

# ВЛИЯНИЕ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ТРАУМЕЛЬ С И МЕТОДА БИОРЕЗОНАНСНОЙ ВИБРОСТИМУЛЯЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННЫМ АДЪЮВАНТНЫМ АРТРИТОМ

Н.Н. Каладзе, А.К. Загоруйко, Э.Я. Меметова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Резюме.** Представлены морфологические изменения ткани надпочечников при моделировании адьювантного артрита на 24 белых лабораторных чистопородных крысах линии «Wistar», в зависимости от методов лечения — антигомотоксическая терапия препаратом Траумель С и физиотерапевтическое лечение биорезонансной вибростимуляцией (БРВС). Уменьшение дистрофических и деструктивных изменений ткани надпочечников в условиях данного эксперимента свидетельствует о целесообразности проведенной коррекции.

**Ключевые слова:** адьювантный артрит, эксперимент, надпочечники, крысы, лечение, антигомотоксическая терапия.

## Введение

Для изучения проблемы патогенеза, лечения и профилактики ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), а также поиска и разработки методов коррекции большую роль играет создание адекватной модели на животных [11]. Широко распространение получила разработанная научно обоснованная экспериментальная модель ревматоидного полиартрита у крыс — модель адьюванта Фрейнда, которая очень близка по клиническому течению и патологическим изменениям к ЮРА человека [10, 13]. Известно, что адьювантный артрит сопровождается типичной аутоиммунной реакцией, основным звеном которой является Т-клеточный иммунитет [Синяченко О.В. и др., 1991; Klareskog L et al., 1995], а также изменением функциональной активности надпочечников.

На этапе санаторно-курортного лечения, на фоне рекомендуемой базисной терапии при ревматоидном артрите у детей, целесообразно использовать препараты с минимальной фармакологической нагрузкой, не вызывающие побочных и аллергических реакций. К такому виду терапии относятся комплексные антигомотоксические средства, выпускаемые фирмой «НЕЕЛ» (Германия), а именно препарат Траумель С — эффективное средство, которое обладает противовоспалительной активностью, снимает боль, отек, ускоряет регенерацию тканей, а также предупреждает развитие осложнений [1, 2, 7].

На протяжении многих лет используются методы немедикаментозной терапии ЮРА. Доказано благоприятное влияние физиотерапевтического лечения на суставы в снижении активности воспалительного процесса, выраженности болевого синдрома, а также предупреждении прогрессирования процессов дегенерации [4, 12]. К данному виду терапии можно отнести принципиально новый метод лечения — БРВС, проводимую аппаратом «БРС-2М». Аппарат «БРС-2М» и метод БРВС после независимой технической и клинической экспертизы разрешен к применению в медицинской практике как средство локальной вибростимуляции и массажа в целях профилактики и лечения нарушений периферического кровообращения и трофики тканей (выписка из протокола заседания комиссии Президиума Комитета по новой медицинской технике при МОЗ Украины от 30.05.1994 г. № 7). Действие данного метода лечения основано на активизации и нормализации собственных биоритмов организма, с одновременным накоплением запасов свободной клеточной

энергии, и направлено на функциональное восстановление биоритмологической активности систем микроциркуляции организма. Биорезонансное воздействие способствует ускоренной ликвидации болезненных проявлений, предупреждает развитие нервных нарушений и тем самым сокращает длительность лечения пациента. К основным достоинствам комплексной терапии с использованием аппарата «БРС-2М» относится нормализация иммунного и гормонального статуса организма [5, 8, 9].

**Цель** работы — выявить и изучить изменения, которые наблюдались на фоне применения антигомотоксического препарата Траумель С и физиотерапевтического метода БРВС «БРС-2М» в ткани надпочечников у экспериментальных животных с моделированным адьювантным артритом.

## Материал и методы исследования

Экспериментальное исследование проведено на 24 белых лабораторных чистопородных крысах (самцы и самки) линии «Wistar», 3-месячного возраста, со средней массой 80–120 г, содержащихся в одинаковых условиях вивария в течение проведения всей экспериментальной части работы. Все эксперименты на животных проведены с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1985) [3, 6]. Поскольку наша экспериментальная модель сопоставима с детским возрастом человека, то нами взяты белые крысы породы «Wistar» в возрасте 14–18 дней (8–10 месяцев жизни человека), массой 16–20 г.

Животные, у которых предполагалось исследовать ткань надпочечников, были разделены на 4 группы, в каждой группе по 6 крыс (n=6). 1-ю группу составили животные с моделью адьювантного артрита, не получавшие лечения; 2-ю группу — крысы с воспроизведенным адьювантным артритом, которым проводилась терапия антигомотоксическим препаратом Траумель С в течение 5 недель: по 0,2 мл в/м ежедневно в первые 5 дней, затем — 2 раза в неделю в течение 2 недель, а потом — 1 раз в неделю в течение 2 недель; в 3-ю группу вошли животные с воспроизведенным адьювантным артритом, которым проводилось физиолечение БРВС (аппарат «БРС-2М») на область проекции надпочечников, режим интенсивности I, продолжительностью 7–10 мин., курсом лечения 8–10 процедур через день (3 раза в неделю); 4-ю группу составили здоровые животные.

Способ моделирования выполнялся следующим образом. Под кожу задней лапки крыс (субплантарно) вводился полный, содержащий взвесь убитых микобактерий туберкулеза, адьювант Фрейнда 0,01 мл (0,01 мг БЦЖ), 1–2 раза в неделю, после 2–3 недель жизни. Аутоиммунный процесс моделировался путем сенсибилизации организма животного в течение 25 дней. У всех животных к 6–7-й неделе развивался полиартрит с преимущественной локализацией в коленных, тазобедренных и плечевых суставах. Клинически отмечалась болезненность суставов при пальпации, ограничивались движения в них; снижался мышечный тонус; наблюдалась потеря веса.

Через 10 дней после эксперимента животных убивали под эфирным наркозом. Отпрепарированные надпочечники фиксировались в растворе 2,5% буферного глутаральдегида рН 7,2–7,3, приготовленного для электронной микроскопии. Полутонкие срезы органов изготавливались на ультратоме «УМПТ-7» (Украина). Ультратонкие срезы просматривались и фотографировались на электронных микроскопах «ПЭМ-100» (Украина). Увеличение подбиралось адекватно целям исследования.

### Результаты исследований и их обсуждение

В ходе эксперимента смоделировано хроническое системное воспаление у экспериментальных животных, характерное для ЮРА, что подтверждено результатами проведенного электронно-микроскопического исследования, а также выявлены изменения в ткани надпочечников.

Результаты показали, что в клетках коркового и мозгового вещества развивались сходные изменения, не имеющие принципиально различающихся черт. Так, например, в клеточных ядрах резко снижился уровень содержания хроматина, из-за чего центральная часть ядер просветлялась, а небольшое количество хроматина в виде гетероформы концентрировалось вблизи кариолеммы (рис. 1). Кроме этого, наблюдались существенные изменения в структуре внутриклеточных органелл и самой цитоплазме, цитозоль терял обычную электронно-оптическую плотность и становился рыхлым, в связи с чем создавалось впечатление о потере клетками структурированности (рис. 2). Митохондрии выглядели набухшими с просветленным матриксом низкой электронно-оптической плотности и разрушенными и дезориентированными кристами (рис. 3). На этом фоне липидные гранулы сохраняли свое аморфное содержание средней или высокой осмиофильности (рис. 4).

Вместе с тем, в клетках мозгового вещества, особенно в темных норэпинефроцитах, изменения носили несколько иной характер. В частности, в них значительно слабее было выражено набухание митохондрий практически без нарушения структурированности крист (рис. 5), а со стороны канальцев цитоплазматической сети и комплекса Гольджи выраженных изменений не наблюдалось. Важнейшим, на наш взгляд, изменением в клетках мозгового вещества являлось резко выраженное обеднение высокоосмиофильным материалом характерных для эпинефроцитов гранул (рис. 6), в результате чего цитоплазма клеток приобретала «пенистый» вид. При этом часть сосудов синусоидов была полнокровной (рис. 5), тогда как в другой части сосуды выглядели малокровными и спазмированными, о чем свидетельствовала выраженная складчатость эндотелия (рис. 6).

Таким образом, полученные данные показали, что изменения в клетках как коркового, так и мозгового вещества имели дистрофический и даже деструктивный характер.

Результаты электронно-микроскопического исследования показали, что применение препарата Траумель С («HEEL») и физиотерапевтического метода терапии БРВС

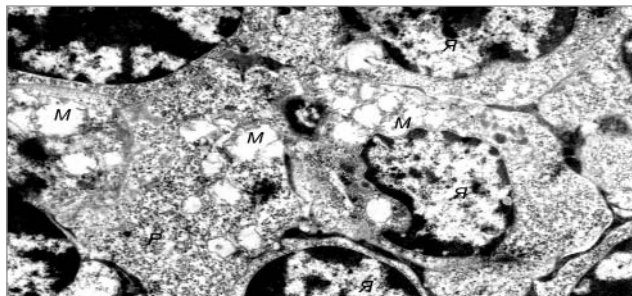


Рис. 1. Электронная микрофотография (увеличение 4800). Обеднение хроматином ядер (Я) эндокриноцитов надпочечника. М — митохондрии. Р — рибосомы

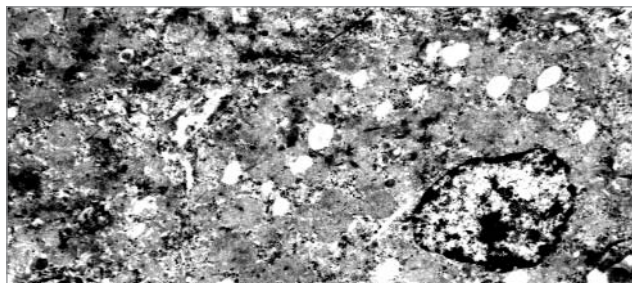


Рис. 2. Электронная микрофотография (увеличение 3200). Изменение в эндокриноцитах коркового слоя надпочечника при экспериментальном адьювантном артрите

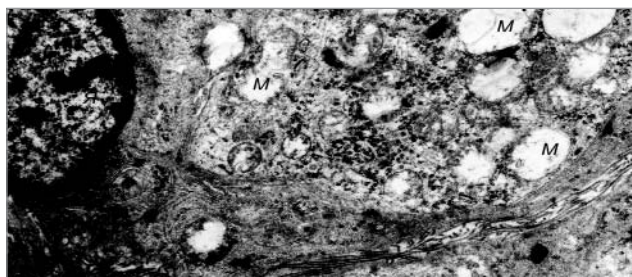


Рис. 3. Электронная микрофотография (увеличение 8000). Набухание митохондрий (М) с просветлением матрикса и дисконпенсацией и дезориентацией крист. Я — ядро.

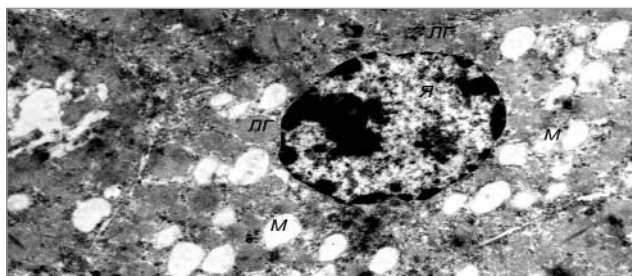


Рис. 4. Электронная микрофотография (увеличение 4000). Липидные гранулы (ЛГ) с содержимым средней электронно-оптической плотности в цитоплазме эндокриноцита при экспериментальном адьювантном артрите. М — митохондрии. Я — ядро

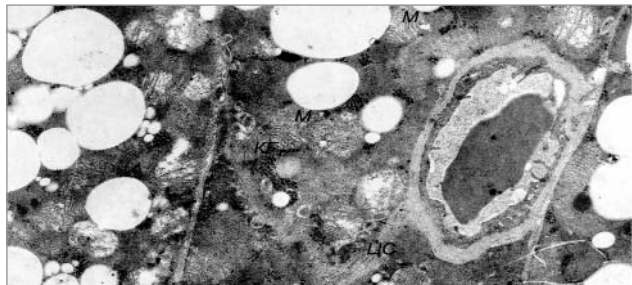
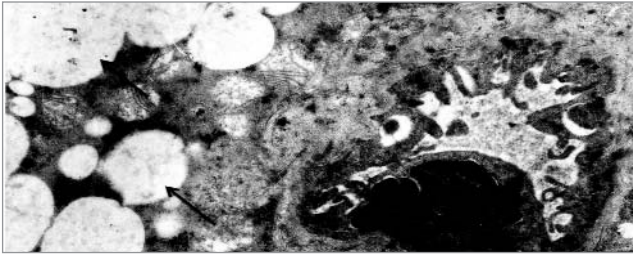
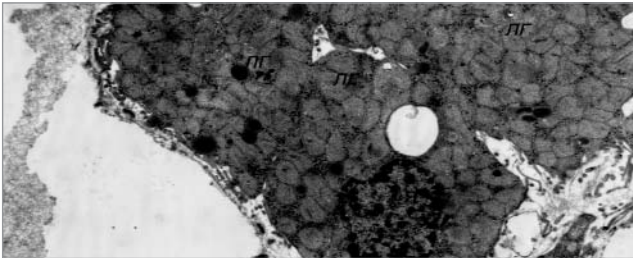


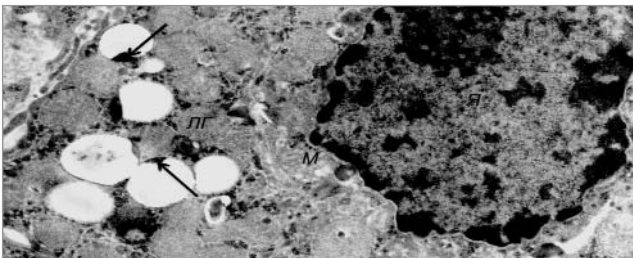
Рис. 5. Электронная микрофотография (увеличение 6800). Сохраненная структурированность крист митохондрий (М) в темных норэпинефроцитах мозгового вещества при экспериментальном адьювантном артрите. КГ — комплекс Гольджи. ЦС — цитоплазматическая сеть



**Рис. 6.** Электронная микрофотография (увеличение 6400). Исчезновение высокоосмофильного материала из гранул (стрелки) в цитоплазме эпинефроцитов мозгового вещества при адьювантном артрите в эксперименте



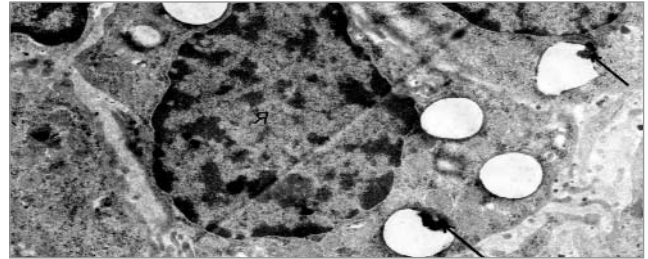
**Рис. 7.** Электронная микрофотография (увеличение 3200). Липидные гранулы (ЛГ) в цитоплазме эндокриноцита коры надпочечника. Я — ядро



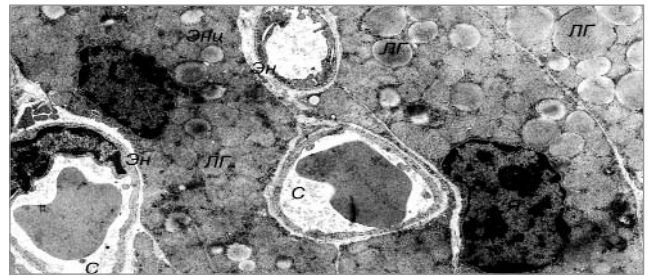
**Рис. 8.** Электронная микрофотография (увеличение 6000). Небольшое количество липидов сконцентрировано вблизи гранулярной мембраны (стрелки) липидных гранул (ЛГ). Я — ядро. М — митохондрии

при экспериментальном адьювантном артрите в отношении клеток надпочечников во второй и третьей группах животных было эффективным и сопровождалось выраженной положительной динамикой морфологических изменений. Необходимо отметить, что существенных различий в каждой группе с применением какого-либо одного лечения не наблюдалось или такие различия не отражались на общей картине ультраструктурной организации клеток надпочечников.

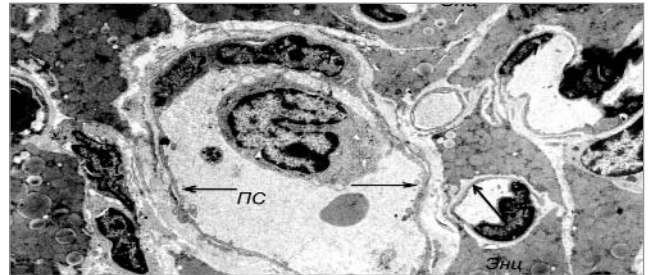
В первую очередь, цитоплазма всех эндокриноцитов коркового вещества практически полностью была заполнена липидными гранулами, содержащими хлопьевидный или аморфный материал малой или средней электронно-оптической плотности (рис. 7). Лишь в отдельных клетках липидное содержимое не полностью заполняло пространство гранул, или его небольшое количество конденсировалось вблизи гранулярной мембраны (рис. 8). Комплекс внутриклеточных органелл, как правило, был полноценным и включал в себя митохондрии обычной структуры, профили канальцев цитоплазматической сети, комплекс Гольджи и скопления рибосом. Ядра эндокриноцитов возвращались к исходной форме, содержали умеренное количество хроматина, частично конденсированного вблизи кариолеммы (рис. 9). Синусоиды были обычными, умеренно полнокровными, эндотелиальные клетки сосудов имели характерное для них строение (рис. 10). В частности, в центральной части клеток располагалось вытянутое ядро с умеренным количеством хроматина, а цитоплазма образовывала длинные отростки, распространяющиеся во все стороны по базальной мембране (рис. 11).



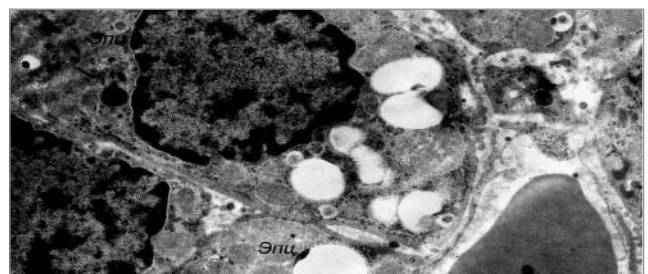
**Рис. 9.** Электронная микрофотография (увеличение 6400). Ядро (Я) эндокриноцита коркового вещества обычной формы с умеренным количеством хроматина, частично конденсированного вблизи кариолеммы (стрелки)



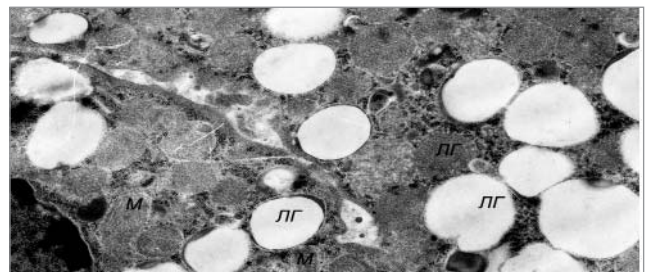
**Рис. 10.** Электронная микрофотография (увеличение 3200). Сосуды синусоидов обычного строения (С) с характерной ультраструктурой эндотелиальных клеток (Эн). Я — ядро. ЛГ — липидные гранулы. Энц — эндокриноциты



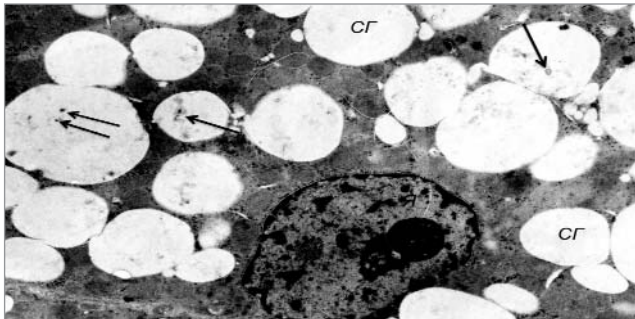
**Рис. 11.** Электронная микрофотография (увеличение 3400). Ультраструктура эндотелия кровеносных синусоидов коркового вещества надпочечника. Я — ядро. ЦС — цитоплазматические отростки (стрелки). ПС — просвет синусоидов. Энц — эндокриноциты



**Рис. 12.** Электронная микрофотография (увеличение 6400). Ядра эпинефроцитов (Эпц) мозгового вещества надпочечника имеют характерное для них строение



**Рис. 13.** Электронная микрофотография (увеличение 4800). Митохондрии (М) клеток мозгового вещества хорошо структурированы. Я — ядро. ЛГ — липидные гранулы



**Рис. 14.** Электронная микрофотография (увеличение 6400). В секреторных гранулах (СГ) остатки катехоламинов (стрелки) либо содержатся, либо отсутствуют. Я — ядро.

Несколько иная картина наблюдалась в мозговом веществе надпочечников. Ядра большинства как светлых, так и темных эпинефроцитов имели строение, характерное для них в норме (рис. 12), а комплекс внутриклеточных органелл был представлен всеми соответствующими элементами, в первую очередь, хорошо структурированными митохондриями (рис. 13). При этом свидетельствовать о полной нормализации строения этих клеток под влиянием лечения не представлялось возможным. На это указывали такие изменения, как запустевание секреторных гранул, которые либо содержали остатки катехоламинов, либо вовсе выглядели оптически прозрачными (рис. 14). В первую очередь это относилось к темным эпинефроцитам, содержащим в норме высоко или умеренно осмиофильный материал в своих гранулах.

При этом необходимо подчеркнуть, что нередко секреторные гранулы, будучи «пустыми», достигали внушительных размеров, полностью внутриклеточных органелл в околоядерную зону.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей: справочное пос. для врачей / под ред. С.П. Кривопустова, Б.К. Шамугия. — К.: Книга плюс, 2005. — 144 с.
2. Дудченко Л.Ш. Гомотоксикология и антигомотоксическая терапия в современной медицине / Л.Ш. Дудченко // Таврический медико-биологический вестник. — 2005. — Т. 8, №2. — С. 100—104.
3. Западнюк В.И. Лабораторные животные / В.И. Западнюк, И.П. Западнюк, Е.А. Захария. — К.: Высшая школа, 1985. — 385 с.
4. Кушнир А.Е. Теоретические основы метода биорезонансной стимуляции / А.Е. Кушнир // Вестн. физиотерапии и курортологии. — 1999. — №3. — С. 6—23.
5. Медицинское назначение аппарата биорезонансной вибростимуляции / А.Е. Кушнир, Н.Н. Каладзе, В.А. Потаповым [и др.] // 6. Научно-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Филоненко, Г.А. Сайфетдінова. — К.: Авіцена, 2002. — 156 с.

### ВПЛИВ АНТИГОМОТОКСИЧНОГО ПРЕПАРАТУ ТРАУМЕЛЬ С І МЕТОДУ БІОРЕЗОНАНСНОЇ ВІБРОСТИМУЛЯЦІЇ НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН НАДНИРНИКІВ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З МОДЕЛЬОВАНИМ АД'ЮВАНТНИМ АРТРИТОМ

Н.Н. Каладзе, А.К. Загорулько, Е.Я. Меметова

**Резюме.** Наведено морфологічні зміни тканини наднирників при моделюванні ад'ювантного артриту на 24 білих лабораторних чистопорідних щурах лінії «Wistar», залежно від методів лікування — антигомотоксична терапія препаратом Траумель С та фізіотерапевтичне лікування біорезонансною вібростимуляцією (БРВС). Зменшення дистрофічних і деструктивних змін тканини наднирників в умовах даного експерименту свідчить про доцільність проведеної корекції.

**Ключові слова:** ад'ювантний артрит, експеримент, наднирники, щури, лікування, антигомотоксична терапія.

Таким образом, результаты ультрамикроскопического исследования показали, что успешным при лечении адьювантного артрита было комплексное применение Траумель С и БРВС. При этом ультраструктурная организация клеток мозгового вещества нормализовалась неполностью, а клеток коркового вещества — почти полностью.

## Выводы

1. Полученные при электронно-микроскопическом исследовании результаты свидетельствовали о развитии дистрофических и деструктивных изменений в клеточных элементах надпочечников при воспроизведенном адьювантном артрите. Данные изменения сопровождались снижением энергетических запасов клетки из-за повреждения митохондрий. Это, в свою очередь, повлияло на синтез минералокортикоидов, в первую очередь, альдостерона, а также глюкокортикоидов, производимых клетками пучковой зоны. Обеднение же высокоосмиофильным материалом гранул эпинефроцитов мозгового вещества свидетельствовало о снижении синтеза адреналина и норадrenalина при экспериментальном адьювантном артрите.

2. Дистрофические изменения ткани надпочечников наиболее успешно корректировались в двух исследовательских группах, где проводилась терапия антигомотоксическим препаратом Траумель С и физиолечение БРВС соответственно и сопровождались положительной динамикой морфологических изменений со стороны коркового вещества надпочечников, что, вероятнее всего, проявлялось противовоспалительным действием глюкокортикоидов при ЮРА. При этом ультраструктурная организация клеток мозгового вещества нормализовалась неполностью, что не могло не отразиться на их функциональной активности.

7. Применение препарата «Траумель С» в практике современной неонатологии и педиатрии: метод. рекомендации. — К. 2006. — 28 с.
8. Ревелл П.А. Патология кости : пер. с англ. Н.А. Раевской / П.А. Ревелл. — М.: Медицина, 1993. — 368 с.
9. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / под ред. В.Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2001. — 272 с.
10. Руководство по иммунофармакологии : пер. с англ. ; под ред. М.М. Дейла, Дж.К. Формена. — М.: Медицина, 1998. — С. 83—86; 233; 288.
11. Ундрицов М.Н. / М.Н. Ундрицов, В.Б. Розен, Л.С. Чернин // Вопросы ревматологии. — 1964. — №1. — С. 7.
12. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит: современное состояние проблемы / О.Б. Яременко // Doctor. — 2002. — Т. 1. — С. 32—36.
13. Allison A.S. An adjuvant formulation that selectively elicits the formation of antibodies of protective isotypes and of cell-mediated immunity / A.S. Allison, N.E. Byars // J. Immunol. Methods. — 1986. — №95. — P. 157—168.

**Summary.** In the article morphological changes the fabric of adrenal glands are represented at the design of adjuvant arthritis on 24 white laboratory of pure breeds rats of line of «Wistar» depending on the methods of treatment — antihomotoxic therapy by preparation of «Traumel C» and physical therapy of BRVS (bioresonance vibrostimulation). Diminishing of dystrophy and destructive changes of fabric of adrenal glands in the conditions of this experiment testify to the necessity of therapy correction.

**Key words:** adjuvant arthritis, experiment, adrenal gland, rats, treatment, antihomotoxic therapy.