

зии, на некоторых участках - глубокие. В кардиальном отделе желудка установлена атрофия поверхностного эпителия, дистрофия эпителия желез, эрозии и изъязвления эпителия, а также морфологические признаки распространенного умеренного и выраженного хронического гастрита.

**Ключевые слова:** синдром Мэллори-Вайсса, портальная гипертензия, гистологические изменения эзофагокардиального участка.

*Shaprinский V.O., Korol A.P., Dzoba A.I.*

#### HISTOLOGICAL CHANGES OF ESOPHAGO-CARDIAC AREA UNDER THE INFLUENCE OF PORTAL HYPERTENSION IN EXPERIMENTS ON RATS

**Summary.** *Esophago-cardiac area is the place where the longitudinal tearing and bleeding of the mucous membrane and deeper located layers occur with the Mallory-Weiss syndrome. The aim of our research is to study the histological changes of esophago-cardiac area under the influence of portal hypertension in experiments on rats. As a result of histological examination found that in response to the increase of portal venous pressure in the area of esophageal-gastric transition occurs the appearance of the new vessels. Those veins don't have complete vessel wall, which is much thinned, atrophied and more prone to rupture. In the distal part of esophagus the superficial erosion were noted, and in some areas there were deep erosion. In the cardio of the stomach marked atrophy of the surface epithelium, dystrophy of glands epithelium, erosion and ulceration of the epithelium, as well as morphological signs of widespread temperate and pronounced chronic gastritis.*

**Key words:** *Mallory-Weiss syndrome, portal hypertension, histological changes of esophago-cardiac area.*

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2014 р.

Шапринський Володимир Олександрович - д. мед. н., професор, завідувач кафедри хірургії №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова; shaprinский@rambler.ru

Король Анатолій Петрович - к. мед. н., доцент кафедри гістології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; anatoliy-korol@mail.ru

Дзьоба Андрій Ігорович - магістрант кафедри хірургії №1, ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 063 531-35-36; Doctor.dzoba@gmail.com

© Биркун А.А., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И.

УДК: 616.24-002:616-08:615:599.323.4:616-092.4

**Биркун А.А., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И.**

ГУ "Крымский государственный медицинский университет им.С.И.Георгиевского", кафедра патологической физиологии (бульв. Ленина, 5/7, г.Симферополь, 95006, АР Крым)

### СУРФАКТАНТ-АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ: МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОТЕОЛИЗА

**Резюме.** *Благодаря способности снижать поверхностное натяжение бронхоальвеолярной жидкости и расправлять ателектазированные участки, экзогенный сурфактант может быть использован как средство, улучшающее доставку антибиотиков в очаг легочной инфекции. Цель исследования состояла в том, чтобы изучить влияние сочетанного введения антибиотика и сурфактанта в дыхательные пути крыс с экспериментальной бактериальной пневмонией путем оценки морфологических изменений и состояния процессов протеолиза. Результаты оценки продемонстрировали существенные преимущества комбинированной терапии в сравнении с монотерапией сурфактантом и монотерапией антибиотиком, о чем свидетельствует уменьшение морфологических проявлений острой пневмонии, снижение локальной и системной протеолитической активности и возрастание активности ингибиторов протеиназ.*

**Ключевые слова:** *сурфактант, пневмония, Pseudomonas aeruginosa, лечение, протеолиз.*

#### Введение

Острая воспалительная патология легких составляет одну из наиболее значимых проблем для современной медицины, что подтверждается высоким уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [Mizgerd, 2008]. В связи с этим, непрерывно продолжается поиск новых патогенетически обоснованных методов терапии, способных в целом повысить эффективность лечения и уменьшить риск возможных осложнений.

Следует отметить, что основным этиопатогенетическим подходом к лечению бронхолегочного воспаления является использование антибиотиков. Однако, в связи с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов и ограниченным количеством доступных пре-

паратов, активных в отношении полирезистентных возбудителей [Bush, 2010], существует постоянная потребность в совершенствовании подходов к использованию антибиотиков. Одним из таких подходов является введение антибактериальных препаратов в дыхательные пути с целью формирования высокой концентрации антибиотика в очаге легочной инфекции при низком уровне системной токсичности [Luyt et al., 2011].

Учитывая способность экзогенного сурфактанта снижать поверхностное натяжение и обеспечивать эффективное периферическое распределение растворов в дыхательных путях при интратрахеальном применении, было предложено использовать его в качестве сред-

ства, улучшающего доставку антибиотиков в очаг легочного воспаления [Kharasch et al., 1991]. Несмотря на теоретическое обоснование данного подхода, количество исследований, направленных на изучение эффектов комбинированного использования сурфактанта и антибиотика, весьма ограничено [Haitsma et al., 2001; Биркун 3-й, 2011; Биркун 3-й и др., 2012; Биркун и др., 2013].

*Цель* исследования - изучить влияние сочетанного введения антибиотика и сурфактанта в дыхательные пути крыс с экспериментальной бактериальной пневмонией при сравнении с монотерапией антибиотиком и экзогенным сурфактантом путем оценки морфологических изменений в легких и состояния процессов протеолиза.

### Материалы и методы

Взрослые самцы крыс линии Wistar ( $n=119$ ) массой 180-220 г были распределены в 10 групп в зависимости от характера субстанции, введенной в трахею на этапе индукции пневмонии (бактериальная взвесь или физраствор), и вида терапевтического воздействия через 6 часов после индукции пневмонии: неинфицированные крысы без терапии (интактные; 6 особей), с введением физиологического раствора (18), сурфактанта (12), амикацина (16) и комбинации сурфактант-амикацин (11); инфицированные крысы без терапии (11), с введением физраствора (12), сурфактанта (11), амикацина (11) и комбинации сурфактант-амикацин (11).

Пневмонию индуцировали пункцией трахеи с болюсным введением бактериальной взвеси, приготовленной из суточной культуры *Pseudomonas aeruginosa* (штамм ATCC 27853). Оптическая плотность взвеси соответствовала 10 единицам мутности по стандарту McFarland ( $3,0 \times 10^9$  КОЕ/мл). Дозы сурфактанта (Сузакрин, Докфарм, Украина) и амикацина (Амицил, Киевмедпрепарат, Украина) рассчитывали исходя из максимальных суточных доз, рекомендованных для взрослых пациентов (10 мг/кг и 15 мг/кг соответственно). Приготовление раствора антибиотика, эмульсии сурфактанта и экспериментальной смеси антибиотик+сурфактант выполняли с использованием стерильного 0,9% NaCl непосредственно перед интратрахеальным введением.

После выведения из эксперимента у подопытных животных отбирали серию проб: в начале проведения эксперимента (интактные крысы), спустя 6 часов после начала эксперимента (инфицированные крысы без терапии) и 24 часа от начала опыта.

Пробы легочной ткани исследовали патогистологически с помощью светового микроскопа "Olympus CX41" (срезы окрашивали гематоксилином и эозином). Ключевые морфологические показатели оценивали полуколичественным методом в баллах в зависимости от выраженности изменений (0 - отсутствуют, 1 - слабые; 2 - умеренные; 3 - сильные).

Для оценки состояния протеиназ-ингибиторной системы определяли трипсиноподобную (ТПА), эластазоподобную (ЭПА), антитриптическую активность (АТА) и уровень кислотостабильных ингибиторов (КСИ) в бронхоальвеолярном смыве (БАС) и сыворотке крови [Кубышкін та ін., 2010]. Для этой цели использовали спектрофотометр "BioMate 5" (Великобритания).

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики (t-тест Стьюдента). Уровень вероятности различий  $p < 0,05$  рассматривали как статистически значимый.

### Результаты. Обсуждение

Развитие острой гнойной пневмонии у экспериментальных животных при введении *P. aeruginosa* подтвердилось биохимическими и морфологическими изменениями во всех группах инфицированных крыс.

Согласно результатам оценки состояния протеиназ-ингибиторной системы, спустя 6 часов после индукции пневмонии в сыворотке крови определялось существенное увеличение АТА и ТПА ( $p < 0,05$ ) при отсутствии значимых изменений КСИ и значительном уменьшении уровня ЭПА ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). При этом анализ БАС показал рост ТПА ( $p < 0,05$ ) наряду с тенденцией к увеличению ЭПА, АТА и КСИ.

Через 24 часа после заражения наблюдалось усиление системного протеиназ-ингибиторного ответа, что проявилось значительным возрастанием АТА ( $p < 0,05$ ) и уровня КСИ ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови в сравнении с показателями, зарегистрированными через 6 часов после индукции пневмонии, тогда как статистически существенные различия для ТПА и ЭПА сыворотки и показателей, полученных при анализе БАС, отсутствовали (см. табл. 1).

Наряду с изменениями активности протеиназ и их ингибиторов, динамику острого воспалительного ответа отражали морфологические данные (табл. 2). В сравнении с группой интактных животных у инфицированных крыс через 6 часов после заражения на фоне нарастания острых расстройств микроциркуляции установлены отчетливые морфологические признаки очагового гнойного бронхита и очаговой гнойной бронхопневмонии, а именно: наличие гнойного материала в бронхах, гнойно-некротической деструкции бронхиальных стенок, гнойного перибронхита, очаговых скоплений нейтрофилов в респираторной ткани, острых микроабсцессов.

Спустя 24 часа после интратрахеального введения бактерий выявлено дополнительное усиление признаков нарушения микроциркуляции (нарастание неравномерности кровенаполнения легочной ткани, венозного полнокровия с признаками стаза, перибронхиального и периваскулярного отека, отека альвеолярной ткани), а также проявлений очаговых гнойных бронхита и пневмонии по показателям эксфолиации бронхиального эпителия, наличия гнойного материала в брон-

**Таблиця 1.** Показатели активности протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и БАС интактных и инфицированных крыс.

Характер воздействия, срок выведения из эксперимента (n)	Сыворотка крови				БАС			
	АТА, ИЕ/мл	КСИ, ИЕ/мл	ТПА, мкМ/мл*мин	ЭПА, мкМ/мл*мин	АТА, мИЕ/мг	КСИ, мИЕ/мг	ТПА, мкМ/мг*мин	ЭПА, мкМ/мг*мин
интактные, 0 ч (6)	29,34 ± 1,99	2,89 ± 0,29	0,41 ± 0,03	2,38 ± 0,26	23,66 ± 7,33	1,82 ± 0,47	24,72 ± 2,18	4,79 ± 0,41
без терапии, 6 ч (11)	36,37 ± 2,60*	2,50 ± 0,11	0,60 ± 0,06*	1,27 ± 0,27*	27,78 ± 2,68	2,07 ± 0,43	35,88 ± 3,23*	5,55 ± 0,35
физраствор, 24 ч (12)	44,91 ± 2,95†	4,11 ± 0,06†	0,64 ± 0,09	1,55 ± 0,15	25,33 ± 3,88	2,88 ± 0,59	34,97 ± 2,26	6,59 ± 0,40

**Примечание:** данные представлены в формате "среднее ± стандартная ошибка среднего"; \*, † - статистически существенная разница в сравнении с группой интактных крыс и группой животных без терапии, соответственно.

**Таблиця 2.** Показатели полуколичественной морфологической оценки легочной ткани интактных и инфицированных крыс.

Морфологические признаки	Характер воздействия, срок выведения из эксперимента (n)					
	интактные, 0 ч (6)	Инфицированные				
		без терапии, 6 ч (11)	физ-раствор, 24 ч (12)	сур-фактант, 24 ч (11)	амикацин, 24 ч (11)	сурфактант+амикацин, 24 ч (11)
Неравномерность кровенаполнения легких	0,33 ± 0,21	0,73 ± 0,19	1,42 ± 0,19†	1,91 ± 0,16	2,09 ± 0,21§	1,27 ± 0,27
Венозное полнокровие	1,17 ± 0,17	0,91 ± 0,21	1,75 ± 0,25†	2,18 ± 0,23	2,09 ± 0,16	1,27 ± 0,24
Стаз	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,11	0,00 ± 0,00	0,45 ± 0,25	0,00 ± 0,00
Перибронхиальный отек	0,00 ± 0,00	1,45 ± 0,16*	2,08 ± 0,23†	1,73 ± 0,19	1,73 ± 0,19	1,00 ± 0,19§
Периваскулярный отек	0,83 ± 0,17	1,64 ± 0,15*	2,08 ± 0,19	2,27 ± 0,19	2,09 ± 0,16	1,27 ± 0,19§
Отек респираторной ткани	0,00 ± 0,00	1,64 ± 0,24*	2,25 ± 0,22	2,45 ± 0,21	2,45 ± 0,31	1,91 ± 0,31
Легочные кровоизлияния	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,50 ± 0,29	0,73 ± 0,27	0,55 ± 0,37	0,00 ± 0,00
Зоны ателектаза, дистелектаза, вздутия	1,83 ± 0,17	1,73 ± 0,14	1,83 ± 0,11	2,18 ± 0,12§	2,45 ± 0,16§	1,91 ± 0,09
Перибронхиальная лимфоидная гиперплазия	1,83 ± 0,31	1,27 ± 0,24	0,83 ± 0,17	0,64 ± 0,28	1,09 ± 0,25	1,00 ± 0,23
Лимфоидные скопления в паренхиме	0,67 ± 0,33	0,45 ± 0,16	0,42 ± 0,15	0,36 ± 0,20	0,82 ± 0,26	0,45 ± 0,16
Скопления макрофагов в респираторной ткани	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,75 ± 0,30†	1,18 ± 0,23	1,45 ± 0,21	2,18 ± 0,35§
Скопления эозинофилов в респираторной ткани	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Эксфолиация бронхиального эпителия	1,00 ± 0,00	2,45 ± 0,21*	2,83 ± 0,11	2,27 ± 0,24§	2,64 ± 0,15	1,91 ± 0,25§
Очаговый гнойный бронхит:						
<i>гнойный материал в бронхах</i>	0,00 ± 0,00	1,82 ± 0,30*	2,25 ± 0,25	1,64 ± 0,20	1,45 ± 0,34	0,91 ± 0,16§
<i>деструкция бронхиальных стенок</i>	0,00 ± 0,00	1,91 ± 0,28*	2,67 ± 0,19†	2,18 ± 0,26	2,09 ± 0,28	1,18 ± 0,30§
Очаговый гнойный перибронхит	0,00 ± 0,00	1,45 ± 0,21*	2,25 ± 0,30†	2,18 ± 0,33	1,73 ± 0,38	0,73 ± 0,30§
Очаговая гнойная бронхопневмония:						
<i>гнойный материал в бронхах</i>	0,00 ± 0,00	1,82 ± 0,30*	2,25 ± 0,25	1,64 ± 0,20	1,36 ± 0,36	0,82 ± 0,18§
<i>очаговые скопления нейтрофилов в респираторной ткани</i>	0,00 ± 0,00	1,91 ± 0,25*	2,42 ± 0,23	2,45 ± 0,25	2,18 ± 0,38	1,18 ± 0,23§
<i>примесь макрофагов в экссудате</i>	0,00 ± 0,00	0,18 ± 0,12	0,00 ± 0,00	1,18 ± 0,23§	1,27 ± 0,24§	2,36 ± 0,36§
<i>деструкция стенок бронхов</i>	0,00 ± 0,00	1,91 ± 0,28*	2,67 ± 0,19†	2,18 ± 0,26	1,82 ± 0,38	1,09 ± 0,31§
<i>острые микроабсцессы в паренхиме</i>	0,00 ± 0,00	0,73 ± 0,27*	1,92 ± 0,38†	1,73 ± 0,41	0,91 ± 0,37	0,73 ± 0,30§
<i>микроабсцессы с начальными признаками организации</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,64 ± 0,34
<i>серозный экссудат в альвеолах</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,91 ± 0,21§	1,27 ± 0,24§	0,45 ± 0,16
<i>скопления бактерий</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,09 ± 0,28§	0,45 ± 0,21§	0,00 ± 0,00
<i>гнойный васкулит</i>	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,45 ± 0,34§	0,55 ± 0,2§	0,00 ± 0,00

**Примечание:** данные представлены бальной оценкой выраженности морфологического признака в формате "среднее ± стандартная ошибка среднего"; \*, †, § - статистически существенная разница в сравнении с группой интактных крыс, группой животных без терапии и группой крыс, получавших физраствор, соответственно.

хах, гнойно-некротических изменений бронхиальных стенок, гнойного перибронхита, очагового накопления нейтрофилов в респираторной ткани и образования острых микроабсцессов с примесью макрофагов.

**Таблиця 3.** Показатели активности протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови и БАС инфицированных крыс и крыс без моделирования легочного воспаления в зависимости от характера терапевтического воздействия.

Характер воздействия, срок выведения из эксперимента (n)	Сыворотка крови				БАС			
	АТА, ИЕ/мл	КСИ, ИЕ/мл	ТПА, мкМ/мл*мин	ЭПА, мкМ/мл*мин	АТА, мИЕ/мг	КСИ, мИЕ/мг	ТПА, мкМ/мг*мин	ЭПА, мкМ/мг*мин
крысы, инфицированные <i>P. Aeruginosa</i>								
физраствор, 24 ч (12)	44,91±2,95	4,11±0,06	0,64±0,09	1,55±0,15	25,33±3,88	2,88±0,59	34,97±2,26	6,59±0,40
сурфактант, 24 ч (11)	43,02±6,50	6,93±0,12*	0,59±0,07	3,02±0,27*	44,71±4,65*	3,39±0,99	32,51±2,25	5,72±0,36
амикацин, 24 ч (11)	38,11±2,30	5,32±0,17*	0,51±0,09	2,92±0,20*	46,00±11,11	2,98±0,61	33,53±2,88	4,22±0,36*
сурфактант + амикацин, 24 ч (11)	30,31±2,56*	8,85±0,46*	0,47±0,05	2,91±0,15*	42,85±10,86	4,32±0,28*	32,86±0,36	3,62±0,59*
крысы без моделирования легочной инфекции								
физраствор, 24 ч (18)	32,18±1,95	3,26±0,07	0,52±0,05	2,38±0,11	22,39±8,79	3,13±0,51	26,91±2,39	4,67±0,42
сурфактант, 24 ч (12)	33,42±1,88	4,05±0,27*	0,51±0,07	2,02±0,12*	24,29±3,49	3,71±0,26	21,14±0,85*	5,05±0,36
амикацин, 24 ч (16)	31,70±1,53	6,06±0,18*	0,47±0,03	1,70±0,07*	26,95±3,16	4,00±0,62	24,15±2,99	4,18±0,62
сурфактант + амикацин, 24 ч (11)	26,55±0,89*	5,57±0,11*	0,52±0,05	1,77±0,09*	28,70±3,98	2,12±0,66	25,14±2,40	4,06±0,36

**Примечание:** данные представлены в формате "среднее±стандартная ошибка среднего"; \* - статистически существенная разница в сравнении с группой крыс, получавших физраствор.

Применение экзогенного сурфактанта по сравнению с эндотрахеальным введением физраствора характеризовалось существенным усилением неравномерности воздухонаполнения легких, уменьшением эксфолиации бронхиального эпителия, а также тенденцией к уменьшению признаков гнойного воспаления на уровне бронхо-сосудистого барьера при некотором усилении таковых на уровне альвеолярного отдела легких: уменьшение гнойного материала в бронхах, деструкции стенок бронхов, явления перибронхита и формирования микроабсцессов, существенное накопление альвеолярных макрофагов в паренхиме и серозного экссудата в просвете альвеол, наличие бактериальных кластеров и выявление признаков гнойного васкулита (см. табл. 2).

У инфицированных крыс, которым вводили раствор амикацина, выявлены аналогичные изменения, свидетельствующие о некотором уменьшении признаков гнойного воспаления. При использовании амикацина, тем не менее, не наблюдалось существенного усиления эксфолиации эпителия бронхов или значимых проявлений гнойного васкулита. Кроме того, в отличие от крыс, получавших физраствор, у таких животных определялась достоверно большая неравномерность кровенаполнения легких.

Комбинированная терапия сурфактантом и антибиотиком характеризовалась значительным уменьшением признаков нарушения микроциркуляции по показателям перибронхиального и периваскулярного отека при отсутствии стаза и геморрагического компонента и с тенденцией к уменьшению отека альвеолярной ткани и венозного полнокровия. Существенно меньшая выраженность сращивания бронхиального эпителия сопровождала статистически значимое (в отличие от групп изолированной терапии сурфактантом и антибиотиком)

уменьшение всех проявлений острого гнойного воспаления, а именно: гнойного материала в бронхах, деструкции бронхиальной стенки, перибронхита, накопления нейтрофилов в респираторной ткани и микроабсцессов в паренхиме. Важной особенностью оказалось отсутствие бактериальных кластеров и признаков гнойного васкулита. Кроме того, определялось существенное усиление макрофагальной реакции по показателям накопления макрофагов в респираторной ткани и в альвеолярном экссудате, а также очаговые склеротические изменения в паренхиме в виде образования стенок микроабсцессов.

У крыс с пневмонией, получавших сурфактант, амикацин и экспериментальную смесь сурфактант-амикацин, установлено выраженное увеличение активности кислотостабильных ингибиторов и ЭПА в сыворотке крови по сравнению с животными, которым вводили физраствор ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). При этом среди всех групп инфицированных животных в группе комбинированной терапии были зарегистрированы наименьшие показатели ЭПА и АТА, а также наибольшие показатели КСИ в сыворотке крови. Непосредственное сравнение эффектов монотерапии амикацином и комбинированной терапии подтвердило существенные преимущества последней по показателям АТА ( $p < 0,05$ ) и КСИ ( $p < 0,001$ ).

Анализ БАС инфицированных животных, которым в трахею вводили сурфактант, амикацин и смесь сурфактанта с амикацином, в целом показал тенденцию к увеличению АТА и КСИ, а также снижению ТПА и ЭПА в сравнении с показателями, полученными для группы физраствора (см. табл. 3). Статистически существенное снижение ЭПА определялось в группе комбинированной терапии и в группе крыс, получавших амика-

цин без сурфактанта ( $p < 0,001$ ). Крім того, в отличие от групп изолированной терапии сурфактантом и амикацином, группа комбинированной терапии характеризовалась значительным ростом КСИ ( $p < 0,05$ ). Показатели, отражающие состояние протеиназ-ингибиторной системы при различных типах терапевтического воздействия у крыс без моделирования воспаления в легких представлены в таблице 3.

Результаты исследования свидетельствуют, что среди всех испытанных форм терапевтического воздействия комбинированная сурфактант-антибактериальная терапия при острой гнойной пневмонии характеризовалась наиболее благоприятными морфологическими изменениями и профилем протеиназ-ингибиторной системы.

Важная роль неспецифических протеиназ и их ингибиторов в развитии бронхолегочной патологии позволяет использовать реакцию протеиназ-ингибиторной системы в качестве чувствительного индикатора, отражающего эффекты воздействия на легкие при моделировании воспалительного процесса [Кубышкин, Фомочкина, 2008].

Ранее было показано, что *in vitro* препараты легочного сурфактанта свиньи и амикацина не обладают непосредственным взаимным влиянием на противомикробные и поверхностно-активные свойства [Биркун 3-й, 2011; Биркун 3-й и др., 2012]. Следовательно, выявленные в настоящем исследовании преимущества комбинированной терапии могут быть обусловлены опосредованной сурфактантом улучшенной доставкой антибиотика в респираторный отдел легких, что обеспечивает более эффективное в сравнении с монотера-

пией антибиотиком снижение бактериального обсеменения легких и миграции гранулоцитов в очаг воспаления, а следовательно более выраженное уменьшение локальной и системной активности протеолитических ферментов и результирующих деструктивных изменений в респираторной ткани.

Эти наблюдения согласуются с результатами проведенной микробиологической оценки [Биркун и др., 2013] и служат дополнительным свидетельством перспективности использования экзогенного сурфактанта в качестве носителя антибиотиков при введении в дыхательные пути.

### Выводы и перспективы для дальнейших разработок

1. Комбинированное интратрахеальное применение экзогенного сурфактанта и амикацина характеризовалось снижением локальной и системной протеолитической активности, возрастанием активности ингибиторов протеиназ и уменьшением морфологических проявлений острой пневмонии.

2. Морфологическая оценка и анализ состояния неспецифических протеиназ и их ингибиторов продемонстрировали существенные преимущества комбинированной терапии в сравнении с монотерапией сурфактантом и монотерапией антибиотиком.

Полученные результаты могут послужить основой для дальнейшего внедрения комбинированной сурфактант-антибактериальной терапии в клиническую практику с целью лечения острой пневмонии, а также для изучения сурфактанта в качестве носителя других лекарственных препаратов.

### Список литературы

- Биркун А.А. 3-й. Влияние антибиотиков, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии, на поверхностную активность экзогенного сурфактанта // Биркун А.А. 3-й // Патологія.- 2011.- Т.8., №1.- С.13-16.
- Кубышкин А.В. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких // А.В.Кубышкин, И.И.Фомочкина // Укр. біохімічний журнал.- 2008.- Т.80, №1.- С.89-95.
- Методи визначення активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах: Метод. реком. // А.В.Кубышкин, В.З.Харченко, П.Ф.Семенець [та ін.].- Установа-розробник: ДУ "Кримський державний медичний університет ім.С.І.Георгієвського" МОЗ України.- К., 2010.- 28с.
- Микробиологическая и физико-химическая оценка эффективности комбинированной терапии препаратом экзогенного сурфактанта и амикацином при экспериментальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* // А.А.Биркун, Ю.Л.Криворученко, О.Н.Постникова [и др.] // Эксперим. і клін. мед.- 2013.- №1 (58).- С.71-77.
- Оценка влияния экзогенного сурфактанта на антибактериальные свойства препаратов, активных в отношении полирезистентных возбудителей госпитальной пневмонии // А.А.Биркун 3-й, Ю.Л.Криворученко, О.Н.Постникова [и др.] // Укр. біофармацевт. журнал.- 2012.- №1-2.- С.96-102.
- Bush K. Alarming beta-lactamase-mediated resistance in multi-drug-resistant Enterobacteriaceae // Curr. Opin. Microbiol.- 2010.- Vol.13.- P.558-564.
- Haitsma J.J. Exogenous surfactant as a drug delivery agent // J.J.Haitsma, U.Lachmann, B.Lachmann // Adv. Drug Deliv. Rev.- 2001.- Vol.47 (2-3).- P.197-207.
- Pulmonary surfactant as a vehicle for intratracheal delivery of technetium sulfur colloid and pentamidine in hamster lungs // V.S.Kharasch, T.D.Sweeney, J.Fredberg [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis.- 1991.- Vol.144.- P.909-913.
- Nosocomial and Ventilator-Associated Pneumonia: Aerosolised treatment for VAP // C.E.Luyt, A.Combes, A.Nieszewska [et al.] // Eur Respir Mon.- 2011.- Vol.53.- P.54-65.
- Mizgerd J.P. Acute lower respiratory tract infection // J.P.Mizgerd // N. Engl. J. Med.- 2008.- Vol.358 (7).- P.716-727.

*Біркун О.О., Кубышкин А.В., Фомочкина І.І.*

### СУРФАКТАНТ-АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ: МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА ТА АНАЛІЗ СТАНУ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ

**Резюме.** Завдяки здібності знижувати поверхневий натяг бронхоальвеолярної рідини та розправляти ателектазовані ділянки, екзогенний сурфактант може бути використаний як засіб, що покращує доставання антибіотиків до вогнища легеневої

інфекції. Мета дослідження полягала в тому, щоб вивчити вплив сполученого введення антибіотика і сурфактанта в дихальні шляхи пацюків з експериментальною бактеріальною пневмонією шляхом оцінки морфологічних змін та стану процесів протеолізу. Результати оцінювання продемонстрували суттєві переваги комбінованої терапії порівняно з монотерапією сурфактантом і монотерапією антибіотиком, про що свідчить зменшення морфологічних ознак гострої пневмонії, зниження локальної та системної протеолітичної активності та зростання активності інгібіторів протеїнази.

**Ключові слова:** сурфактант, пневмонія, *Pseudomonas aeruginosa*, лікування, протеоліз.

*Birkun A.A., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I.*

### **SURFACTANT-ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE EXPERIMENTAL PNEUMONIA: MORPHOLOGIC ASSESSMENT AND ANALYSIS OF PROTEOLYSIS PROCESSES**

**Summary.** *The ability of exogenous surfactant to decrease surface tension of bronchoalveolar fluid and to re-expand atelectatic areas offers an opportunity to use it as a vehicle to enhance delivery of antibiotics into foci of pulmonary infection. The study was aimed to investigate effects of combined intratracheal administration of antibiotic and surfactant in rats with experimental bacterial pneumonia by means of morphologic assessment and analysis of proteolysis processes. The results of assessment demonstrated significant advantages of the combined therapy over the monotherapy with surfactant or antibiotic as evidenced by reduction of histopathologic manifestations of acute pneumonia, decrease of local and systemic proteolytic activity and increase in activity of proteinase inhibitors.*

**Key words:** surfactant, pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, treatment, proteolysis.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2014 р.

*Биркун Алексей Алексеевич* - ассистент кафедры медицины неотложных состояний и анестезиологии ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; birkunalexei@gmail.com

*Кубышкин Анатолий Владимирович* - д. мед. н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского"; birkunalexei@gmail.com

*Фомочкина Ирина Ивановна* - к. мед. н., ассистент кафедры патологической физиологии ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского"; birkunalexei@gmail.com

---

© Рикало Н.А.

УДК: 616.092:615.9:616.36-002

**Рикало Н.А.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра патофізіології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## **МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ**

---

**Резюме.** *Морфологічними особливостями хронічного токсичного гепатиту у статевонезрілих щурів, який моделювався протягом шести тижнів введенням ССІ4 та етанолу, є значний набряк, цитоліз, васкуліт, дистрофічно-некротичні зміни та виразна запальна інфільтрація. Дані предиктори фіброзу слугують морфологічним субстратом для розвитку численних щільних сполучнотканинних порто-портальних, порто-центральної септ з облітерацією центральних вен та формуванням різних розмірів псевдокапсул. Через 14 тижнів від початку експерименту характерними ознаками цирозу печінки, що сформувався на тлі хронічного токсичного гепатиту, була наявність сполучнотканинних септ з облітерацією центральних вен та формуванням псевдокапсул. Спонтанна регенерація у даному випадку відбувалася значною мірою за рахунок поліплоїдизації та гіпертрофії гепатоцитів.*

**Ключові слова:** хронічний токсичний гепатит, цироз, статевонезрілі щури.

### **Вступ**

Гостра та хронічна патологія печінки різної етіології у дітей залишається важливою медико-соціальною проблемою сьогодення через велику частоту та небезпечні для життя ускладнення. Класичною моделлю для відтворення типових патологічних процесів у печінці вважається токсичний гепатит, спричинений ССІ<sub>4</sub> [Мансуров, 1976; Ширяева, 2007; Issa, 2003; Luo, 2004; Aram, 2009; Moles, 2009; Ding, 2010]. Введенням ССІ<sub>4</sub> й етанолу можна порівняно легко і швидко викликати білкову та жирову дистрофію печінки, розлади кровообігу, порушення екскреції жовчі, тоді як фіброзування органу, особливо за типом цирозу, відбуваються лише при певних умовах дослідження та тривалого експерименту [Мансуров, 1976; Issa et al., 2003; Shiryaeva et al., 2008; Aram, 2009;

Torbenson et al., 2009]. У більшості випадків експериментальний цироз печінки моделюють на білих статевозрілих щурах шляхом ізольованого введення ССІ<sub>4</sub> протягом тривалого часу - від 2 до 13 місяців [Гудима, 1999; Luo, 2004; Aram, 2009; Torbenson et al., 2009], або у поєднанні з етанолом [Мансуров, 1976; Зимин, 2001; Бакширов, 2007]. Із морфологічних знахідок слід відмітити формування портального ЦП при комбінованому введенні етанолу та ССІ<sub>4</sub>, за рахунок збільшення вмісту ацетальдегіду і лактату, які можуть стимулювати синтез колагену фібробластами, що, у свою чергу, веде до накопичення сполучної тканини у печінці і розвитку цирозу [Зимин, 2001; Ширяева, 2007], тоді ж як ізольоване введення ССІ<sub>4</sub> призводить частіше до постнекро-