

Г.А.Афанасьева, Н.П.Чеснокова

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ДЕПОТЕНЦИРОВАНИЯ  
ЛЕТАЛЬНОГО ЭФФЕКТА ТОКСИНОВ *YERSINIA PESTIS***

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет», Саратов*

Эффективным препаратом, обеспечивающим снижение летальной активности сочетанного воздействия липополисахарида и «мышинного» токсина *Y. pestis* является цитофлавин – антигипоксант субстратного и регуляторного действия. Положительное коррегирующее воздействие на летальную активность токсинов чумного микроба оказывает также эмоксипин – синтетический антирадикальный препарат, эффекты которого усиливаются контрикалом, клексаном и гемодезом.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, токсины, летальная активность, медикаментозная коррекция.

G.A.Afanas'eva, N.P.Chesnokova

**Pathogenetic Grounds of Principles of Depotentiatio of Lethal Effects *Y. pestis* toxins**

*Saratov State Medical University, Saratov*

Lethal combination of lypopolysaccharide and "mouse" *Y. pestis* toxin is decreased by the use of effective preparation - Cytoflavinum, the antihypoxant of substrate and regulatory activity. The positive resolving impact to the lethal activity of toxins of plague microbe provides also Emoxipinum, the synthetic preparation, the effect of which is enhanced by the use of Contrykal, Klexan, hemodez.

Key words: *Yersinia pestis*, toxins, lethal activity, medication.

Результаты экспериментов на моделях чумной интоксикации, достигаемых внутрибрюшинным введением животным различной видовой принадлежности (белые мыши и крысы) возрастающих доз липополисахарида (ЛПС), «мышинного» токсина *Yersinia pestis*, а также их сочетания, убедительно свидетельствуют о выраженной активации процессов липопероксидации, недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы клеток крови и тканей различных органов [1–3].

Экспериментальные исследования были проведены на беспородных белых мышах обоего пола на модели чумной интоксикации, вызываемой внутрибрюшинным сочетанным введением ЛПС и «мышинного» токсина *Y. pestis* в дозах, эквивалентных ЛД<sub>50</sub>. Токсины приготовлены в ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» [6].

Определение и расчет летальной активности токсинов проводились по методу Литчфилда-Уилкоксона (1949) в модификации Ю.И.Иванова, О.Н.Погорелюк (1990).

Детоксицирующий эффект комплексов фармакологических препаратов оценивали на стадии выраженных клинических проявлений интоксикации спустя 4 ч после сочетанного введения токсинов по уровню молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови экспериментальных животных (В.И.Гудим, Н.И.Габриэлян, 1985) – интегративному показателю тяжести аутоинтоксикации.

Проведена сравнительная оценка эффектов различных комплексов препаратов со свойствами

антигипоксантов, антиоксидантов и мембранопротекторов, которые вводились животным внутрибрюшинно в средних терапевтических дозах спустя 30 мин после инъекции токсинов (наблюдение за животными в течение 24 ч после введения токсинов) [4–5]. Первый комплекс включал реамберин, унитиол, диметилсульфоксид, селенит натрия. Во втором комплексе вместо реамберина использовался цитофлавин. Третий комплекс содержал эмоксипин, контрикал, клексан и гемодез.

В серии экспериментов по изучению возможностей фармакологической коррекции летальной активности токсинов *Y. pestis*, где использовался первый комплекс, не происходило достоверного снижения летальной активности ЛПС и «мышинного» токсина. Таким образом, использование в целях депотенцирования патогенных эффектов эндотоксина и «мышинного» токсина *Y. pestis* реамберина, антигипоксанта субстратного действия в сочетании с другими антигипоксантными, антиоксидантными и мембранопротекторными препаратами оказалось недостаточным для снижения летальной активности указанных токсинов.

Во втором варианте экспериментов вместо реамберина использовали цитофлавин, обладающий свойствами антигипоксанта субстратного и регуляторного типа. Установлено увеличение продолжительности жизни и выживаемости белых мышей, то есть достоверное снижение летальной активности токсинов и, соответственно, возрастание ЛД<sub>50</sub> ( $p < 0,001$ ) на фоне ограничения аутоинтоксикации и снижения уровня МСМ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, второй комплекс

препаратов, отличающийся от первого лишь заменой реамберина на цитофлавин, является достаточно эффективным.

В третьей серии экспериментов, где в целях депотенцирования летального эффекта ЛПС и «мышинного» токсина чумного микроба было использовано сочетанное введение эмоксипина, контрикала, клексана и гемодеза, также обнаружено снижение уровня МСМ в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ), увеличение продолжительности жизни и выживаемости белых мышей, то есть достоверное снижение летальной активности токсинов и увеличение их ЛД<sub>50</sub> ( $p < 0,001$ ).

Полученный в данной модификации экспериментов положительный результат медикаментозной коррекции обусловлен способностью использованных препаратов обеспечивать стабилизацию биологических мембран, нормализацию коагуляционного потенциала крови, микрогемодинамики.

Тем не менее, сравнивая результаты депотенцирования летальной активности токсинов *Y. pestis* третьего и второго комплекса препаратов, следует отметить более высокий эффект воздействия цитофлавина в сочетании с унитиолом, димексидом и селенитом натрия.

Результаты проведенных нами исследований позволяют заключить, что летальный эффект сочетанного воздействия ЛПС и «мышинного» токсина *Y. pestis* в определенной степени можно уменьшить с помощью медикаментозной коррекции, включающей использование антиоксидантов и мембранопротекторов.

Эффективным препаратом, обеспечивающим снижение летальной активности указанных токсинов, является цитофлавин – антигипоксикант субстратного и регуляторного действия, включающий янтарную кислоту, рибоксин, рибофлавин и никотинамид.

Положительное корректирующее воздействие на летальную активность токсинов чумного микроба оказывает также эмоксипин – синтетический антира-

дикальный препарат, эффекты которого усиливаются контрикалом, клексаном и гемодезом.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы нарушений реологических свойств крови под влиянием «мышинного» токсина *Y. pestis*. Саратовский научно-медицинский журн. 2007; 4:43–8.
2. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. Значение активации процессов липопероксидации в развитии цитопатогенных эффектов фракции FII («мышинного» токсина). Вестник Саратовского государственного аграрного университета им. Н.И.Вавилова. 2008; 2:18–9.
3. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П., Будник И.А. О патогенетической значимости активации процессов липопероксидации в механизмах нарушений реологических свойств крови при бактериальном эндотоксикозе. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2008; 1:3–8.
4. Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Романцов М.Г. Метаболические эффекты цитофлавина при острой экспериментальной гипоксической гипоксии. Успехи современного естествознания. 2007; 9:45–8.
5. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. ФАРМиндекс-Практик. 2003; 5:85–111.
6. Baker E.E., Sommer H., Foster L.E. et al. Studies on Immunization against Plague. I. The Isolation and Characterization of the soluble Antigen of *Pasturella pestis*. J. Immunol. 1952; 68:131–45.
7. Westphal O., Luderitz O., Bister F. Uber die extraction von bacterien mit phenol. Z. Naturforsch. Teil. 1952; 7:533–69.

#### References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. Afanas'eva G.A., Chesnokova N.P. [Molecular-cellular mechanism of disturbances of the blood rheological properties under influence of "mouse" toxin *Y. pestis*]. Saratov. Nauchno-Meditsin. Zh. 2007; 4:43–8.
2. Afanas'eva G.A., Chesnokova N.P. [Significance of activation of lipid peroxidation in the development of cytopathogenic effects of fraction FII ("mouse" toxin)]. Vestn. Saratovs. Gosudars. Agrarn. Univer. N.I.Vavilova. 2008; 2:18–9.
3. Afanas'eva G.A., Chesnokova N.P., Budnik I.A. [On the pathogenetic significance of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of disturbance of blood rheological properties in bacterial endotoxemia]. Izvest. Vysh. Ucheb. Zaved. Povolz. Reg. Meditsin. Nauki. 2008; 1:3–8.
4. Bizenkova M.N., Chesnokova N.P., Romantsov M.G. [Metabolic effects of Cytoflavinum in experimental acute hypoxic hypoxia]. Uspekhi Sovr. Estestv. 2007; 9:45–8.
5. Okovityi S.V. [Clinical pharmacology of anti-oxidants]. FARMindex-Practic. 2003; 5:85–111.

#### Authors:

Afanas'eva G.A., Chesnokova N.P. Saratov State Medical University. B. Kazach'a St., 112, 410012, Saratov, Russia.

#### Об авторах:

Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. Саратовский государственный медицинский университет. 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Поступила 23.01.11.