP development no significant pathological changes in pulmonary parenchyma in the survived rats were observed, and administration of cHCB with antibiotic recovered

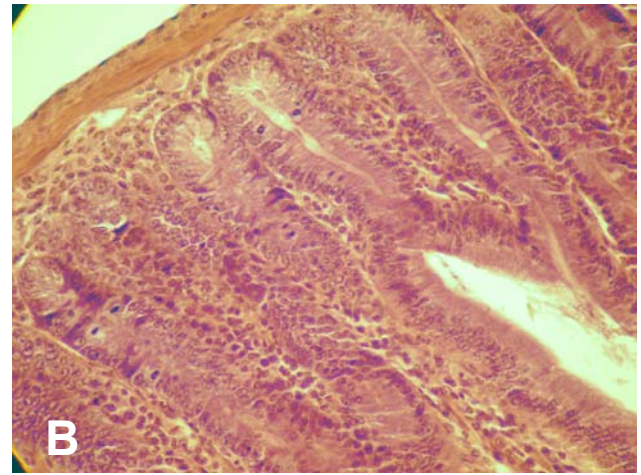
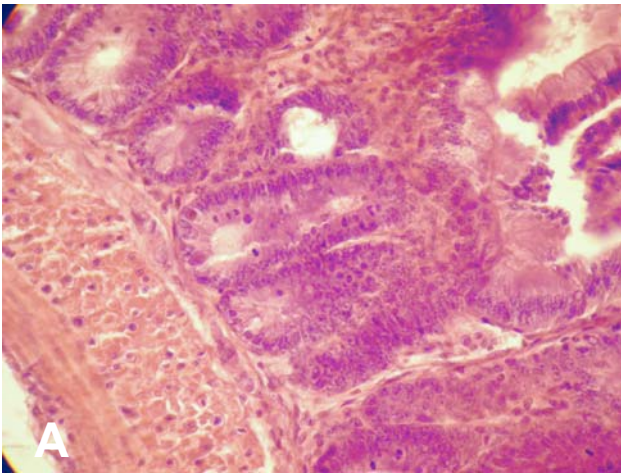


Рис. 5. Кишечник крысы с индукцией ОГП на 5-е сутки: А – после релапаротомии; В – после введения кККЧ с антибиотиком. Окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 200$, В – $\times 400$.

Fig. 5. Rat bowel with APP induction to the 5th day: А – after relaparotomy; В – after administration of cHCB with antibiotic. Staining with hematoxylin and eosin; А – $\times 200$, В – $\times 400$.

лом. Следствиями этого были депонирование большого объема жидкости в просвете, выраженные нарушения водного и электролитного обмена. Начавшись как локальное воспаление, перитонит довольно быстро вызывает выраженные изменения в структуре слизистой ткани тонкого отдела кишечника. Действительно, у крыс на 5-е сутки развития перитонита и релапаротомии наблюдали воспалительный отек брюшины, экссудацию, депонирование жидкости в брюшной полости. В совокупности с повреждающим действием токсических агентов (экзо- и эндотоксинов бактерий) прослеживалась деструктуризация лимфоидного аппарата кишечника (рис. 5, А).

На 5-е сутки после введения кККЧ и антибиотика наблюдали репаративные процессы в тонком отделе кишечника. Прежде всего, это касалось восстановления слизистой и лимфоидной ткани (рис. 5, В).

Печень. Токсическое поражение печени при развитии в организме диссеминированных гнойно-воспалительных процессов является общепризнанным фактом [2, 3]. Проведенные исследования свидетельствуют, что ОГП в этом плане не исключение. Гистологический анализ ткани печени у крыс с ОГП показал, что на 5-е сутки после релапаротомии отмечались дистрофические изменения ее паренхимы. Признаки зернистой дистрофии наблюдали в виде появления крупных капель белковой природы в цитоплазме гепатоцитов. Расстройство кровообращения выражалось в расширении и полнокровии вен, а также синусоидов. Капилляры были резко расширены, переполнены эритроцитами, расположенными по типу “монетных столбиков”. Увеличивалось количество

their normal structure. Presented data testify to the fact that during APP development the administration of cHCB with antibiotic is accompanied with restoration of microcirculation and surfactant system in lungs.

Bowel. Very informative evidence of inflammatory process in peritoneal cavity of rats with APP was intestinal atonia which appears as a response to distorted cytokine profile *in situ* [5]. Disorders of small intestine state are aggravated by toxin effect on neuromuscular apparatus, change of blood circulation in bowel wall, metabolism disturbance in its muscular fibers and neurons manifested by persistent paresis of alimentary tract in a whole. Its consequences were the depositions of a great volume liquid luminally, pronounced disorders of water and electrolyte exchange. If peritonitis begins as a local inflammation, it rather rapidly causes the expressed changes in the structure of small intestine mucous tissue. Actually to the 5th day of peritonitis and relaparotomy development in rats there were observed inflammatory peritoneal edema, exudation, deposition of liquid in peritoneal cavity. Destructurization of intestinal lymphoid apparatus was traced together with injury effect of toxic agents (bacterial exo- and endotoxins) (Fig. 5A).

To the 5th day after administration of cHCB and antibiotic there were observed reparative processes in small intestine. First of all it was associated with restoration of mucous and lymphoid tissue (Fig. 5B).

Liver. Toxic liver injury during development of disseminated pyoinflammatory processes in organism is the generally accepted factor [2, 3]. Performed investigations attest that APP is not an exception in this context. Histological analysis of rat liver tissue with

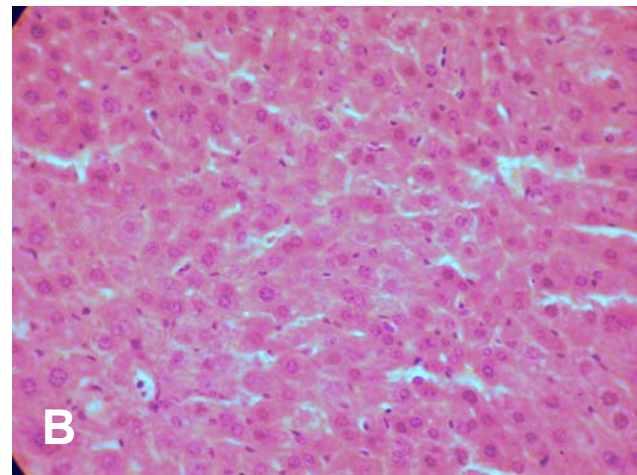
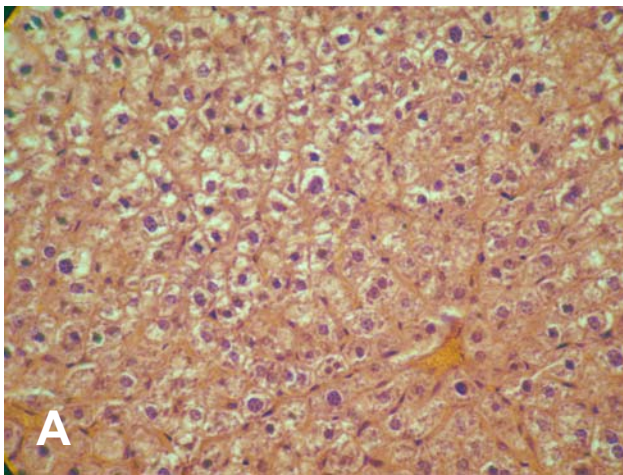


Рис. 6. Печень крыс с индукцией ОГП на 5-е сутки: А – после релапаратомии; В – после введения кККЧ с антибиотиком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 6. Rat liver with APP induction to the 5th day: А – after relaparotomy; В – after administration of cHCB with antibiotic. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

лейкоцитов и макрофагов, мигрирующих межэндотелиально через базальную мембрану. Отмечались дисконплексація печеночных балок и дистрофия с атрофией гепатоцитов в центральной части органа. На периферии долек кровенаполнение синусоидов нормальное, структура печеночных балок сохранена, гепатоциты находятся в состоянии гиалино-капельной дистрофии (рис. 6, А). Такие изменения в структуре печени развиваются вследствие эндотоксикоза, гиповолемии и гипоксии ткани [7, 12].

На 5-е сутки после релапаратомии и сочетанного введения кККЧ с антибиотиком признаки зернистой и гиалино-капельной дистрофии снижались. Ткань печени в центральной ее части сохраняла нормальное строение. Гепатоциты приобретали типичную для них форму и размеры. Снижалось количество двуядерных клеток и клеток Купфера, лейкоцитарных инфильтратов не было обнаружено. Однако дисконплексація печеночных балок все еще имела место (рис. 6, В).

Почки. Гистологическая оценка состояния почечной ткани у крыс с ОГП на 5-е сутки после релапаратомии свидетельствует о нарушении ее структуры, что выражалось в дистрофических и некротических изменениях канальцевого аппарата, уменьшении размера клубочков, очаговой их гибели, нефросклерозе и лейкоцитарной инфильтрации, ишемии коркового вещества. Обнаруженные изменения соответствуют развитию острой почечной недостаточности, что усугубляет прогноз заболевания [3] (рис. 7, А).

У животных, которых лечили, структура ткани почки на 5-е сутки после релапаратомии соответ-

APP showed dystrophic changes of parenchyma to the 5th day after relaparotomy. The signs of parenchymatous degeneration were observed as the appearance of large drops of protein nature in hepatocyte cytoplasm. Circulatory disorder was manifested as dilatation and congestion of veins as well as sinusoids. Capillaries were greatly enlarged, filled with erythrocytes located as 'rouleaux'. A number of leukocytes and macrophages migrating through endothelium basement membrane increased. Discomplexation of hepatic tubules and hepatocyte dystrophy with atrophy in the central part of the organ were noted. On the periphery of lobules sinusoid blood filling is normal, hepatic tubules structure is preserved, hepatocytes have hyaline-drop dystrophy (Fig. 6A). Such changes in liver structure are developed as a result of endotoxemia, hypovolemia and tissue hypoxia [7, 12].

To the 5th day after relaparotomy and combined administration of cHCB with antibiotic the symptoms of parenchymatous and hyaline-drop dystrophies decreased. Liver tissue in its central part kept a normal structure. Hepatocytes acquired typical shape and size. A number of binuclear and Kupffer's cells decreased, leukocytic infiltrates were not revealed. However, discomplexation of hepatic tubules still occurred (Fig. 6B).

Kidneys. Histological evaluation of rat renal tissue with APP to the 5th day after relaparotomy testifies to its structure damage manifested in dystrophic and necrotic changes of tubular apparatus, decrease of glomerules' size, their focal death, nephrosclerosis and leukocytic infiltration, cortical ischemia. The found changes correspond to the development of acute renal failure worsening the disease forecast [3] (Fig. 7A).

ствовала начальной ее репарации. Более того, в центральной части ткань почки имела нормальное строение (рис. 7, В).

Таким образом, в проведенных исследованиях было показано, что при развитии перитонита как послеоперационного осложнения отмечается выраженная дисфункция иммунной системы. Иммунодепрессия, возникающая при прорыве защитных барьеров иммунитета, антигенной агрессии, эндотоксикозе и генерализованной воспалительной реакции, является важным компонентом патогенеза перитонита. Нарушаются анатомическая целостность и функциональная состоятельность естественных барьеров, которые характерны для любых биологических мембран и выполняют первую линию защиты в организме. К ним относятся: поверхностные клеточные структуры и ассоциированные с ними гуморальные факторы эпителия кожи и слизистых оболочек, клеточные структуры слизистой оболочки кишечника и других полых органов, серозные покровы внутренних полостей. При травмах и ранениях эти барьеры становятся проницаемыми и приводят к развитию генерализованной воспалительной реакции. В процессах генерализации воспаления при перитоните неадекватная работа ИС является пусковым звеном формирования СПОН, т. е. иммунные расстройства, которые сопровождают гнойно-септическую патологию (в данном случае перитонит), вносят существенный вклад в формирование СПОН.

Барьерные функции свойственны грануляционной ткани, образующейся в областях травматических повреждений при процессах репарации, и “лейкоцитарному валу” воспалительных очагов. Во всех региональных лимфатических узлах и селезенке (специализированных органах ИС), “проверяющих” кровь и лимфу на содержание в них антигенов, происходит избирательное улавливание последних. Эти анатомические образования ИС являются местом инициации реакций адаптивного иммунитета, что требует предшествующей обработки (“процессинга”) антигенов и реализации процессов клеточной кооперации. В выполнении системной барьерной функции участвуют печень и почки, которые одновременно специализированы на детоксицирующей функции. Барьерную функ-

To the 5th day after relaparotomy the treated animals had the kidney tissue structure with signs of initial reparation. Moreover in a central part the kidney tissue was of a normal structure (Fig. 7B).

Thus carried-out investigations showed that a pronounced dysfunction of immune system was revealed during peritonitis course as a postoperative complication. Immunodepression appearing at breakthrough of immune protective barriers, antigenic aggression, endotoxemia and generalized inflammatory response, is an essential component of peritonitis pathogenesis. Anatomic integration and functional validity of natural barriers which are characteristic for any biological membranes and provide the first line of defense in an organism are damaged. They include: surface cell structures and associated with them humoral factors of dermal epithelium and mucous membranes, intestinal mucosa and other hollow organs, serous coats of intracavities. Traumas and injuries result in appeared permeability of these barriers and the development of generalized inflammatory response. During generalization of inflammation at peritonitis an inadequate functioning of immune system is a driving link of SMOF formation, *i. e.* immune disorders accompanying purulent-septic

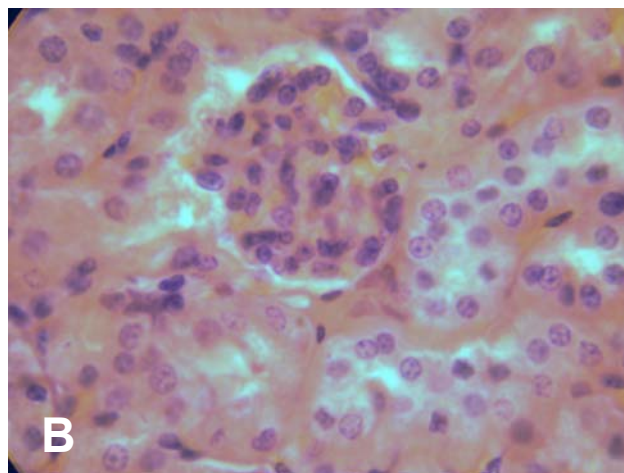
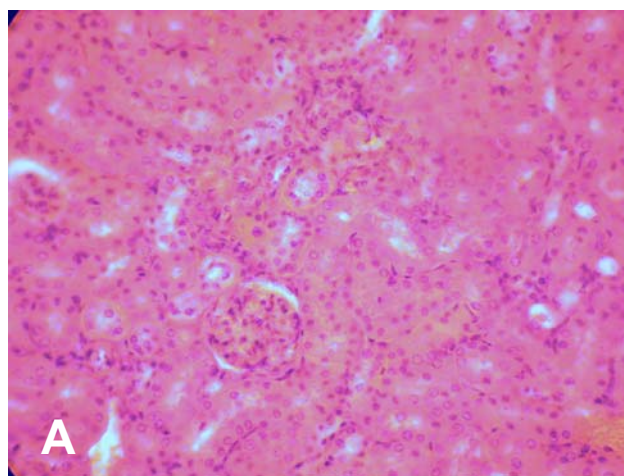


Рис. 7. Почки крыс с индукцией ОГП на 5-е сутки : А – после релапаротомии; В – после введения кККЧ с антибиотиком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig.7. Rat kidney with APP induction to the 5th day: А – after relaparotomy; В – after administration of cHCB with antibiotic. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 400$.

цию выполняет и вся система мононуклеарных фагоцитов организма, а также плазменные гуморальные системы, активирующиеся путем каскадного протеолиза. Основной причиной прорыва естественных барьеров иммунитета представителями экзогенной микрофлоры является несоответствие этиопатогенной нагрузки защитным возможностям факторов и механизмов естественной резистентности покровных тканей (кожа, эпителий), анатомических образований ИС на органном и региональном уровнях, а также интенсивности системного ответа острой фазы воспаления. При травмах различной этиологии происходит прямое разрушение барьеров. Гипоэргоз клеток кишечного барьера, который является следствием системных расстройств микроциркуляции и нарастающей тканевой гипоксии, а также воздействие иммуносупрессорных факторов и механизмов углубления общей иммунодепрессии снижают защитный потенциал кишечной стенки, что создает условия для транслокации микроорганизмов из кишечного содержимого в кровь и служит одним из существенных источников бактериемии и токсемии [7, 12].

Кишечная ишемия/реперфузия (например, при гипоксии после травмы и кровопотери) также активирует легочные макрофаги, приводя (за счет освобождения свободных радикалов кислорода и фактора некроза опухоли α) к повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому [11]. В страдающих от гипоксии клетках синтезируются белки теплового шока, которые тоже способны нарушать функции Т-лимфоцитов.

Показано, что введение кККЧ является действенным средством терапии у крыс с индукцией экспериментального ОГП. Комплексное лечение с включением кККЧ существенно снижает проявления СПОН и иммунодепрессию у этих животных. Прямо или опосредованно данная терапия корректирует состояние органов ЛГПК (тимуса, селезенки, региональных лимфатических узлов); способствует восстановлению структуры патологически измененных органов (почек, печени, слизистой ткани кишечника, легких) у крыс в ранние сроки развития экспериментального ОГП. Очевидно, такая эффективность применения кККЧ при гнойно-септической патологии связана с выраженным детоксикационным и иммунокорректирующим воздействиями, что существенно повышает возможности противомикробной защиты. На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что иммунотерапия является необходимым компонентом современного комплексного этиопатогенетического лечения пациентов хирургических стационаров.

pathology (in our case peritonitis) contribute significantly to the SMOF formation.

Barrier functions are peculiar to granulation tissue forming in the areas of traumatic injuries during recovery processes and in a 'leukocytic ridge' of inflammatory foci. Selective trapping of antigens occurs in all regional lymph nodes and spleen (of IS specialized organs) 'checking' the blood and lymph for presence of antigens. These anatomic structures of IS are the sites for initiating adaptive immune reactions requiring pre-processing of antigens and implementation of cell cooperation. Liver and kidney simultaneously specializing in a detoxification function participate in performing a system barrier function. Barrier function is also performed by the whole system of organism's mononuclear phagocytes as well as plasma humoral systems' activation by cascade proteolysis. A main reason of immunity natural barriers breakthrough by representatives of exogenic microflora is inadequacy of etiopathogenic load to the protective features of factors and mechanisms of covering tissues (skin, epithelium) resistance, anatomic formations of IS at organ and regional levels, as well as system response intensity of an acute inflammatory phase. Direct barrier destruction occurs during traumas of different etiology. Hypoergosis of intestinal barrier cells (which is the result of microcirculation systemic disorders and increasing tissue hypoxia) as well as the effect of immunosuppressive factors and mechanisms of aggravation in general immunodepression decrease a protective potential of intestinal wall providing the conditions for microorganisms translocation from intestinal content into blood and it is one of the significant sources for bacteriemia and toxemia [7, 12].

Intestinal ischemia/reperfusion (for example, during hypoxia after trauma and blood loss) also activates the pulmonary macrophages, that results (due to release of oxygen free radicals and tumor necrosis factor α) in the damage of lungs and acute respiratory distress syndrome [11]. Heat shock proteins enabling the disorder of functions of T-lymphocytes are synthesized in cells suffering from hypoxia.

It has been shown that cHCB introduction is an efficient therapeutic method for the rats with induced experimental APP. Complex treatment with cHCB application significantly decreases manifestation of SMOF and immunodepression in these animals. Either directly or indirectly this therapy corrects the state of LHPC organs (thymus, spleen, regional lymph nodes); contributes to the reduction of pathologically changed organs structure (kidney, liver, mucous intestinal tissue, lungs) in rats at early stages of experimental APP development. Such an efficiency of cHCB application at purulent-septic pathology is obviously associated with a pronounced detoxification effect and immune-correc-

Выводы

1. Гистологический анализ показал, что введение кККЧ с антибиотиком после релапаротомии способствует восстановлению структуры органов ЛГПК и других жизненно важных органов у экспериментальных животных с индукцией ОГП.

2. У крыс с экспериментальным ОГП на 5-е сутки после релапаротомии и введения кККЧ с антибиотиком снижалась выраженность дистрофических и некротических изменений в тимусе, интенсифицировались репаративные процессы с активной пролиферацией тимоцитов и восстанавливалась микроциркуляция органа.

3. Эффект применения кККЧ с антибиотиком после релапаротомии проявлялся в интенсификации регенерации лимфоидной ткани и с восстановлением микроциркуляторного русла за счет формирования густой сети гемокapилляров и посткапиллярных венул в лимфатических узлах и селезенке у крыс при развитии ОГП.

4. Более выраженное снижение дистрофических изменений клеток паренхимы почек и печени отмечали у крыс, которых лечили введением кККЧ с антибиотиком после релапаротомии.

5. Терапия с применением кККЧ с антибиотиком на 5-е сутки после релапаротомии способствовала восстановлению структуры ворсин слизистой тонкого кишечника; эндотелия альвеолярных капилляров и эпителия терминальных бронхиол; микроциркуляции и сурфактантной системы легких; появлению лимфоцитов в подслизистой ткани кишечника и альвеолярных капиллярах.

Литература

1. *Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И.* Диагностика и лечение повреждений живота // Хирургия.— 2001.— №6.— С. 24–28.
2. *Ачох З.З.* Комплексное лечение разлитого гнойного перитонита с использованием гипохлорида натрия и ронколейкина : Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Краснодар, 2005.— 22 с.
3. *Баранова И.Н., Федоровский Н.М., Федотов П.А.* Иммунодиагностика и принципы иммунокоррекции у больных с гнойно-септическими заболеваниями органов брюшной полости // Вестник интенсивной терапии.— 2000.— №3.— С. 29–32.
4. *Бондарев В.И., Бондарев Р.В.* К вопросу о видеолaparоскопической санации брюшной полости у больных с острым разлитым перитонитом // Укр. медицинский альманах.— 2003.— №6.— С. 20–22.
5. *Бунытян К.А., Инвиева Е.В., Никола В.В., Винницкий Л.И.* Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунологических показателей // Анестезиология и реаниматология.— 2004.— № 5.— С. 79–83.
6. *Винницкий Л.И., Бунытян К.А., Инвиева Е.В., Миронова Е.В.* Коррекция вторичной иммунной недостаточности

ting effects significantly increasing the possibilities of immune defense. Basing the obtained experimental data we may conclude the immune therapy is an essential component of modern complex etiopathogenetic treatment for patients of surgical hospitals.

Conclusions

1. Histological analysis showed that administration of cHCB with antibiotic after relaparotomy contributed to the recovery of structure of LHPC organs and other vital organs in experimental animals with APP induction.

2. Rats with experimental APP to the 5th day after relaparotomy and cHCB administration had a decreased expression of dystrophic and necrotic changes in thymus, intensification of reparative processes along with an active thymocyte proliferation and a recovery of organ microcirculation.

3. Effect of cHCB and antibiotic application after relaparotomy manifested in intensification of lymphoid tissue regeneration together with the recovery of microhemocirculatory bed due to the formation of a dense network of hemocapillaries and postcapillary venules in lymph nodes and spleen in rats during APP development.

4. More pronounced decrease of dystrophic changes of renal and liver parenchyma cells was noted in rats which were treated by administration of cHCB with antibiotic after relaparotomy.

5. Therapy with cHCB and antibiotic application to the 5th day after relaparotomy contributes to the recovery of intestinal villi; alveolar capillary endothelium and terminal bronchiole epithelium; microcirculation and pulmonary surfactant system; appearance of lymphocytes in intestinal submucosa tissue and alveolar capillaries.

References

1. *Abakumov M.M., Lebedev N.V., Maliarchuk V.I.* Diagnostics and treatment of abdominal injuries // *Khirurgiya*.— 2001.— N6.— P. 24–28.
2. *Achokh Z.Z.* Complex treatment of diffuse pyoperitonitis using sodium hypochloride and ronkoleykin: Abstract of the thesis of candidate of medical sciences.— Krasnodar, 2005.— 22 p.
3. *Baranova I.N., Fedorovsky N.M., Fedotov P.A.* Immunodiagnosis and principles of immunocorrection in patients with purulent-septic diseases of abdominal cavity organs // *Vestnik Intensivnoy Terapii*.— 2000.— N3.— P. 29–32.
4. *Bondarev V.I., Bondarev R.V.* To the question of videolaparoscopic sanation of abdominal cavity of patients with acute generalized peritonitis // *Ukr. Med. Almanakh*.— 2003.— N6.— P. 20–22.
5. *Bunyatyay A.A., Inviyaeva E.V., Nikoda V.V., Vinnitsky L.I.* Immune correctors in complex treatment of post-surgery pyoinflammatory complications in surgical patients and monitoring of immunological indices // *Anesteziologyiya i Reanimatologiya*.— 2004.— N5.— P. 79–83.

- ти как способ профилактики гнойно-септических осложнений после операций с искусственным кровообращением // *Анестезиология и реаниматология*.– 2000.– №5.– С. 46–49.
7. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // *Анестезиология и реаниматология*.– 2000.– №3.– С. 29–33.
 8. *Гольцев К.А., Бабинец О.М., Кожина О.Ю. и др.* Влияние криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови человека на выраженность эндогенной интоксикации при остром гнойном перитоните // *Проблемы криобиологии*.– 2011.– № 2.– С.179– 190.
 9. *Гольцев А.Н., Калининченко Т.А.* Пуповинная кордовая кровь человека как источник гемопоэтических клеток для клинического применения. Часть I. Характеристики гемопоэтического потенциала // *Проблемы криобиологии*.– 1998.– №1.– С.3–24.
 10. *Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л.* Перитонит.– М: Медицина, 1992.– 224 с.
 11. *Гусев Е.Ю., Осипенко А.В.* Иммунология системного воспаления // *Иммунология Урала*.– 2001.– №1 (1).– С. 4–8.
 12. *Ерехин И.А., Шляпников С.А.* Проблема перитонита и абдоминальный сепсис // *Consilium medicum*.– 2005.– Т. 7, № 6.– С. 468–472.
 13. *Лукьянова Л.Д., Ушаков И.Б.* Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // *Проблемы гипоксии – молекулярные, физиологические и медицинские аспекты*.– М.: Медицина, 2004.– С. 8–50.
 14. *Матвеев Д.В., Сергеева Н.А., Гельфанд Б.Р.* Нарушение метаболизма при перитоните: гемодинамика или клетка // *Советская медицина*.– 1991.– №8.– С. 3–8.
 15. *Мельник В.М., Пойда О.І.* Обґрунтування і результати патогенетичного лікування експериментального гострого гнійного поширеного перитоніту // *Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можая*.– 2005.– Т. 6, №4.– С. 56–60.
 16. *Меркулов Г.А.* Курс патологистологической техники.– Л.: Медгиз, 1961.– 340 с.
 17. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний.– М.: Медицина, 1988.– 287 с.
 18. *Саидханов Б.А., Махмудов К.О., Гутникова А.Р. и др.* Применение препарата бакстимс при лечении экспериментального разлитого гнойного перитонита // *Клінічна хірургія*.– 2001.– №6.– С. 49–51.
 19. *Усиков Ф.Ф., Пастернак Е.В., Романова Л.Д. и др.* Хирургическая модель острого гнойного перитонита // *Хирургия*.– 1984.– №8.– С. 27–29.
 20. *Цуцаева А.О., Грищенко В.І., Кудокоцева О.В., Прокопюк О.С.* Заготівля, криоконсервування та клінічне застосування гемопоетичних клітин кордової крові людини: Метод. рекомендації.– Харків, 2000.– 16 с.
 21. *Шуркалин Б.К., Фаллер А.П., Горский В.А., Глушков П.С.* Послеоперационные осложнения у больных с перитонитом // *Хирургия*.– 2003.– №4.– С. 32–35.
 22. *Патент №31847А, МПК А01N1/02. Україна.* Спосіб криоконсервування кровотворних клітин кордової крові / А.О. Цуцаєва, В.І. Грищенко, О.В. Кудокоцева та ін.; Заявлено 05.11.1998; Опубл. 15.12.2000. Бюл. №7.– С. 1–10.
 23. *Adeyemo O., Jeyakumar H.* Plasma progesterone, estradiol-17 beta- and testosterone in maternal and cord blood, and maternal human chorionic gonadotropin at parturition // *Aft. J. Med. Med. Sci.*– 1993.– Vol. 22, N1.– P. 55–60.
 24. *Broxmeyer H.E., Kurtzberg J., Gluckman E. et al.* Umbilical cord blood hematopoietic stem and repopulation cells in human clinical transplantation // *Blood Cells*.– 1991.– Vol. 17, N2.– P. 313–329.
 25. *Burger S. R.* Umbical cord blood stem cells // *Handbook of Transfusion*.– London: Medicine Academic Press, 2001.– P. 17–21.
 6. *Vinnitsky L.I., Bunyatyan A.A., Inviyaeva E.V., Mironova E.V.* Correction of secondary immunodeficiency as a way to prevent purulent-septic complications after operations with extracorporeal circulation // *Anesteziologiya i Reanimatologiya*.– 2000.– N5.– P. 46–49.
 7. *Gelfand E.B., Gologorsky V.A., Gelfand B.R.* Abdominal sepsis: integral assessment of severity of patients' state and polyorgan dysfunction // *Anesteziologiya i Reanimatologiya*.– 2000.– N3.– P. 29–33.
 8. *Goltsev K.A., Babinets O.M., Kozhina O.Yu. et al.* Effect of cryopreserved human cord blood leucoconcentrate on manifestation of endogenous intoxication at acute purulent peritonitis // *Problems of Cryobiology*.– 2011.– N2.– P. 179–190.
 9. *Goltsev A.N., Kalinichenko T.A.* Human umbilical cord blood as the source of hemopoietic cells for clinical application. Part 1. Characteristics of hemopoietic potential // *Problems of Cryobiology*.– 1998.– N1.– P. 3–24.
 10. *Gostischev V.K., Sazhin V.P., Avdovenko A.L.* Peritonitis.– Moscow: Meditsina, 1992.– 224 p.
 11. *Gusev E.Yu., Osipenko A.V.* Immunology of system inflammation // *Immunologiya Urala*.– 2001.– N1(1).– P. 4–8.
 12. *Eryukhin I.A., Shlyapnikov S.A.* Problem of peritonitis and abdominal sepsis // *Consilium Medicum*.– 2005.– Vol. 7, N6.– P. 468–472.
 13. *Lukyaynova L.D., Ushakov I.B.* Mitochondrial dysfunction – a typical pathological process, molecular mechanism of hypoxia // In: *Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects*.– Moscow: Meditsyna, 2004.– P. 8–50.
 14. *Matveev D.V., Sergeeva N.A., Gelfand B.R.* Disorder of metabolism at peritonitis: hemodynamics or cell // *Sovetskaya Meditsyna*.– 1991.– N8.– P. 3–8.
 15. *Melnik V.M., Poyda O.I.* Substantiation and results of pathogenetic treatment of experimental purulent generalized peritonitis // *Ukr. Zhurnal Ekstremalnoi Meditsyny im. G.O. Mozhaeva*.– 2005.– Vol. 6, N4.– P. 56–60.
 16. *Merkulov G.A.* Course of pathohistological technique.– Leningrad: Medgiz, 1961.– 340 p.
 17. *Ryabov G.A.* Hypoxia of critical states.– Moscow: Meditsyna, 1988.– 287 p.
 18. *Saidkhanov B.A., Makhmudov K.O., Gutnikova A.R. et al.* Application of baxtims preparation in treatment of experimental diffuse purulent peritonitis // *Klinichna Khirurgiya*.– 2001.– N6.– P. 49–51.
 19. *Usikov F.F., Pasternak E.V., Romanova L.D. et al.* Surgical model of acute pyoperitonitis // *Khirurgiya*, 1984.– N8.– P. 27–29.
 20. *Tsutsaeva A.O., Grisichenko V.I., Kudokotseva O.V., Prokopyuk O.S.* Procurement, cryopreservation and clinical application of hemopoietic cells of human cord blood: Methodical Recommendations.– Kharkiv, 2000.– 16 p.
 21. *Shurkalin B.K., Faller A.P., Gorsky V.A., Glushkov P.S.* Postoperative complications in patients with peritonitis // *Khirurgiya*.– 2003.– N4.– P. 32–35.
 22. *Patent N31847A Ukraine, IPC A01N1/02.* Method of cryopreservation of hemopoietic cells of cord blood / A.O. Tsutsayeva, V.I. Grisichenko, O.V. Kudokotseva et al. Appl. 05.11.1198. Publ. 15.12.2000. Bul. N7.– P. 1–10.
 23. *Adeyemo O., Jeyakumar H.* Plasma progesterone, estradiol-17 beta- and testosterone in maternal and cord blood, and maternal human chorionic gonadotropin at parturition // *Aft. J. Med. Med. Sci.*– 1993.– Vol. 22, N1.– P. 55–60.
 24. *Broxmeyer H.E., Kurtzberg J., Gluckman E. et al.* Umbilical cord blood hematopoietic stem and repopulation cells in human clinical transplantation // *Blood Cells*.– 1991.– Vol. 17, N2.– P. 313–329.
 25. *Burger S. R.* Umbical cord blood stem cells // *Handbook of Transfusion*.– London: Medicine Academic Press, 2001.– P. 17–21.
 26. *Campos L., Rubi N., Gmyotat D.* Definition of optimal conditions for collection and cryopreservation of umbilical cord hematopoietic cells // *Cryobiology*.– 1995.– Vol. 32, N6.– P. 511–515.

26. Campos L., Rubi N., Gmyotat D. Definition of optimal conditions for collection and cryopreservation of umbilical cord hematopoietic cells // *Cryobiology*.– 1995.– Vol. 32, N6.– P. 511–515.
27. Debieve F., Beerlandt S., Hubinont C., Thomas K. Gonadotropins, prolactin, inhibin A, inhibin B, and activin A in human fetal serum from midpregnancy and term pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2000.– Vol. 85, N9.– P. 270–274.
28. Kologlu M., Elker D., Altun H., Sayek I. Validation of MPI and PIA II in two different groups patients with secondary peritonitis // *Hepatogastroenterology*.– 2001.– Vol. 48, N37.– P. 147–151.
29. Kurtzberg J. Progress with unrelated cord blood transplants in adults // *Blood*.– 2003.– Vol. 101, N12.– P. 4648.
30. Rubinshtein P., Dobrila L., Rosenfield R.E., et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*.– 1995.– Vol. 92, N22.– P. 10119–10122.
31. Takser A., Mergler D., Grosbois S. et al. Blood manganese content at birth and cord serum prolactin levels // *Neurotoxicology and teratology*.– 2004.– Vol. 26, N3.– P. 811–815.
32. Watt S., Contreras M. Stem cell medicine: Umbilical cord blood and its stem cell potential // *Semin. Fetal. Neonat. Med.*– 2005.– Vol. 209, N10.– P. 201–207.
33. Yuen B. Ho., Philips W.D., Cannon W. et al. Prolactin, estradiol, and thyroid hormones in umbilical cord blood of neonates with and without hyaline membrane disease: a study of 405 neonates from midpregnancy to term // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 1982.– Vol. 142, N5.– P. 698–703.
27. Debieve F., Beerlandt S., Hubinont C., Thomas K. Gonadotropins, prolactin, inhibin A, inhibin B, and activin A in human fetal serum from midpregnancy and term pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2000.– Vol. 85, N9.– P. 270–274.
28. Kologlu M., Elker D., Altun H., Sayek I. Validation of MPI and PIA II in two different groups patients with secondary peritonitis // *Hepatogastroenterology*.– 2001.– Vol. 48, N37.– P. 147–151.
29. Kurtzberg J. Progress with unrelated cord blood transplants in adults // *Blood*.– 2003.– Vol. 101, N12.– P. 4648.
30. Rubinshtein P., Dobrila L., Rosenfield R.E., et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*.– 1995.– Vol. 92, N22.– P. 10119–10122.
31. Takser A., Mergler D., Grosbois S. et al. Blood manganese content at birth and cord serum prolactin levels // *Neurotoxicology and teratology*.– 2004.– Vol. 26, N3.– P. 811–815.
32. Watt S., Contreras M. Stem cell medicine: Umbilical cord blood and its stem cell potential // *Semin. Fetal. Neonat. Med.*– 2005.– Vol. 209, N10.– P. 201–207.
33. Yuen B. Ho., Philips W.D., Cannon W. et al. Prolactin, estradiol, and thyroid hormones in umbilical cord blood of neonates with and without hyaline membrane disease: a study of 405 neonates from midpregnancy to term // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 1982.– Vol. 142, N5.– P. 698–703.

Accepted 04.10.2011

*Поступила 04.10.2011
Рецензент И.П. Высеканцев*