

РОЛЬ ФИТОАДАПТОГЕНОВ В КОРРЕКЦИИ СЕЗОННОГО ДЕСИНХРОНОЗА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Датиева Ф.С.¹, Датиева Л.Р.¹, Колхидова З.А.²

¹Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: faaroo@mail.ru;

²ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Владикавказ, e-mail: levak9010@gmail.com

Эндотоксикоз, влияя на форменные элементы крови, наряду с воспалительным процессом повышает активность системы гемостаза с формированием микротромбов, усугубляющих нарушения микроциркуляции. При экспериментальном перитоните у крыс Вистар в 9 опытных сериях изучены динамика показателей свертывания в зимний и летний сезоны года, состояние временной организации системы гемостаза, возможность коррекции патологической активации свертывания с использованием различных режимов приема комплексного фитоадаптогена – фитоккоктейля «Биоритм-Э». Фитоккоктейль составляли из смеси официальных спиртовых экстрактов элеутерококка колючего, родиолы розовой, сиропа солодки голой в определенных пропорциях. Исследования проводили в 1-е, 7-е и 14-е сутки после развития острого перитонита: 1-я серия (контроль), 2–4-е серии – животные с перитонитом, 5-я – интактные крысы с курсовым приемом фитоккоктейля, 6–8-е – животные с перитонитом предварительного 15-дневного приема комплексного фитоадаптогена, 9–10-е серии – крысы с перитонитом на фоне лечебно-профилактического приема фитоадаптогенов. Полученные результаты свидетельствуют о достоверной сезонной динамике нарушений свертывания. Профилактический прием фитоккоктейля снижает степень выраженности нарушений только на ранних стадиях процесса, а лечебно-профилактический прием корректирует коагуляцию, частично восстанавливая регуляторные влияния, что позволяет говорить о модулирующем влиянии комплексных фитоадаптогенов на состояние гемостаза в динамике перитонита.

Ключевые слова: система гемостаза, десинхронизация, комплексные фитоадаптогены, элеутерококк колючий, родиола розовая, солодка голая

THE ROLE OF PHYTOADAPTOGENES IN CORRECTION OF SEASONAL DESYNCHRONOSIS HEMOSTASIS SYSTEM WHILE EXPERIMENTAL PERITONITIS

Datieva F.S.¹, Datieva L.R.¹, Kolkhidova Z.A.²

¹Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Center of Russian Academy of Science, Vladikavkaz, e-mail: faaroo@mail.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Ossetia State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladikavkaz, e-mail: levak9010@gmail.com

Endotoxemia, affecting blood cells, along with the inflammatory process increases the activity of the hemostasis system with the formation of blood clots, aggravating impaired microcirculation. In experimental peritonitis in Wistar rats in 9 experimental series, the dynamics of clotting indicators in winter and summer seasons, the state of temporary organization of the hemostasis system, the possibility of correcting the pathological activation of coagulation while different regimens use of complex phytoadaptogens - phytococktail «Biorhythm-E» were studied. The phytococktail consisted of a mixture of officinal alcohol extracts of Eleutherococcus senticosus, Rhodiolarosea, Glycyrrhiza glabra syrup in certain proportions. Investigations were carried out in 1, 7 and 14 days after the development of experimental peritonitis in the winter: 1 – control series, 2–4 – rats with experimental peritonitis, 5 – intact rats with course taking phytococktail, 6–8 – animals while 15th day prophylactic «Biorhythm-E» before peritonitis, 9 and 10 – rats with peritonitis on the background of treatment and prophylactic administration phytococktail. The results indicate a reliable seasonal dynamics of coagulation disorders. Prophylactic administration of phytococktail reduces the severity of violations only in the early stages of the process, and therapeutic and preventive reception corrects coagulation, partially restoring regulatory effects, which suggests a modulating effect of complex phytoadaptogens on the state of hemostasis in the dynamics of peritonitis.

Keywords: hemostasis system, desynchronization, complex phytoadaptogens, Eleutherococcus senticosus, Rhodiolarosea, Glycyrrhiza glabra

В коррекции и профилактике дизрегуляторных нарушений (десинхронозов) используются биологически активные вещества фитоадаптогенов, их хронопротекторная роль доказана в многочисленных исследованиях [1, 2]. Применение фитоадаптогенов (ФА) формирует так называемое состояние неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) [3], которое влияет на динамику патологических процессов. Применение фитоадаптогенов может решить одну из задач персонифицированной медицины – отодвинуть «точку» развития патологического процесса, сохраняя адаптационные характеристики биосистемы, профилируя и корригируя десинхронозы физиологических систем. Можно считать, что СНПС способствует развитию устойчивости аллостатического статуса, препятствуя его реализации в дистресс.

Целью исследований стало изучение характера временной организации показателей системы гемостаза в условиях экспериментального перитонита в различные сезоны года, способов фитокоррекции.

Сам эндотоксикоз при перитоните снижает возможности органов и систем к детоксикации, усиливая срыв компенсаторно-адаптационных механизмов. С одной стороны, компоненты крови являются звеном защиты от токсинов и участвуют в их обезвреживании, с другой – патологическая активация эндотелиоцитов и мононуклеаров с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α и др.), активирующих коагуляцию, усугубляет нарушения микроциркуляции, провоцируя «порочный круг» с генерацией тромбина, повышенной продукцией тканевого фактора [4–6]. На фоне острого процесса формируются окислительный и нитролизующий стрессы [7, 8], уже на начальном этапе перитонита возникают структурно-функциональные нарушения организации эндотелия сосудов и нарушения лимфооттока, связанного с тромбообразованием в крови и лимфе [9–11].

Материалы и методы исследования

Животных (крысы Вистар) содержали при естественном освещении со свободным доступом к пище и воде *ad libitum*. Исследования проводили в 1-е, 7-е и 14-е сутки после развития экспериментального перитонита (ЭП) в различные сезоны года (зима, лето) на фоне наркотизации тиопенталом натрия (в/б, 5–15 мг/кг) [12]. Показатели системы гемостаза изучали по принципам Европейской конвенции (ETS № 123 от 18 марта 1986 г.), 86/609/ЕЕС (1986) (табл.).

Модель острого перитонита воспроизводили после наркотизации в/брюшинным введением 0,5 мл 7%-ной каловой взвеси [13, 14] на физрастворе, дважды фильтрованной через двойной слой марли. Оценивали показатели активности тромбоцитов (агрегометр «Солар», Белоруссия; индукция АДФ): количество тромбоцитов (тыс.); время агрегации

(ВА); степень (СТА), скорость агрегации (СкА). Методом коагулометрии (Солар, Белоруссия) оценивали: фибриноген (метода Клауса), АЧТВ, ТВ, ПВ, активность АТ III; XIIa-ЗЛ; РФМК плазмы («Технология-стандарт») [14].

Дизайн эксперимента при перитоните

Интактные крысы Контроль 1		Крысы с перитонитом (Контроль 2), сутки			Курс БР-Э у интакт. крыс	ПП БР-Э сут/серия			ЛПП БР-Э сут/серия	
		1	7	14		1	7	14	7	14
Серии	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
n*	48	24	24	24	24	24	24	24	24	24

Примечание: *в зимний и летний сезоны года, БР-Э – фитококтейль «Биоритм-Э», ПП – профилактический прием (предварительного 15-дневного приема ФК до моделирования), ЛПП – лечебно-профилактический прием (10 дней до и 14 дней после моделирования ЭП).

Использовали фитококтейль (ФК) «Биоритм-Э», в состав которого были включены доли аптечных экстрактов элеутерококка, родиолы и сироп солодки голой [3, 4, 8, 9]. Учитывали суточное потребление воды на 100 г массы тела крысы, при дозировке адаптогенов рассчитывался коэффициент для крыс (x10), что составило в среднем 0,1 мл/200 г массы тела в сутки в питьевой воде; отсутствовали достоверные отличия к контролю при курсовом приеме спирта (основного растворителя) в указанной дозе.

Групповой хроноанализ биоритмов (БР) систем гемостаза проводили по показателям агрегатометрии и коагулометрии (показатели ТВ, АЧТВ, ПВ, фибриноген, XII-ЗЛ, АТ-III, РФМК) через каждые 4 часа начиная с 8.00 до 20.00 часов) в течение 2 дней. Их анализировали методом «Косинор-анализ» (1979). Статистическую обработку проводили методом непараметрической статистики с помощью программы Statistica 8.0, оценивали медиану и доверительные интервалы (25-й и 75-й перцентили) при критерии значимости $\leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Эндотоксемия при перитоните – системное воспаление, провоцирующее активацию иммунной системы с увеличением выработки про- и противовоспалительных цитокинов, которые становятся генератором окислительного стресса. Гиперактивация иммунитета приводит к регуляторному срыву системы гемостаза с формированием гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома с угнетением противосвертывающей и фибринолитической активности крови [12–14]. Однако отчетливо прослеживается сезонная динамика на изменении клеточного гемостаза (рис. 1), которая зимой статистически значимо сопровождается гиперагрегацией тромбоцитов в 1–7-е сутки перитонита с повышением количества

тромбоцитов, тогда как летом в этот же период развиваются нарастающая тромбоцитопения, гиперагрегация в 1-е сутки, гипоагрегация на 7-е сутки ($p < 0,05$).

Курсовой прием ФК зимой повышает функциональную активность тромбоцитов у здоровых животных, летом, наоборот, отмечается тенденция к гипоагрегации, выявлена статистически значимая сезонная достоверность (рис. 1). Использование ФА в профилактическом режиме предполагает формирование «состояния неспецифически повышенной резистентности» (аллостатического напряжения), повышающего адаптационный резерв организма в условиях воздействия стрессорных факторов [6], однако зимой развивается статистически значимая гипоагрегация с тромбоцитопенией, летом выявлена тенденция к гиперагрегации в 1-е сутки с последующей гипоагрегацией (по СтА) на 7–14-е сутки. Лечебно-профилактический эффект в зимний сезон сопровождается статистически значимой тромбоцитопенией (к контролю), снижением степени агрегации тромбоцитов на 7–14-е сутки, летом степень тромбоцитопении менее выражена, тенденция к гипоагрегации отмечается на 14-е сутки (рис. 1).

Необходимо отметить, что в динамике перитонита к 10–18-м суткам наступала смерть животных, однако продолжительность жизни на фоне фитоадаптогенов была в среднем на 2 ± 1 день выше.

Анализ циркадианных ритмов антиоксидантной системы при экспериментальном сепсисе показал, что ночная концентрация супероксиддисмутазы статистически значимо выше, а поскольку супероксидные радикалы играют важную роль в патогенезе септического эндотоксикоза, то ночью уровень функционального повреждения системы гемостаза менее выражен [15]. А изучаемый нами дневной промежуток характеризует акрофазы интенсивности окислительного стресса. Анализ ритмов гемостаза на фоне ЭП продемонстрировал сезонные отличия организации: повышен процент инфра- и ультрадианных ритмов (зимой выше – 81,8% и 18,2%, чем летом, – 60% и 40%), суточные ритмы отсутствуют в оба сезона; процент статистически значимых ритмов снижен (зимой с 55,5% (1-е сутки) до 9,5% (14-е сутки), летом с 47,6% до 15% соответственно) – показатели развития острого десинхроноза.

Использование фитококтейля в режиме профилактики снижает степень выраженности нарушений и меняет тенденции. Например, в зимний сезон процент статистически значимых ритмов повышен на 12,5% и 9,25% (7-е и 14-е сутки соответственно), летом – на 13,3% (14-е сутки), суточные периодичности не восстанавливаются. Полученные данные позволяют заключить, что на фоне профилактического приема фитококтейля снижается степень выраженности десинхроноза (рис. 2).

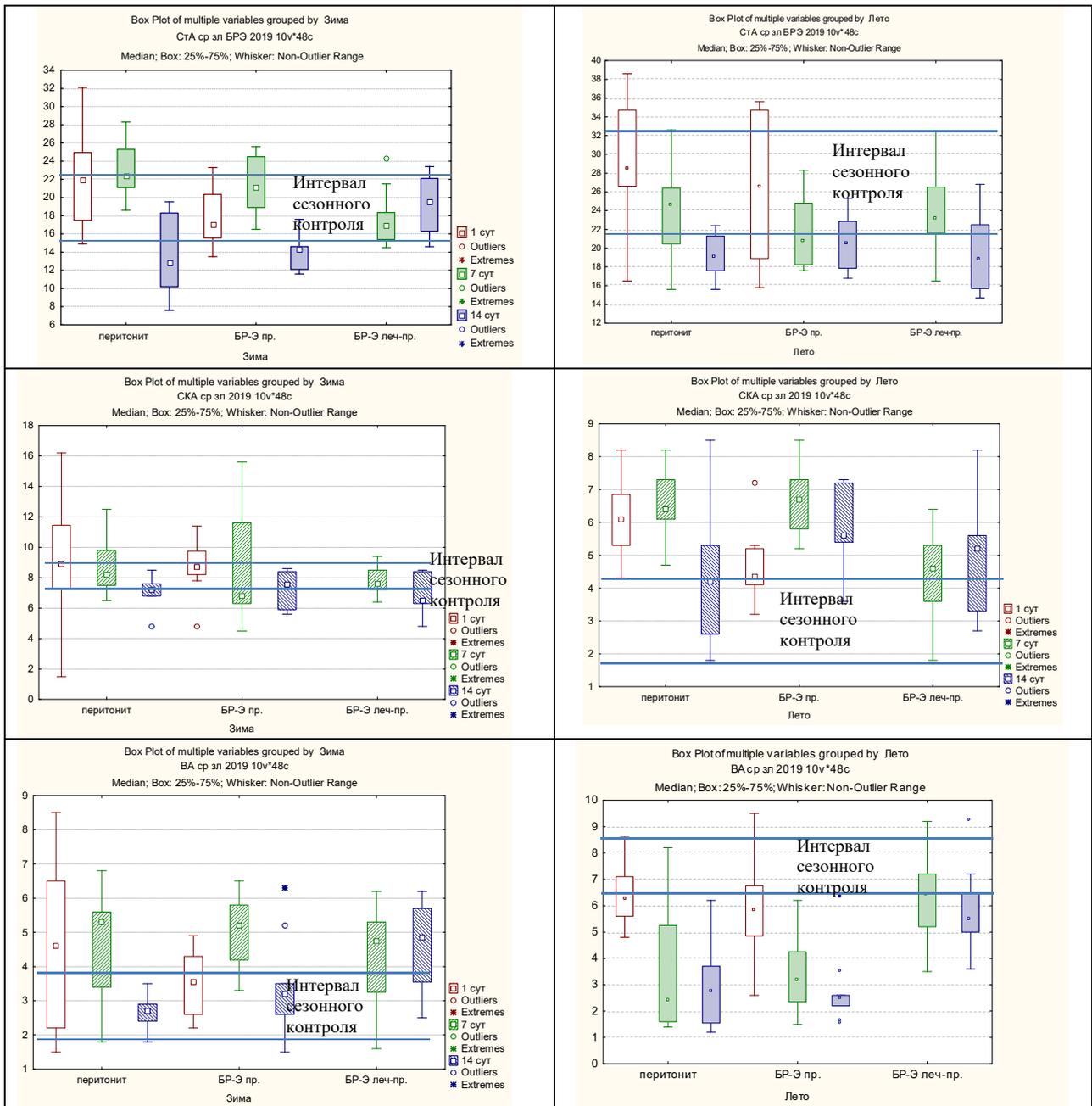


Рис. 1. Показатели агрегации тромбоцитов (медиана, 25-й и 75-й перцентили)

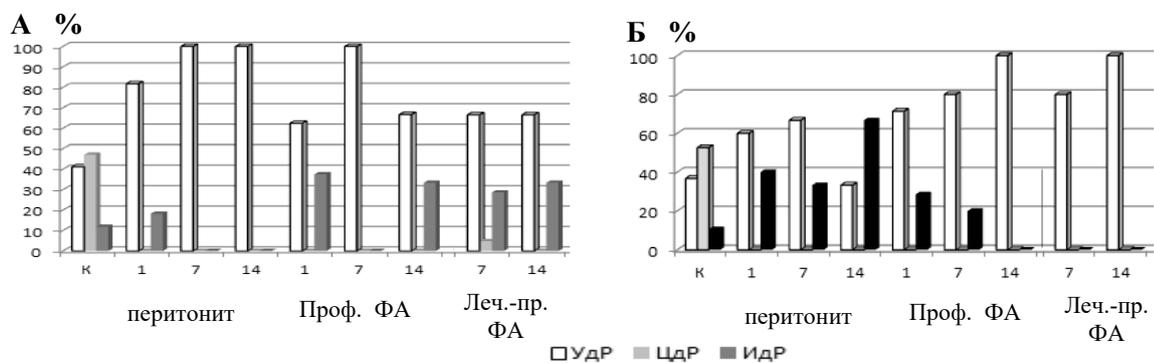


Рис. 2. Структура ритмов показателей гемостаза при перитоните (А – зима, Б – лето)
(УДР, ЦДР, ИДР – ультра-, – цирка-, – инфрадианные ритмы)

При сезонном сравнении спектра БР в динамике перитонита можно сказать, что летний сезон года характеризуется у крыс большим нарушением временной организации (ВО) системы гомостаза за счет повышения доли достоверных инфрадианных ритмов (более 66,7% к 14-м суткам), тогда как зимой отмечено преобладание ультрадианных ритмов (100% на 7–14-е сутки). Лечебно-профилактический прием фитоадаптогенов оказался более эффективен зимой – спектр достоверных ритмов шире на 7–14-е сутки. Следовательно, фитоадаптогены более эффективны в зимний сезон (минимум инфрадианных ритмов при всех режимах приема ФК (рис. 2).

Детальный анализ статистически значимых периодичностей в оба сезона показал наличие нескольких видов ультрадианных биоритмов (рис. 3). Например, зимой среди достоверных ритмов более 40% ритмов с периодом 4–7 часов, у них резко повышена амплитуда, акрофазы проявляются в утренние часы (тип А), 35% ритмов с периодом 8–12 часов, дневная акрофаза (тип В), ритмы с повышенной амплитудой и периодом 12–20 часов, утренние и дневные акрофазы (тип Б). В летний сезон процент ритмов типа А был выше на 15%.

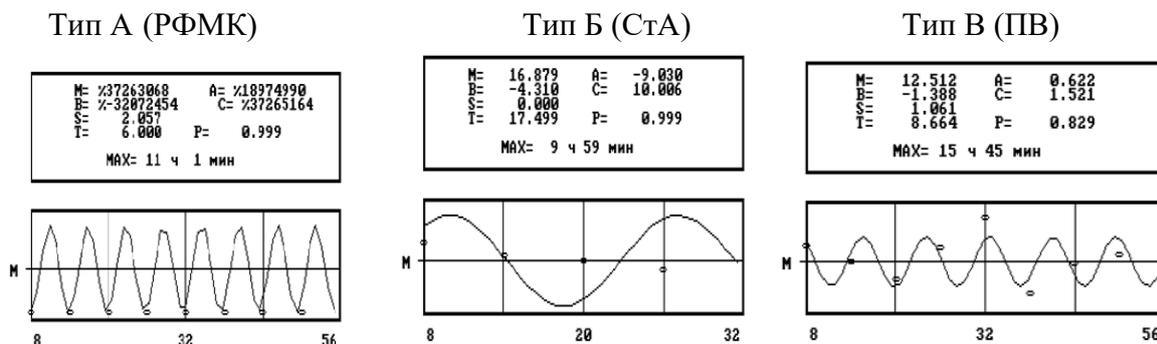


Рис. 3. Типы ультрадианных ритмов при экспериментальном перитоните

Во всех режимах приема фитококтейля высокочастотные биоритмы (тип А) отсутствовали, что может свидетельствовать о наличии этого типа ритмов как признака десинхроноза.

По данным литературы, биологически активные вещества природных адаптогенов способны оказывать местное общее и местное стресс-лимитирующее действие. Так, по данным исследования эффектов мелатонина в режиме профилактики на экспериментальной модели липополисахаридной эндотоксемии с развитием ЭП было показано снижение интенсивности оксидативного стресса, повышение взаимодействия между звеньями системы антиоксидантной защиты [15], а учитывая то, что некоторые биоэффекты фитоадаптогенов реализуются через рецепторы мелатонина, то прием фитококтейля за счет нормализации

АОС снижал степень поражения системы гемостаза. С теоретической точки зрения признаком активности фитоадаптогенов является формирование ультрадианной адаптивной перестройки, которая способствует тенденции к удержанию стабильного состояния даже при таких глубоких системных нарушениях.

Заключение. На основании экспериментальных данных выявлено, что при экспериментальном перитоните формируется десинхроноз (снижение количества статистически значимых ритмов менее 50%), нарушается циркадианная регуляция. В структуре ультрадианных ритмов уже в 1-е сутки моделирования перитонита появляются ритмы с характерными для десинхронозов признаками (период – 4–7 часов, акрофазы в утренние часы).

Структура повреждения временной организации имеет сезонные составляющие, зимой преобладают ультра- (100%), летом – инфрадианные (66,7%) биоритмы, т.е. летом поражение структуры биоритмов и снижение адаптационных механизмов выше.

Использование фитоадаптогенов в указанных дозировках в коррекции нарушений системы гемостаза малоэффективно, хотя при формировании «структурного следа» после их приема выраженный десинхроноз формируется к 7-м суткам эксперимента. Выраженная активность воспалительного процесса при перитоните исключает адаптационные ресурсы из контура регуляторных процессов, что нивелирует эффекты комплексных фитоадаптогенов после 7 суток, приводя к смерти животных. Тем не менее продолжительность жизни при лечебно-профилактическом приеме фитококтейля была выше.

Таким образом, на фоне экспериментального перитонита развивается острый десинхроноз системы гемостаза, сопровождающийся ДВС-синдромом. Нарушение гемостаза с использованием терапевтических доз фитоадаптогенов можно корригировать только на ранних стадиях процесса преимущественно за счет активации центральной регуляции повышения силы корреляций в системах гемостаза и микроциркуляции. Регуляторные эффекты фитоадаптогенов имеют сезонную вариабельность, положительные эффекты фитокоррекции более выражены в зимний сезон года.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э. Растительные адаптогены. Ставрополь: изд-во СтГМА, 2009. 232 с.
2. Датиева Ф.С., Тагаева И.Р., Урумова Л.Т., Ботоева Н.К. Комплексные фитоадаптогены горных и предгорных районов Северной Осетии-Алании и их возможная роль в профилактике нарушений здоровья населения // Устойчивое развитие горных территорий.

2011. № 2 (8). С. 41-44.

3. Забродин О.Н. Концепция Н.В. Лазарева об адаптогенах в аспекте учения о нервной трофике // Психофармакология и биологическая наркология. 2005. Т. 5. Вып. 4. С. 1108-1112.
4. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. J. of Intensive Care. 2016. vol. 4. no 23. P. 1-8.
5. Barranco-Medina S., Pozzi N., Vogt A.D., Di Cera E. Histone H4 promotes prothrombinautoactivation. J. Biol. Chem. 2013. vol. 288 (50). P. 35749-35757.
6. Nakamura S., Imamura T., Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes. J. Thromb. Haemost. 2004. vol. 2 (2). P. 214–217.
7. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Исаков И.Д., Исакова А.В., Каширина Е.П. Роль нитроксидергической системы в регуляции окислительного стресса в печени у крыс с экспериментальным перитонитом // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-4. С. 724-731.
8. Кашафеева А.А., Гаймоленко С.Г., Дамдинов Р.И. Оптимизация местного применения раствора гипохлорита натрия при экспериментальном перитоните // Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 1. С. 117-127.
9. Терещенко О.А., Боташев А.А., Помещик Ю.В., Сергиенко В.И., Петросян Э.А. Состояние эндотелия сосудов при экспериментальном желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т. 61. № 1. С. 78-81.
10. Демченко Г.А., Булекбаева Л.Э., Абдрешов С.Н. Лимфоток, биохимический клеточный состав лимфы и крови при экспериментальном перитоните // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5-2. С. 222-223.
11. Фастова И.А., Гоник М.И. Коагулирующая активность крови и лимфы при экспериментальном перитоните // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17. № 4. С. 161-164.
12. Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А., Мелкумян А.Л. Лабораторная диагностика системы гемостаза. М.: Литтерра, 2011. 136 с.
13. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М.: Гэотар-МЕД, 2002. 240 с.
14. Гостищев В.К., Косинец В.А., Матусевич Е.А., Адаменко Г.П. Иммуномодулирующее действие омегавена при экспериментальном распространенном гнойном перитоните // Новости хирургии. 2011. Т. 19 (6). С. 15-23.
15. Alamili M., Bendtzen K., Lykkesfeldt J. Melatonin suppresses markers of inflammation and oxidative damage in a human daytime endotoxemia model. Journal of Critical Care. 2014. P. 184.e9–184.e13.