

© Коллектив авторов, 2017
УДК 577.125.8:615.217.4+616.12-008.331.1

Саидов М.З., Далгатова А.А., Курбанов К.З., Гамзаева А.У.

Патогенетическая оценка иммунологической реактивности при синдроме длительного сдавления

Дагестанский государственный медицинский университет, 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д.1

Цель исследования: изучение в эксперименте состояния адаптивного иммунитета и патоморфологии органов иммунной системы при синдроме длительного сдавления в эксперименте. **Методика:** синдром длительного сдавления I, II и III степени тяжести моделировали на крысах путём наложения тисков на задние лапки на 2, 4 и 6 ч. Уровень растворимых CD3G, CD19, TNF- α , ИЛ-6 и ИФ- γ определяли методом ИФА. Оценивали патоморфологические изменения в лимфоидных органах на гистологических препаратах. **Результаты:** Показано, что компрессионная травма сопровождается эндотоксемией, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов — TNF- α , ИФ- γ и ИЛ-6 и кортизола, а также увеличением сывороточного уровня растворимых CD3G и CD19, выраженными изменениями структурно-функционального состояния органов иммунной системы. **Заключение:** Полученные результаты свидетельствуют о выраженных изменениях системы адаптивного иммунитета на фоне стресс-реакции и гиперкортизолемии.

Ключевые слова: синдром длительного сдавления, эндотоксикоз, лимфоциты, растворимые CD3G и CD19, TNF- α , ИЛ-6, ИФ- γ , патоморфология лимфоидных органов.

Для корреспонденции: Саидов Марат Зиявдинович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии Даггосмедуниверситета, e-mail: marat2002@pochta.ru

Для цитирования: Саидов М.З., Далгатова А.А., Курбанов К.З., Гамзаева А.У. Патогенетическая оценка иммунологической реактивности при синдроме длительного сдавления. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 65—71.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.05.2016

Saidov M.Z., Dalgatova A.A., Kurbanov K.Z., Gamzaeva A.U.

Pathogenetic evaluation of immunologic reactivity in crush syndrome

Dagestan State Medical University, 367000, Machachtkala, Lenin sq., 1, Russia

The purpose. Pathogenesis evaluation of adaptive immune system and immunomorphology lymphoid organs in experimental crush syndrome. **Methods.** crush syndrome I, II and III stage of hard was modeling by injury-crushing on 2, 4 and 6 hours after limb compression in rats. The level of soluble CD3G, CD19, TNF- α , IL-6 and IF- γ was measuring by IEA methods. The pathomorphologic changes was evaluated on histologic slides. **Results.** It was shown that compression trauma induces multi-system changes including endotocsemia, hyperproduction of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-6, IF- γ and cortisol, high serum levels of soluble CD3G and CD19, intensive changes of structural and functional changes in lymphoid organs. **Conclusion.** The results obtained were shown the intensive changes of adaptive immune systems including stress reaction and hypercortisolemia.

Keywords: crush syndrome, endotocsemia, lymphocytes, soluble levels CD3G, CD19, TNF- α , IL-6, IF- γ , cortisol, pathomorphology lymphoid organs.

For citation: Saidov M.Z., Dalgatova A.A., Kurbanov K. Z., Gamzaeva A.U. Pathogenetic evaluation of immunologic reactivity in crush syndrome (experimental research) *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya.* (*Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*). 2017; 61 (1): 65—71. (in Russ.).

For correspondence: Saidov Marat Ziavdinovich, Doctor of Medical Sciences, Chief of Department Pathophysiology of Dagestan State Medical University, 367000, Makhachkala, Lenin sq.,1. Russian Federation, E-mail: marat2002@pochta.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Information about authors:

Saidov M.Z. Doctor of Medical Sciences, Chief of Department Pathophysiology of Dagestan State Medical University
Dalgatova A.A. Post-graduate student of Department Pathophysiology of Dagestan State Medical University
Kurbanov K.Z., Docent of Department Pathophysiology of Dagestan State Medical University
Gamzaeva A.U., Docent of Department Pathophysiology of Dagestan State Medical University

Received 19.05.2016

Введение

Геосейсмические и техногенные катастрофы неизбежно влекут за собой рост травматизма, в структуре которого доминирует синдром длительного сдавления мягких тканей (СДС). Летальность при СДС тяжёлой степени особенно при больших землетрясениях может достигать 80% [1]. Ведущим патогенетическим звеном СДС является реперфузионная токсемия, обусловленная гипермиоглобулинемией, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, превращением миоглобина в солянокислый гематин. Последний является основной причиной развития острой почечной недостаточности при СДС [2, 3]. Тяжёлые формы СДС связаны с выраженной стресс-реакцией, сопровождающейся гиперпродукцией гормонов надпочечников — кортикостероидов и катехоламинов и, как следствие, формированием транзиторного вторичного иммунодефицита.

Очевидно, что в условиях протекания столь тяжёлых патологических процессов иммунная система претерпевает не менее сложную перестройку, которая вносит кардинальные изменения в состояние иммунологической реактивности организма и эти изменения формируют иммунопатогенетическое звено СДС. Показано, что СДС различной степени тяжести сопровождается активацией клеток макрофагально-моноцитарного ряда (CD14+, CD68+), а также клеток адаптивного иммунитета, в частности субпопуляций Т-лимфоцитов — CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток [4—6]. Пик инфильтрации макрофагами места повреждения приходится на 2-е — 5-е сут. посткомпрессионного периода, лимфоцитами — на 7-е сут. [7].

Компрессионная травма индуцирует повышенную экспрессию антигенов I и II классов гистосовместимости (МНС) на клетках макрофагально-моноцитарного ряда, что является стимулом для индукции антиген-специфического адаптивного иммунного ответа на продукты рабдомиолиза [8]. Этот ответ имеет некоторые признаки аутоиммунного, так как при травматическом повреждении, в частности, нервной ткани гиперпродукция провоспалительных цитокинов TNF- β , ИЛ-6 и ИЛ-22 индуцирует синтез ИЛ-17

Т-клетками, что обеспечивает участие в индукции аутоиммунных и воспалительных реакциях [9].

Гипермиоглобулинемия, на этапе ревазуляризации сдавленных тканей, сопровождается индукцией патогенетически значимого ответа системы адаптивного иммунитета на эти антигены. Через несколько часов после компрессионной травмы констатируется гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-6, ИФ- γ). Эти цитокины, взаимодействуя с рецепторами эндотелия, стимулируют хемотаксис нейтрофилов, их миграцию в очаг повреждения. Именно эти клетки выполняют основную «нагрузку» в отношении фагоцитоза клеточного и тканевого детрита и, активируясь, продуцируют микробцидную миелопероксидазу (МПО), выступающую в качестве важного компонента экстрацеллюлярных механизмов противомикробной защиты фагоцитирующих клеток [10]

Крайне важны результаты исследований экспрессии TLR рецепторов на клетках врождённого иммунитета (дендритных клетках, макрофагах, естественных киллерах) при СДС. На экспериментальных моделях СДС показана патогенетическая роль экспрессии TLR рецепторов на клетках макрофагально-моноцитарного ряда и лимфоцитах. Эта экспрессия сопряжена с статистически значимым увеличением пролиферативной активности спленоцитов и продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, TNF- α), Th1+CD4+ субпопуляцией лимфоцитов [11, 12]. Эти и другие данные важны с той точки зрения, что индукция антиген-специфического иммунного ответа и продукция провоспалительных цитокинов при СДС возможна при условии активации клеток врождённого иммунитета через упомянутые TLR рецепторы. Очевидно, что система адаптивного и врождённого иммунитета являются важными компонентами патогенеза СДС.

Таким образом, актуальность изучения иммунопатогенеза СДС не вызывает сомнений. Более того, знание этих механизмов позволит обосновать рекомендации в отношении применения средств иммунотерапии на всех этапах лечения и ведения пострадавших, принятых в медицине катастроф.

Цель исследования — изучение состояния иммунологической реактивности и морфофункционального состояния органов иммунной системы при СДС различной степени тяжести в эксперименте.

Методика

Эксперименты проведены на крысах-самцах Вистар 8—12-месячного возраста, массой 150—180 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Работа с животными проводилась в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Модель СДС воспроизводилась у крыс путём наложения металлических тисков с площадью сдавливающей поверхности 5—6 см². Тиски накладывались на 2, 4 и 6 ч на задние лапки под тиопенталовым наркозом (0,2—0,3 мл 10% раствора тиопентала на одну особь). При этом сила сдавливания была максимальной, но не нарушающей целостность костей нижних конечностей. Такая модель является общепринятой и позволяет точно воспроизводить степень компрессионной травмы. Животные выводились из эксперимента декапитацией под наркозом с последующим забором крови в пробирку с антикоагулянтом и органов системы иммунитета — тимуса, селезёнки, пейеровых бляшек и региональных лимфатических узлов для гистологического исследования.

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы:

1-я группа крыс ($n = 15$) с СДС лёгкой степени (I степень тяжести), время сдавливания — 2 ч;

2-я группа крыс ($n = 15$) — с СДС средней степени (II степень тяжести), время сдавливания — 4 ч;

3-я группа крыс ($n = 15$) — с СДС тяжёлой степени (III степень тяжести), время сдавливания — 6 ч.

Контрольную группу составили 10 интактных крыс.

Для морфологического исследования региональные лимфатические узлы, тимус, пейеровы бляшки и селезёнку фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч, затем общепринятыми в гистологии методами обработки материала готовили парафиновые блоки. Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Наиболее демонстративные препараты сканировались в световом микроскопе «Leica DMLB» со встроенной видеокамерой по программе «Leica QWin Colour (GB) for Image Analysis». Видеозображения переносились на флеш-карту.

Морфометрический анализ включал подсчет количества нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов в нескольких полях зрения при ув.400. Для подсчета выбирали наиболее типичные для данного препарата поля зрения.

Подсчёт абсолютного количества лейкоцитов проводили с применением стандартной методики, согласно которой, после лизиса эритроцитов 3% раствором уксусной кислоты и разведения полученной клеточной взвеси 1:20, проводился подсчёт абсолютного числа клеток в камере Горяева. Относительный уровень нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов в периферической крови крыс подсчитывали в мазках крови после окрашивания по Романовскому-Гимза при ув.400. Далее процент клеток пересчитывался в абсолютные величины.

Для определения уровня CD3G и CD19 в сыворотке крови методом твёрдофазного ИФА использовали наборы «Rat T-cell surface glycoprotein CD3 gamma chain ELISA Kit» и «Rat cluster of differentiation 19 (CD19) ELISA Kit» компании «CUSABIO», кат. №CSB-EL004933RA, кат. №CSB-E14095г; для определения уровня кортизола — наборы «Rat cortisol ELISA Kit» компании «CUSABIO», кат. №CSB-E05112г. Сывороточный уровень ТНФ- α , ИФ- γ и ИЛ-6 определяли, используя наборы «Rat TNF- α ELISA Kit», «Rat Interferon γ (IFN- γ) ELISA Kit» и «Rat Interleukin 6 (IL-6) ELISA Kit» компании «CUSABIO», кат. №CSB-E11987 г., №CSB-E04579 г. и №CSB-E04640 г.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 6,0), а также «Biostat 4.03». База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 25;75-перцентилями. Для определения статистической значимости различий между двумя сравниваемыми выборками использовался критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Использованная экспериментальная модель СДС позволяет воспроизвести основные патофизиологические этапы компрессионной травмы в соответствии с критериями, принятыми в практике медицины катастроф [1]. При моделировании I и II степени тяжести СДС все животные после снятия тисков остались живы, а при III степени тяжести СДС (6 ч сдавливания без нарушения целостности костей нижних лапок) все крысы после снятия тисков погибли. Абсолютное количество лимфоцитов в крови и плотность лимфоцитов в органах иммунной системы при нарастающей степени эндотоксикоза представлены в табл. 1.

Прежде всего обращает на себя внимание статистически значимое снижение абсолютного количества

Таблица 1

Абсолютное количество лимфоцитов в крови, а также клеточная плотность лимфоцитов в органах иммунной системы крыс при СДС I, II и III степени тяжести, Ме (25;75 процентиля)

Группы	Абсолютное количество лимфоцитов в крови, тыс./мкл	Плотность лимфоцитов в региональных лимфатических узлах	Плотность лимфоцитов в пейеровых бляшках	Плотность лимфоцитов в тимусе	Плотность лимфоцитов в селезёнке
I степень СДС, n = 15	1,16 (0,9;1,32)*	400 (340;450)**	200 (160;275)*	400 (370;540)**	260 (200;365)**
II степень СДС, n = 15	0,87 (0,7;1,1)*	200 (160;225)	180 (155;200)*	190 (110;235)	180 (155;200)**
III степень СДС, n = 15	2,21 (1,9;2,45)	250 (215;300)	100 (85;100)*	150 (120;180)*	190 (150;145)*
Контроль, n = 10	2,16 (2;2,3)	230 (202;250)	125 (105;145)	197 (183;200)	110 (100;120)

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с контрольной группой (Т-критерий Манна—Уитни).

циркулирующих лимфоцитов по сравнению с контрольной группой при I и II степенях тяжести СДС. При III степени тяжести СДС эти различия нивелируются. На этом фоне по иному выглядит картина клеточной плотности лимфоцитов в органах иммунной

системы. При I степени СДС плотность во всех исследованных органах иммунной системы статистически значимо превышает аналогичный показатель в контроле. При II степени тяжести СДС статистически значимое повышение клеточной плотности лимфоцитов определяется в пейеровых бляшках и в селезёнке. Но при III степени тяжести СДС изменения диаметрально противоположны: в пейеровых бляшках и в тимусе плотность лимфоцитов статистически значимо снижается, а в селезёнке значимо повышается по сравнению с контролем.

Очевидно, что лимфоцитопения при I и II степенях тяжести СДС свидетельствует о транзитном иммунодефиците, индуцированном попаданием продуктов рабдомиолиза в кровь, а также выбросом корой надпочечников в системную циркуляцию избытка кортизола (табл. 2) как стресс-реакции при СДС, а изменения клеточной плотности лимфоцитов в органах иммунной системы носят реактивный, перераспределительный характер.

Патоморфологически вариации количества лимфоцитов в циркуляции и in situ сопровождались следующими основными изменениями. Со стороны региональных лимфатических узлов при I степени тяжести СДС отмечается уменьшение зоны коркового вещества, синусы расширены, заполнены преимущественно лимфоцитами с примесью макрофагов и плазматических клеток. В фолликулах отмечается снижение количества зрелых лимфоцитов. Центр фолликула представлен преимущественно ретикулярными клетками и лимфобластами. При II степени тяжести СДС отмечается увеличение клеточной плотности лимфоидных фолликулов за счет преимущественно средних лимфоцитов и лимфобластов. Синусы заполнены плазматическими клетками и макрофагами. При III степени тяжести СДС площадь фолликулов уменьшается, плотность клеток остаётся прежней, определяется застойное полнокровие сосудов лимфатических узлов. В синусах лимфоидные клетки в состоянии дегенерации с примесью макрофагов. На рис. 1 представлен препарат регионального лимфатического,

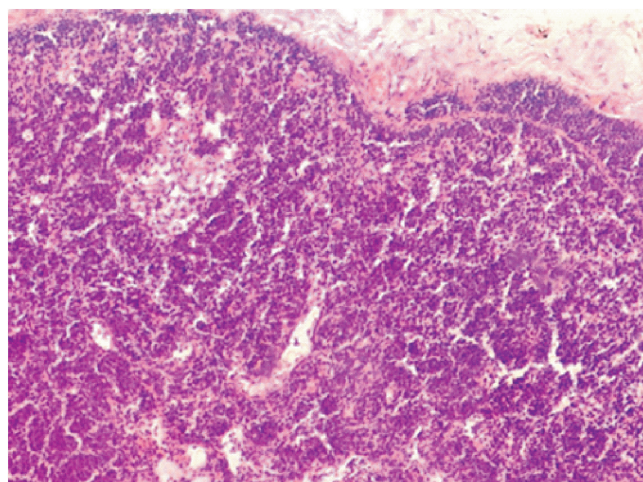


Рис. 1. Лимфатический узел при СДС III степени тяжести, ув.200.

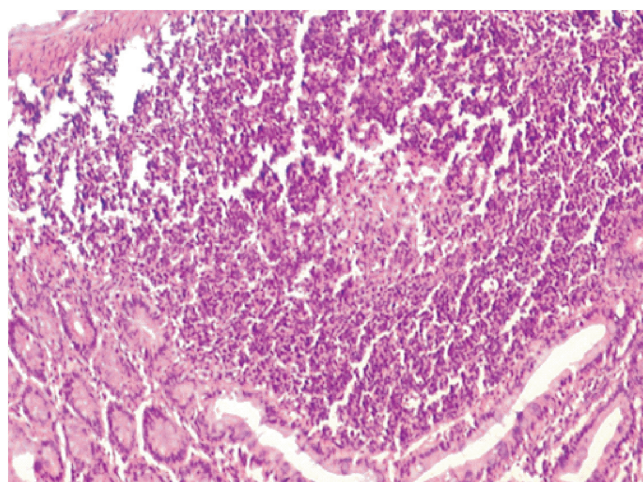


Рис. 2. Пейеровы бляшки при СДС III степени тяжести, ув.200.

узла иллюстрирующий изменения при III степени тяжести СДС.

Со стороны пейеровых бляшек при I степени тяжести СДС определялось застойное полнокровие сосудов, увеличение плотности зрелых лимфоцитов в лимфоидных фолликулах, а в зоне купола бляшек относительное увеличение плазматических клеток. При II степени тяжести СДС — выраженное увеличение количества лимфоцитов blastного ряда. В зоне купола бляшек отмечается увеличение плотности лимфоцитов, встречаются лимфоциты в состоянии дегенерации и макрофаги. При III степени тяжести СДС (рис. 2), отмечается расширение фолликулов за счет гиперплазии клеток центральной зоны, где представлены лимфобласты, макрофаги, периферия фолликулов оказывается занятой малыми лимфоцитами.

Патоморфологические изменения в тимусе при I степени тяжести СДС характеризуются снижением доли коркового вещества и повышением доли мозгового вещества на 10—12% по сравнению с контролем. Увеличивается плотность зрелых лимфоцитов. Сосуды полнокровны, структура клеток сохранена. Отмечаются признаки дегенерация ретикулоэпителия и мелкие фокусы некробиоза. При II степени тяжести СДС наблюдается относительное расширение корковых зон по сравнению с I степенью тяжести за счет средних лимфоцитов с примесью лимфобластов. Отмечается также полнокровие сосудов, структура клеток нарушена. Отмечается относительное усиление дегенеративных изменений ретикулоэпителия, расширение фокусов некроза. При III степени тяжести СДС граница между мозговым и корковым веществом слабо выражена. Клеточный состав представлен преимущественно плазматическими клетками и средними лимфоцитами с примесью макрофагов, структура клеток нарушена (рис. 3).

В селезенке при I степени тяжести СДС отмечается уменьшение размеров белой пульпы и увеличение доли красной пульпы. В фолликулах селезенки увеличено количество малых лимфоцитов. Сосуды полнокровны, в красной пульпе отмечается скопление плазмобластов и макрофагов. При II степени тяжести СДС отмечается появление в белой и в красной пульпе средних лимфоцитов с примесью плазматических клеток и относительное увеличение количества макрофагов преимущественно в фокусах некробиоза по сравнению с I степенью тяжести СДС. В капиллярах красной пульпы встречаются микротромбы. При III степени тяжести СДС наблюдается уменьшение размеров и количества лимфоидных фолликулов со снижением количества лимфоцитов разных стадий развития. Отмечается расширение красной пульпы, где наблюдается скопление гемолизированных эритроцитов с увеличением количества макрофагов в зоне некробиоза (рис. 4).

Очевидно, что компрессионная травма сопровождается выраженными изменениями структурно-функционального состояния органов иммунной системы и эти изменения зависят от степени тяжести СДС. Продукты рабдомиолиза, всасываясь в кровь, способствуют перераспределению циркулирующих лимфоцитов, увеличивая, в целом, их клеточную плотность в лимфоидных фолликулах (табл. 1).

Логично предположить, что состояние эндотоксикоза при СДС одновременно может вызывать активацию клеток иммунной системы. Одним из признаков подобного процесса является усиление «шеддинга» поверхностных мембранных структур Т- и В-лимфоцитов, соответственно, CD3G и CD19. Результаты изучения уровня растворимых CD3G и CD19, а также кортизола, в зависимости от степени тяжести СДС представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание статистически значимое увеличение уровня кортизола в сыворотке крови при

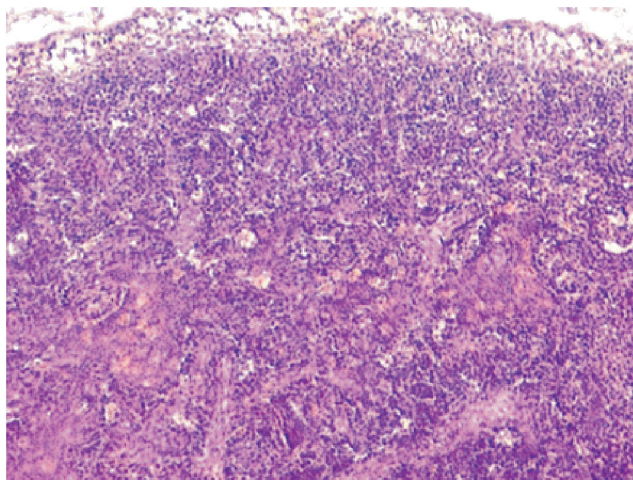


Рис. 3. Тимус при СДС III степени тяжести, ув.200.

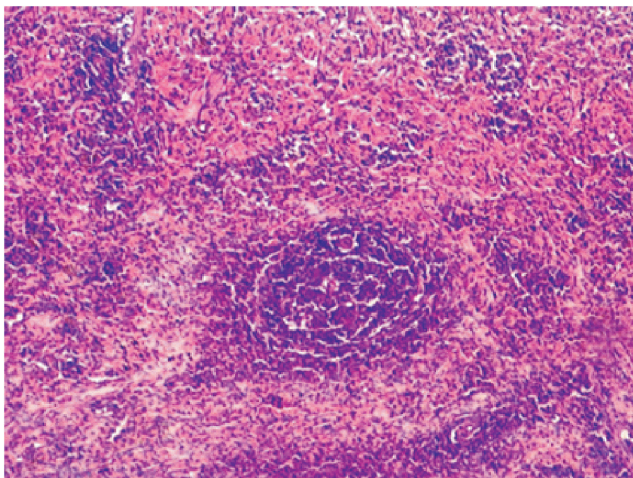


Рис. 4. Селезенка при СДС III степени тяжести, ув.200.

СДС любой степени тяжести по сравнению с контролем, что является отражением выраженной стресс-реакции на рабдомиолиз (табл. 2). Причём III степень тяжести СДС сопровождается ещё более выраженным, двукратным, увеличением уровня кортизола по сравнению с СДС I и II степени тяжести. Очевидно, что экстремальное повышение уровня кортизола в крови индуцирует стероид-опосредованный апоптоз лимфоцитов и уменьшение степени инфильтрации лимфоцитами лимфоидных органов — при II и III степенях тяжести СДС плотность лимфоцитов практически в два раза меньше по сравнению с I степенью тяжести СДС (табл. 1). Одновременно гиперкортизолемиа может способствовать формированию транзиторной лимфоцитопении. На этом фоне уровни растворимых CD3G и CD19 при всех степенях тяжести СДС статистически значимо превышают аналогичные показатели в контрольной группе. Факт крайне интересный. «Шеддинг» гликопротеинов CD3G и CD19 с поверхности T- и B-лимфоцитов свидетельствует о транзиторной активации этих клеток, вследствие эндотоксикоза с потенциалом аутоиммунного ответа на продукты рабдомиолиза. Обращает на себя внимание отсутствие вариаций уровня растворимых CD3G и CD19 в зависимости от степени тяжести СДС (табл. 2). Вероятно, T- и B-клетки «сбрасывают» растворимые CD3G и CD19 независимо от уровня сывороточных продуктов рабдомиолиза.

Известно, что воспаление является важным патогенетическим звеном СДС. Воспаление связано с реактивной активацией клеток иммунной системы. Помимо увеличения уровня растворимых CD3G и

CD19, признаком этой активации является и продукция провоспалительных цитокинов. Результаты изучения сывороточных уровней провоспалительных цитокинов при СДС различной степени тяжести представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, поведение TNF-α, ИЛ-6 и ИФ-γ, несмотря на то, что все они относятся к группе провоспалительных цитокинов, неоднозначно. Прежде всего, обращает внимание статистически значимое увеличение уровня TNF-α при любой степени тяжести СДС по сравнению с контрольной группой. Причём увеличение степени тяжести СДС сопровождается пропорциональным увеличением сывороточного уровня TNF-α. III степень тяжести СДС также ассоциирована с максимальным уровнем сывороточного кортизола (табл. 3) в нг/мл. Факт примечательный. Пропорциональное степени тяжести СДС увеличение сывороточного уровня TNF-α является следствием нарастания признаков системного воспаления при СДС. Одновременно, синергичное, максимальное увеличение уровня кортизола в сыровотке увеличивает эффективность апоптоза лимфоцитов, поскольку TNF-α-опосредованный апоптоз (так же, как и кортизол-опосредованный) — хорошо известные явления. Именно эти факты лежат в основе лимфоцитопении (табл. 1). Диаметрально противоположная ситуация определяется в отношении сывороточных уровней ИЛ-6 и ИФ-γ. Видно, что концентрация этих цитокинов превышает аналогичные показатели в контрольной группе, достигая уровня статистической значимости при I степени тяжести СДС. Примечательно, что увеличение степе-

Таблица 2

Уровень растворимых CD3G, CD19 и кортизола в сыровотке крови крыс при СДС I, II и III степени тяжести, Ме (25;75процентиля)

Группы	CD3 G, нг/мл	CD19, нг/мл	Кортизол, нг/мл
I степень СДС, n = 15	0,4 (0,2;0,5)*	0,32 (0,2;0,38)*	25,5 (18,9;52)**
II степень СДС, n = 15	0,5 (0,45;0,8)*	0,3 (0,26;0,4)**	23 (21,46)**
III степень СДС, n = 15	0,5 (0,2;0,55)*	0,3 (0,28;0,34)**	44 (33,106)**
Контроль, n = 10	0,25 (0,2;0,3)	0,16 (0,1;0,2)	3 (2,5;3,0)

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с контрольной группой (Т-критерий Манна-Уитни).

Таблица 3

Уровень провоспалительных цитокинов и кортизола в сыровотке крови крыс при СДС I, II и III степени тяжести, Ме (25;75 процентиля)

Группы	TNF-α, пг/мл	ИФ-γ, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	Кортизол, нг/мл
I степень СДС, n = 15	0,73 (0,3;1,5)*	0,97 (0,8;1,2)*	3,4 (2,4;4,2)*	25,5 (18,9;52)**
II степень СДС, n = 15	0,9 (0,5;1,7)**	0,8 (0,6;1,1)	3,2 (1,7;3,5)	23 (21,46)**
III степень СДС, n = 15	1,23 (0,5;1,6)*	0,75 (0,5;1,1)	2,6 (2,4;3,4)	44 (33,106)**
Контроль, n = 10	0,2 (0,14;0,3)	0,7 (0,5;0,9)	2,3 (1,8;2,8)	3 (2,5;3,0)

Примечание. *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с контрольной группой (Т-критерий Манна-Уитни).

ни тяжести СДС связано с пропорциональным уменьшением уровня ИФ- γ и ИЛ-6 (табл. 3). Вероятно, усиление эндотоксикоза при увеличении степени тяжести СДС ингибирует продукцию этих цитокинов. Бесспорно, свой вклад в этот процесс вносит и нарастающая, соответственно степени тяжести СДС, абсолютная и относительная лимфоцитопения.

Заключение

Таким образом, на экспериментальной модели СДС показаны патогенетически важные изменения иммунологической реактивности, выражающиеся в абсолютной лимфоцитопении, реактивном перераспределении мононуклеаров периферической крови в органах иммунной системы, гиперпродукции провоспалительных цитокинов — ТНФ- α , ИФ- γ и ИЛ-6, гиперпродукции кортизола, увеличении сывороточных уровней растворимых CD3G и CD19. Последний факт свидетельствует об активации Т- и В-лимфоцитов. Компрессионная травма сопровождается выраженными изменениями структурно-функционального состояния органов иммунной системы, включая процессы инфильтрации, преимущественно фолликулов, лимфоцитами, полнокровия сосудов, некроза, некробиоза, дистрофических и дегенеративных изменений клеток лимфоидных органов. Эти изменения претерпевают этапность в соответствии со степенью тяжести СДС и происходят на фоне признаков системного воспаления как ответа на эндотоксикоз продуктами рабдомиолиза, достигающего своего максимума на этапе ревазуляризации мышечной ткани. Полученные результаты подтверждают перспективность дальнейших исследований проблемы СДС и, прежде всего, возможности применения средств иммунокоррекции с целью увеличения клинической эффективности лечебных мероприятий, принятых в медицине катастроф.

Сведения об авторах:

Далгатова Асера Арабхановна, аспирантка кафедры патофизиологии Даггосмедуниверситета
Курбанов Казбек Зайналабидович, доцент кафедры патофизиологии Даггосмедуниверситета
Гамзаева Айшат Увайсовна, доцент кафедры патофизиологии Даггосмедуниверситета

References

1. Gumanenko E.K. *Military surgery. [Vojenno polevaja hirurgia]*. Moscow: Meditsina; 2004. p.177-87. (in Russian)
2. Zimmerman J.L., Shen M.C. Rhabdomyolysis. *Chest*. 2013; 144(3): 1058-65.
3. Miziev I.A., Makhov M. Kh., Zhigunov A.K. et al. Personal prognosis of acute kidney injury in patients with concomitant trauma. *Meditsina katastrof*. 2014; 4(88): 18-20. (in Russian)
4. Flohe S.B, Flohe S, Schade F.U. Invited review: deterioration of the immune system after trauma: signals and cellular mechanisms. *Innate Immun*. 2008; 14(6): 333-44.
5. Stoecklein V.M, Osuka A, Lederer J.A. Trauma equals danger — damage control by the immune system. *J. Leukoc. Biol*. 2012; 92(3): 539-51.
6. Menzel C.L., Pfeifer R., Darwiche S.S. et al. Models of lower extremity damage in mice: time course of organ damage (Crush-syndrom) and immune response. *J. Surg. Res*. 2011; 166(2): 149-56.
7. Popovich P.G. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J. Comp. Neurol*. 1997; 377: 443-64.
8. Victorio S.C., Cartarozzi L.P., Hell R.C. et al. Decreased MHC I expression in IFN gamma mutant mice alters synaptic elimination in the spinal cord after peripheral injury. *J. Neuroinflammation*. 2012; 9: 88.
9. Walsh J.T. and Kipnis J. Regulatory T cells in CNS injury: the simple, the complex, and the confused. *Trends Mol Med*. 2011; 17(10): 541-47.
10. Sqarby M.W., Silva B.A., Peres C.M. et al. Leukocyte infiltration in lung, muscle and liver after limb compression in rats. *Pahtophysiology*. 2013; 20(2): 111-6.
11. Darwiche S, Ruan X., Hoffman M.K. Selective Roles for Toll-Like Receptors 2, 4 and 9 in the Systemic Inflammation and Immune Dysfunction Following Peripheral Tissue Injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 74(6): 1454-61.
12. Yang H., Hreggvidsdottir H.S, Palmblad K. et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010; 107(26):11942-7.