

помощи в онкологии : антология научных публикаций. – М., 2002. – С. 317.

6. Новиков Г. А. Паллиативная помощь на региональном уровне / Г. А. Новиков, В. И. Соловьев, Б. М. Прохоров. – М., 2004. – 113 с.

7. Обезболивание при раке и паллиативное лечение : доклад Комитета экспертов ВОЗ. – Женева, 1992. – 80 с. – (Сер. технических докладов ВОЗ).

8. Организационные аспекты оказания паллиативной помощи в условиях малых территорий России / О. П. Модников [и др.] // Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. – М., 2004. – Т. II. – С. 90–105.

9. Оценка качества жизни в паллиативной медицине / Г. А. Новиков [и др.]. – Ульяновск, 2013. – 113 с.

10. Рекомендации Res (2003) 24 Комитета Министров Совета Европы государствам-участникам по организации паллиативной помощи. – М. : Изд. отдел фонда «Медицина за качество жизни», 2005. – 30 с.

11. Состояние паллиативной помощи онкологическим больным в Российской Федерации на рубеже столетий / Г. А. Новиков [и др.] // Проблемы паллиативной помощи в онкологии : антология научных публикаций. – М., 2002. – С. 96–98.

12. Твайкросс Р. Дж. Введение в паллиативное лечение / Р. Дж. Твайкросс, Д. Р. Фрамpton. – Оксфорд, 1992. – 35 с.

13. Шарафутдинов М. Г. Организация паллиативной помощи онкологическим больным : учеб.-методич. пособие для врачей и студентов / М. Г. Шарафутдинов, С. В. Панченко, В. В. Родионов. – Ульяновск, 2011. – 73 с.

14. Coyle N. Supportive care program / N. Coyle // Support Care Cancer. – 1995. – Vol. 3. – P. 161–163.

15. Saunders C. M. The management of terminal disease / C. M. Saunders. – London, 1984. – P. 23–34.

16. Twycross R. G. Introducing Palliative Care / R. G. Twycross. – Oxford, 1997. – P. 4–5.

17. World Health Organization. Symptom relief in terminal illness. – Geneva, 1998. – 109 p.

## MEDICAL AND MATHEMATICAL MODELS OF QUALITY OF LIFE AND ITS ASSESSMENT IN THE PROVISION OF PALLIATIVE CARE

M.G. Sharafutdinov, V.V. Rodionov

*Ulyanovsk State University*

The article presents the original author's method of assessing quality of life of the patients who requires palliative care. The study presents fair evidence of necessary assistance with all aspects of the quality of life of patients as means of increasing the effectiveness of palliative care and treatment.

**Keywords:** quality of life, palliative care/palliative medicine, improvement of quality and accessibility of medical care.

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА

УДК 616.72-002.77:611.4:616.092:612.419:615.834-058.86(477.75)

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ТИМУСА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С МОДЕЛИРОВАННЫМ АДЬЮВАНТНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

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

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

Проведено морфологическое исследование тимуса у 18 белых лабораторных чистопо-

родных крыс линии Wistar с моделированным адьювантным артритом, 6 из которых получали физиотерапевтическое лечение БРВС (биорезонансной вибростимуляцией). В условиях данного эксперимента выявлены дистрофические изменения клеточных элементов органа, а также признаки апоптоза. Положительная динамика морфологических изменений ткани тимуса свидетельствовала о необходимости физиолечения сеансами БРВС.

**Ключевые слова:** адьювантный артрит, эксперимент, тимус, крысы, лечение.

**Введение.** Проблема ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной педиатрической ревматологии.

ЮРА – хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, развивающееся в возрасте до 16 лет, с поражением суставов и возможным вовлечением в процесс внутренних органов, нередко приводящее к ранней инвалидизации больных [1, 3, 5, 14]. В последние годы на территории Украины насчитывается более 3000 больных ЮРА, что составляет 0,41, а первичная заболеваемость – 0,07 на 1000 детского населения (по данным МЗ Украины) [1, 4, 10, 11].

Аутоиммунный процесс заболевания развивается вследствие активации как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [6]. Преобладание реакций того или иного звена зависит от типа дифференцировки Т-хелперов. Формирование иммунного ответа зависит также и от факторов наследственности, функционального состояния желез внутренней секреции и кроветворных органов. В последние годы большое внимание уделяется выяснению роли тимуса (вилочковой железы) в развитии аутоиммунных заболеваний. Известно, что тимус является уникальным комплексным органом нейроэндокринной и иммунной систем, способным продуцировать ряд пептидных гормонов –  $\alpha$ 1-тимозин, тимулин и др., которые обеспечивают дифференцировку Т-лимфоцитов и играют важную роль в клеточных иммунных реакциях. В связи с этим очень важным является своевременное выявление структурных изменений в ткани тимуса, происходящих в результате воспалительных процессов при заболевании, что позволит вовремя обнаружить нарушение функциональной активности органа [2].

Для изучения механизма аутоиммунного

воспаления, лечения и профилактики ревматоидного полиартрита, а также поиска и разработки новых методов коррекции большое значение имеет создание адекватной модели на животных [16]. Широкое распространение в настоящее время получила экспериментальная модель полиартрита у крыс при подкожном введении полного (содержащего взвесь убитых микобактерий туберкулеза) адьюванта Фрейнда [9]. Разработанная модель по клиническому течению, патологическим и гистологическим данным близка к ревматоидному артриту человека. Она надежна в отношении воспроизведения и позволяет изучать звенья патогенеза ревматоидного артрита, а также выявлять профилактическое и терапевтическое действие лекарственных средств. Адьювантный артрит сопровождается типичной аутоиммунной реакцией, основным звеном которой является Т-клеточный иммунитет, а также изменением функциональной активности тимуса.

Наличие сложного комплекса аутоиммунных нарушений обуславливает большие трудности, связанные с разработкой рациональных методов лечения ревматозаболеваний. Немаловажную роль играет и тот факт, что эти заболевания относятся к разряду болезней, имеющих высокий риск лекарственных взаимодействий, а ряд применяемых при этом медикаментозных средств имеет достаточно узкий терапевтический диапазон. В связи с этим перспективным является использование у данной категории пациентов лечебных комплексов, которые характеризуются многоплановым влиянием на различные звенья патогенеза ревматозаболеваний, что позволяет улучшить результаты лечения [12]. Потребность в создании эффективных методов коррекции отклонений в системе иммунного гомеостаза положила начало новому направлению в иммунологии – иммунореа-

билитации, под которой подразумевается восстановление нарушенных иммунологических функций, способствующих выздоровлению больного или достижению ремиссии. В последние годы все большее место в общей системе иммунореабилитации занимают природные и преформированные физические факторы. Показано, что оптимальный иммуномодулирующий эффект физических факторов достигается при воздействии на эндокринные (надпочечники и др.) и иммунокомпетентные органы (тимус и др.) [15].

Одним из активно изучающихся физиотерапевтических методов является биорезонансная вибростимуляция (БРВС), которая после независимой технической и клинической экспертизы разрешена 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 30.05.94 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 и нормализацию биоритмологической активности систем микроциркуляции организма. По данным литературы, к основным достоинствам комплексной терапии с использованием аппарата «БРС-2М» относится нормализация иммунного и гормонального статуса организма [8]. Однако остается недостаточно изученным влияние БРВС на основные патогенетические звенья ЮРА, о чем свидетельствует незначительное количество публикаций.

**Цель исследования.** Выявление и изучение изменений в ткани тимуса у экспериментальных животных с моделированным адьювантным артритом на фоне применения физиолечения сеансами БРВС.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 18 белых лабораторных чистопородных крысах (самцы и самки) линии Wistar, 3-месячного возраста, со средней массой 80–120 г. Крысы содержались в условиях вивария. Экспериментальная модель была

сопоставима с детским возрастом человека: были взяты белые крысы породы Wistar в возрасте 14–18 дней (8–10 мес. жизни человека) и массой 16–20 г. Все эксперименты на животных проводились с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986), а также в соответствии с правилами проведения работы с использованием экспериментальных животных [7, 13].

Способ моделирования выполняли следующим образом: после 2 нед. жизни на протяжении 1 мес. 2 раза в нед. под кожу задней лапки крыс (субплантарно) вводили 0,01 мл полного адьюванта Фрейнда, который содержал 0,01 мг БЦЖ. Аутоиммунный процесс моделировался путем сенсibilизации организма животного в течение 28–30 дней.

Животные, у которых предполагалось исследовать ткань тимуса, были разделены на 3 группы; в каждой группе по 6 крыс (n=6): 1-я группа – здоровые животные породы Wistar (КГ); 2-ю группу составили животные этой же породы с моделью адьювантного артрита, не получавшие лечения; 3-я группа – животные с воспроизведенным адьювантным артритом, которым проводилось физиолечение биорезонансной вибростимуляцией (аппарат «БРС-2М» на область проекции тимуса насадкой В (№ 3), режим интенсивности I, продолжительность процедуры – 3 мин, курс лечения – 8–10 процедур, проводимые через день (3 раза в нед.)).

Через 10 дней после окончания эксперимента животных выводили под эфирным наркозом [17]. Отпрепарированный тимус фиксировали в растворе 2,5 % буферного глутаральдегида для электронной микроскопии. Полутонкие срезы органов (1 мкм) изготавливались на ультратоме УМПТ-7 (Украина). Ультратонкие срезы просматривали и фотографировали на электронных микроскопах ПЭМ-100 (Украина). Увеличение подбиралось адекватно целям исследования и колебалось в пределах 2000–10000.

**Результаты и обсуждение.** У всех экспериментальных животных к 6–7 нед. развивался полиартрит с преимущественной лока-

лизацией в коленных, тазобедренных и плечевых суставах. Клинически отмечалась болезненность суставов при пальпации, ограничение движения в них, особенно в задних конечностях; снижение мышечного тонуса; отсутствие аппетита и потеря веса.

Полученные при электронной микроскопии морфологические результаты свидетельствовали о том, что в ходе эксперимента удалось смоделировать хроническое системное воспаление, характерное для ревматоидного артрита, выявить изменения в ткани тимуса у экспериментальных животных, а также провести правильную коррекцию выявленных нарушений.

В исследуемой КГ здоровых экспериментальных животных неизменная ткань тимуса имела физиологическое строение. Дольки тимуса состояли из коркового и мозгового вещества.

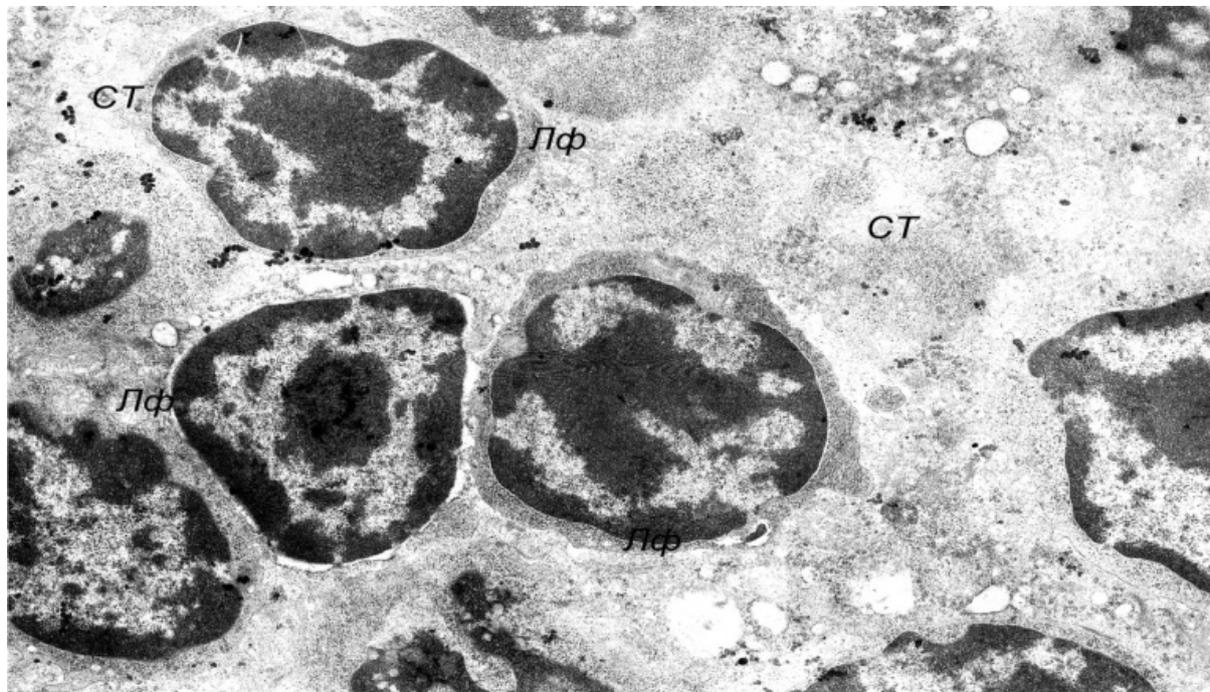
Клетки тимуса животных второй группы при моделированном адьювантном артрите носили определенные изменения, не имеющие характерной локализации и стереотипные как в корковом, так и в мозговом веществе. Прежде всего обращала на себя внимание разрыхленность соединительнотканного каркаса тимуса, что может быть расценено как проявление экстрацеллюлярного отека, которая сопровождалась снижением плотности лимфоцитарного инфильтрата в петлях звездчатых эпителиоцитов (рис. 1). В самих эпителиоцитах имели место как явления, свидетельствующие о гидропической дистрофии, так и изменения, трактуемые как признаки апоптоза. Причем число клеток с такими изменениями по сравнению со здоровыми животными значительно возросло. В частности, на апоптоз указывали такие признаки, как резкое повышение электронно-оптической плотности цитозоля с уменьшением объемной плотности цитоплазмы (цитопикноз) и сморщивание ядра (кариопикноз), сопровождаемое повышением конденсации хроматина в кариоплазме (рис. 2).

Вместе с тем во многих эпителиоцитах отмечалось разрыхление цитозоля с уменьшением оптической плотности цитоплазмы, снижение плотности матрикса митохондрий с просветлением органелл и нарушением упо-

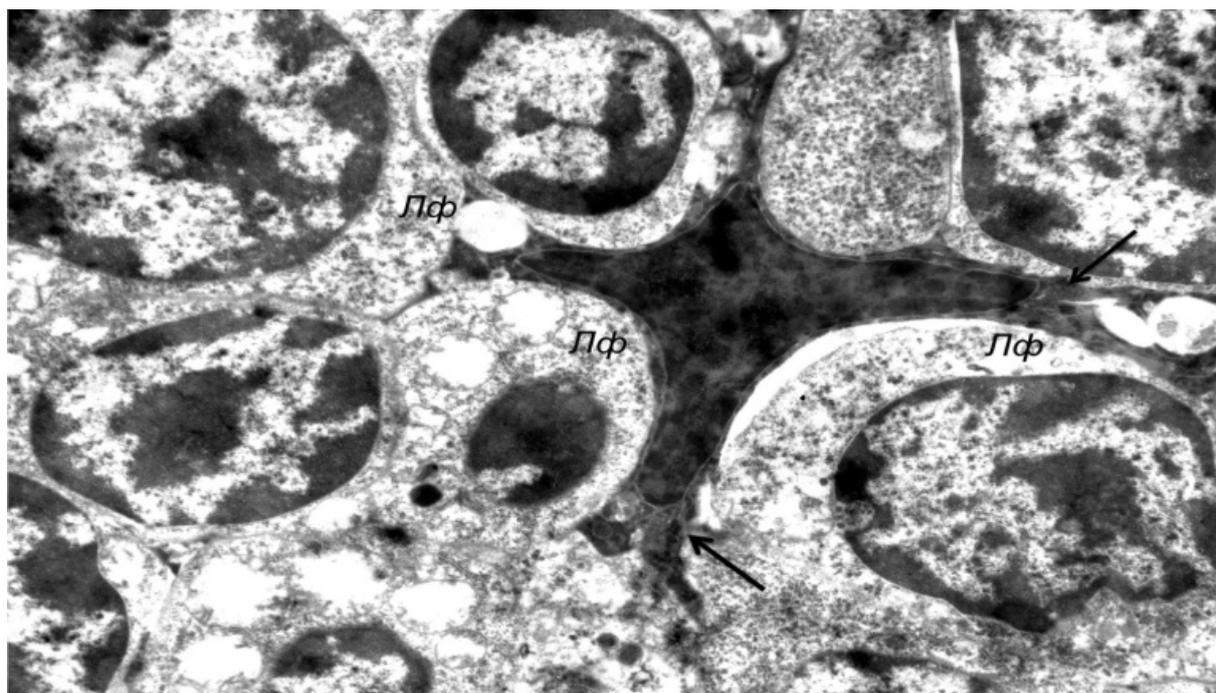
рядоченного расположения в них крист, расширение профилей канальцев цитоплазматической сети, а также снижение уровня содержания хроматина в ядрах. Описанные ультраструктурные изменения расценивались нами как проявления гидропической дистрофии, имеющей, однако, обратимый характер. Аналогичные изменения наблюдались и в лимфоцитах тимуса (рис. 3). Так, в частности, в ядрах клеток отмечалось резкое снижение содержания хроматина, что приводило к просветлению центральной части ядер и конденсации небольших количеств гетерохроматина вблизи ядерной мембраны (рис. 4). Изменения отеочного характера, описанные в отношении внутриклеточных органелл звездчатых эпителиоцитов, имели место и в лимфоцитах (рис. 5).

Эффективным, по данным электронной микроскопии, оказалось применение в третьей группе физиолечения методом БРВС. Прежде всего в этой группе животных обращала на себя внимание нормализация общего строения долек железы с уменьшением межклеточных промежутков и восстановлением плотности лимфоцитарного инфильтрата (рис. 6) за счет исчезновения экстрацеллюлярного отека рыхловолокнистой соединительной ткани. Ультраструктурная организация звездчатых эпителиоцитов приближалась к нормальной. В этих клетках, в частности, нормализовывалось строение ядер, которые приобретали слегка фестончатую форму и содержали умеренное количество хроматина, лишь часть которого была конденсирована в виде гетероформы; ядрышки были выражены отчетливо (рис. 7). Межклеточные контакты вновь становились плотными, из-за чего сетчатое строение долек тимуса восстанавливалось. Лишь в отдельных эпителиоцитах отмечались сохраняющиеся, слабо выраженные признаки интрацеллюлярного отека, проявляющиеся, как правило, просветлением матрикса митохондрий с дезориентацией и дисконтактацией крист (рис. 8). В большинстве же звездчатых эпителиоцитов восстанавливалась умеренная плотность цитозоля, митохондрии и другие органеллы имели характерное для них строение, а в ядрах количество хроматина достигало нормального уров-

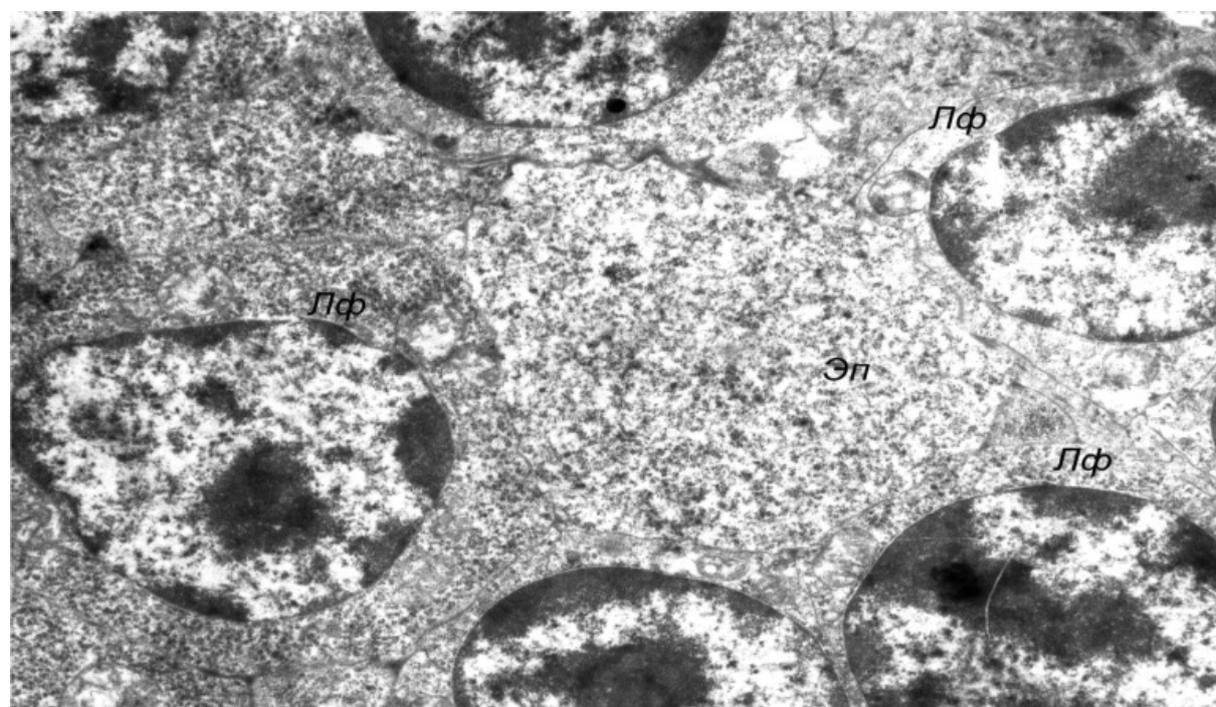
ня (рис. 9).



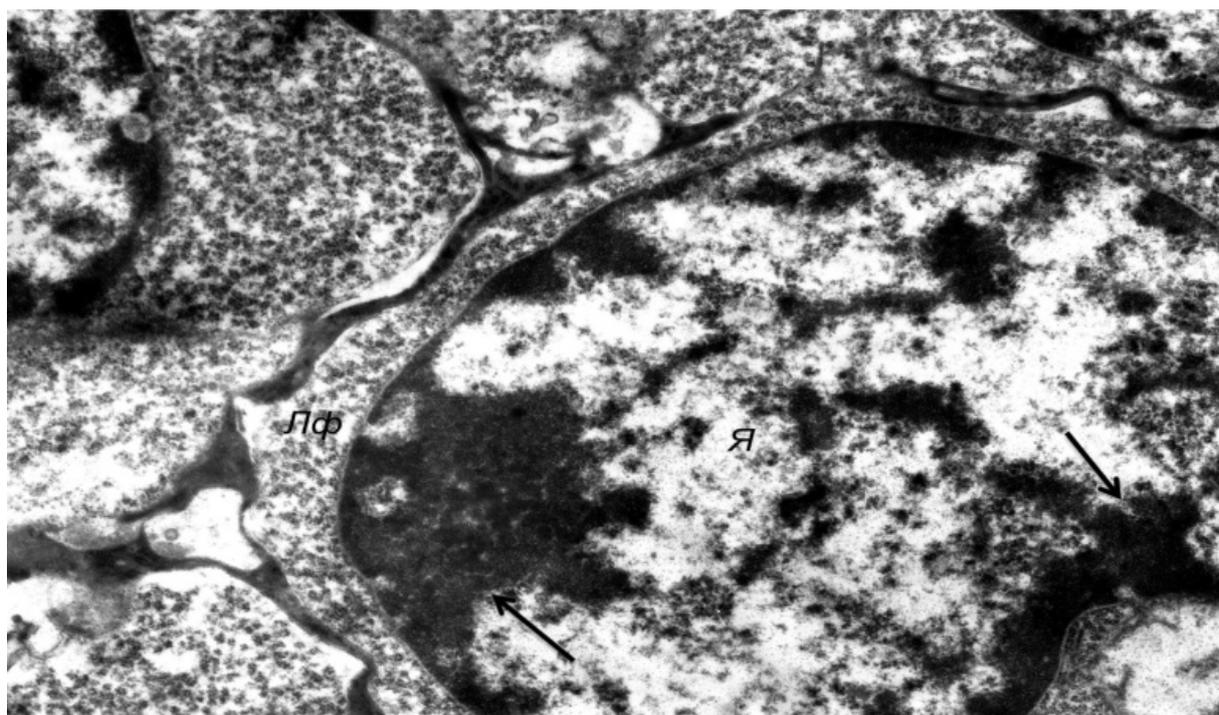
*Рис. 1.* Разрыхленность соединительнотканного каркаса тимуса (СТ) со снижением плотности лимфоцитарного (Лф) инфильтрата (электронная микрофотография,  $\times 4800$ )



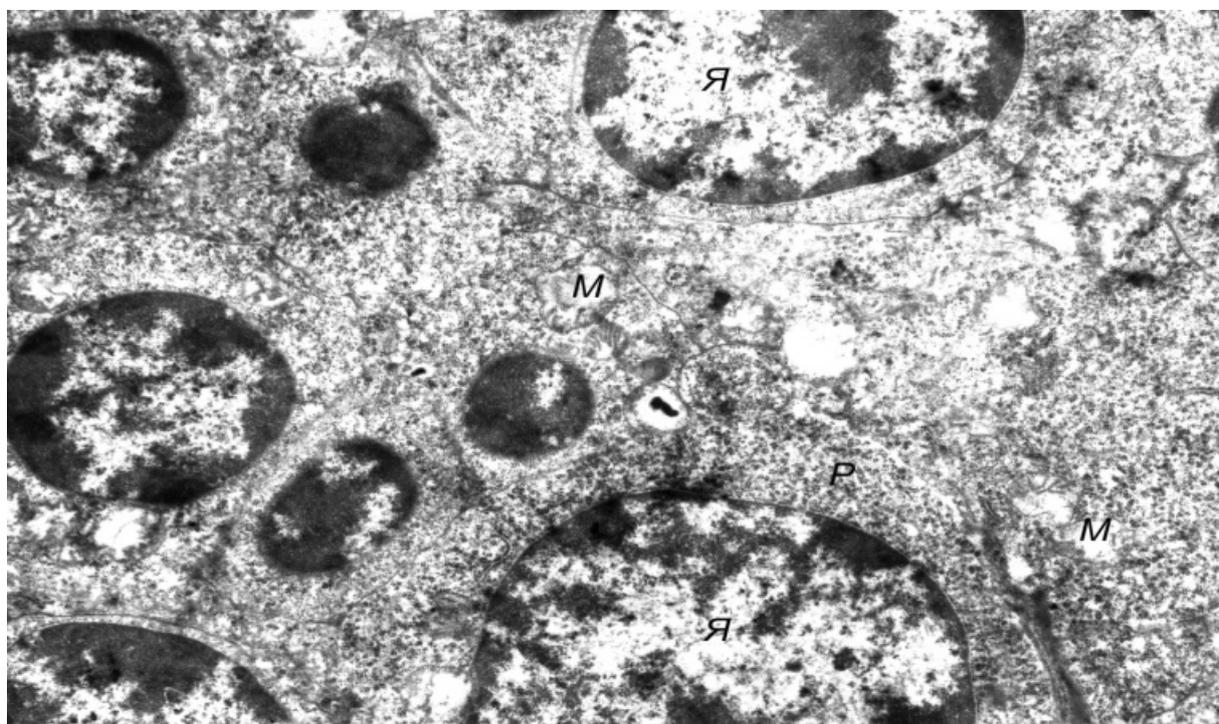
*Рис. 2.* Явления цитопикноза (стрелки). Кариопикноз (электронная микрофотография,  $\times 3200$ )



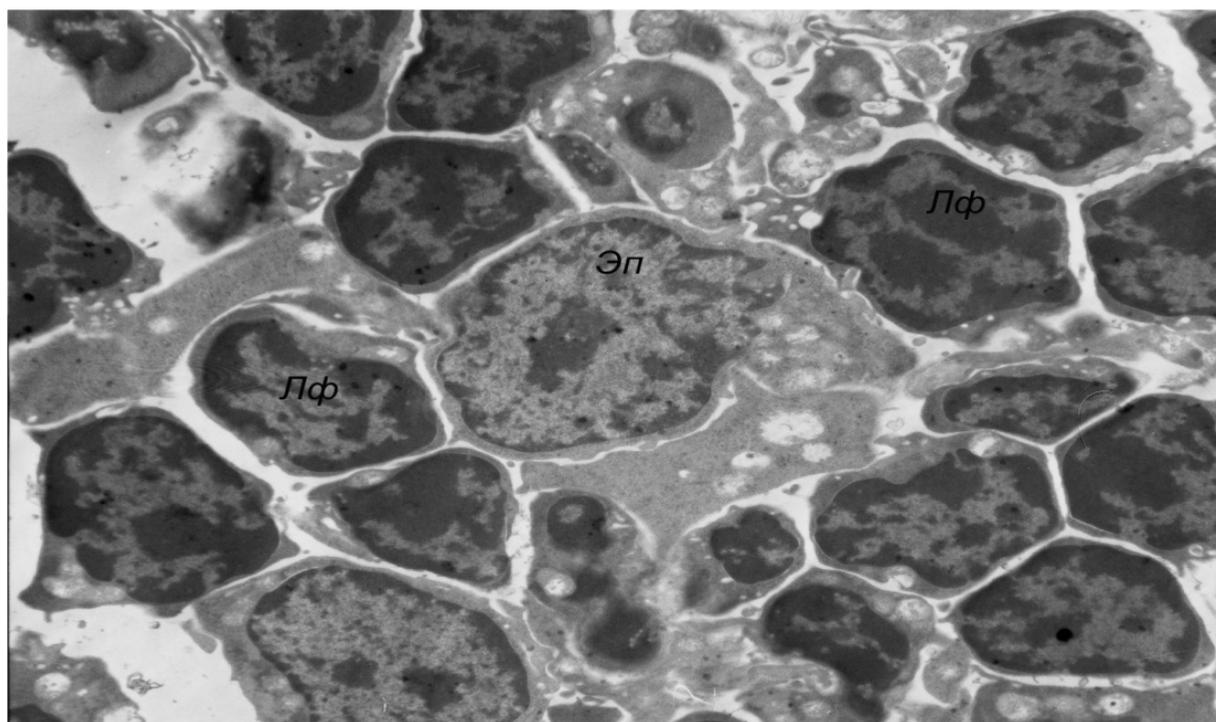
*Рис. 3.* Ультраструктурные изменения обратимой гидрической дистрофии в звездчатых эпителиоцитах (Эп) и лимфоцитах тимуса (электронная микрофотография,  $\times 4800$ )



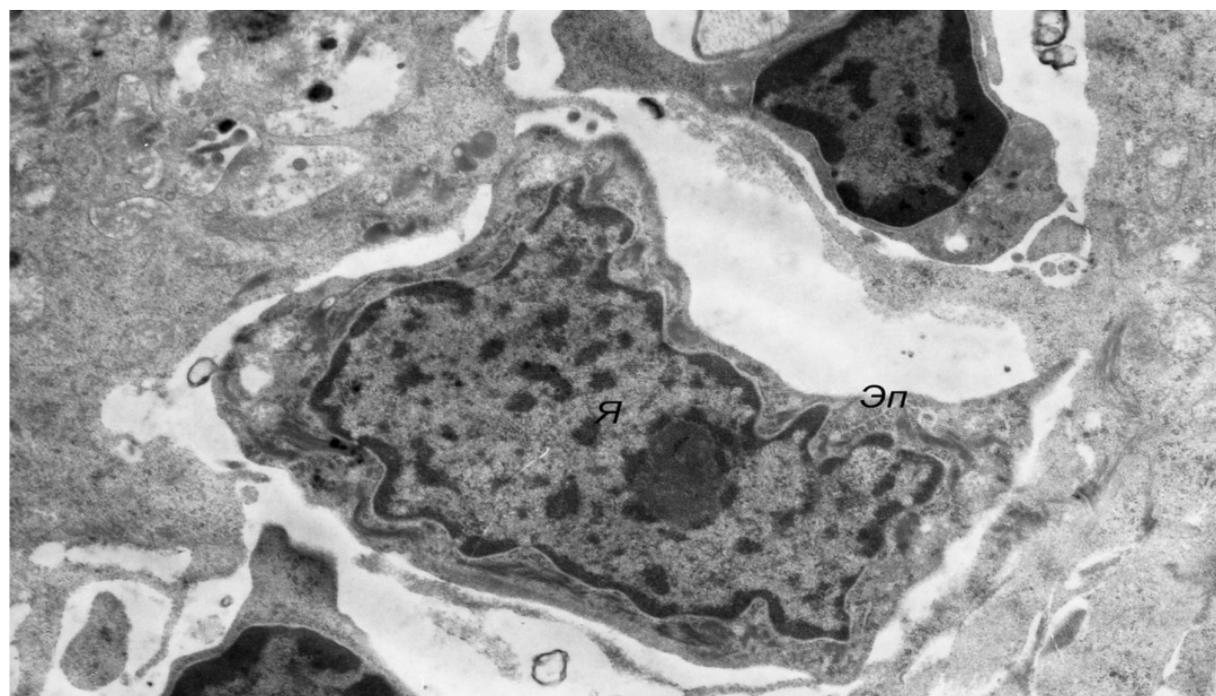
*Рис. 4.* Снижение содержания хроматина в ядрах (Я) лимфоцитов с просветлением центральной части и конденсацией глыбок гетерохроматина (стрелки) вблизи мембраны (электронная микрофотография,  $\times 9000$ )



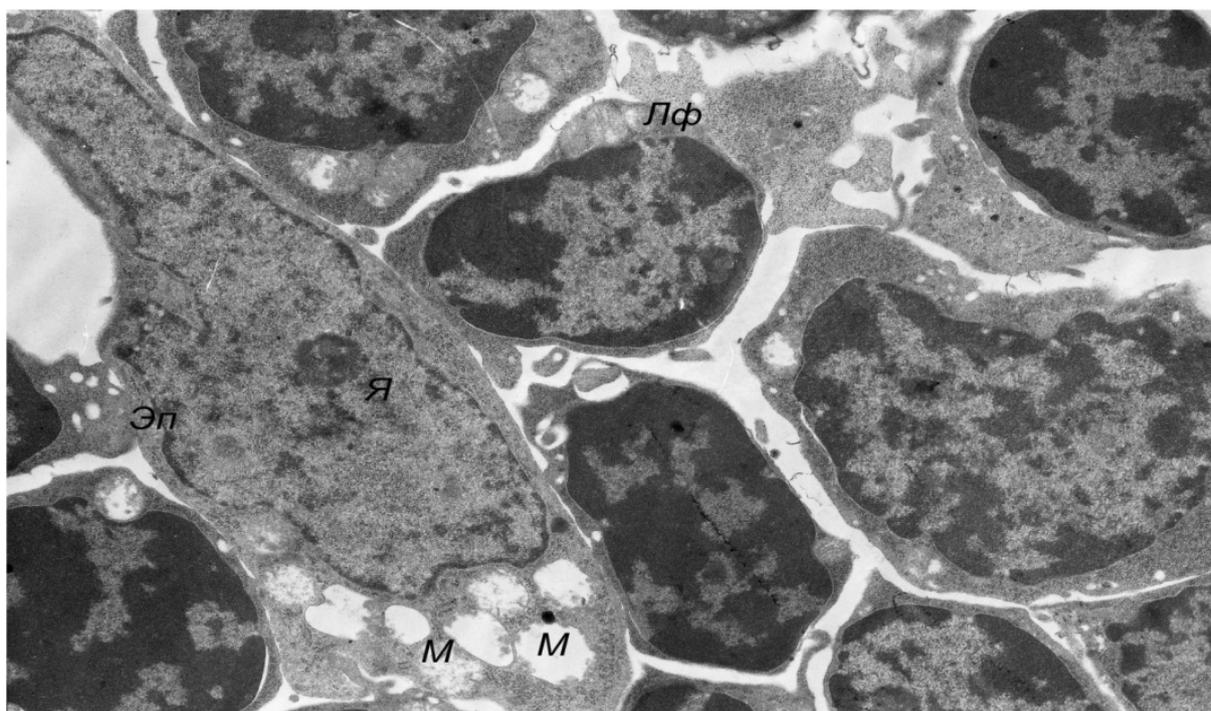
*Рис. 5.* Появление гидропической дистрофии в лимфоцитах тимуса: М – митохондрии, Р – рибосомы (электронная микрофотография,  $\times 4800$ )



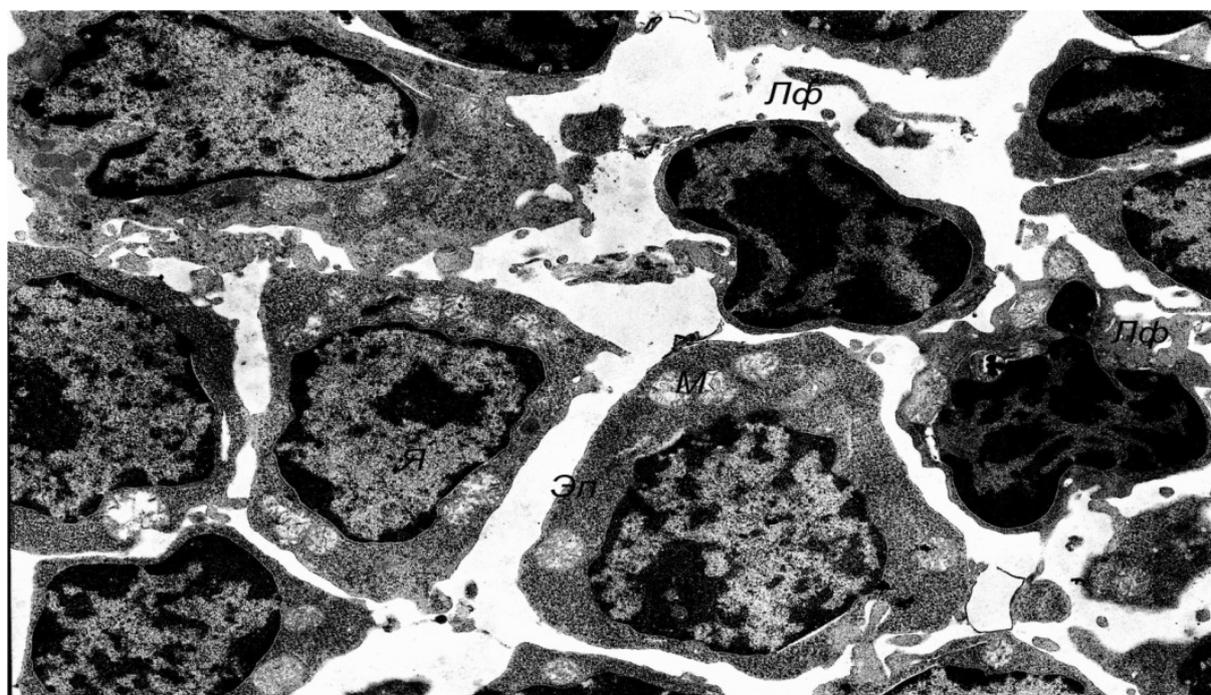
*Рис. 6.* Нормализация плотности лимфоцитарного инфильтрата:  
(электронная микрофотография, ×3200)



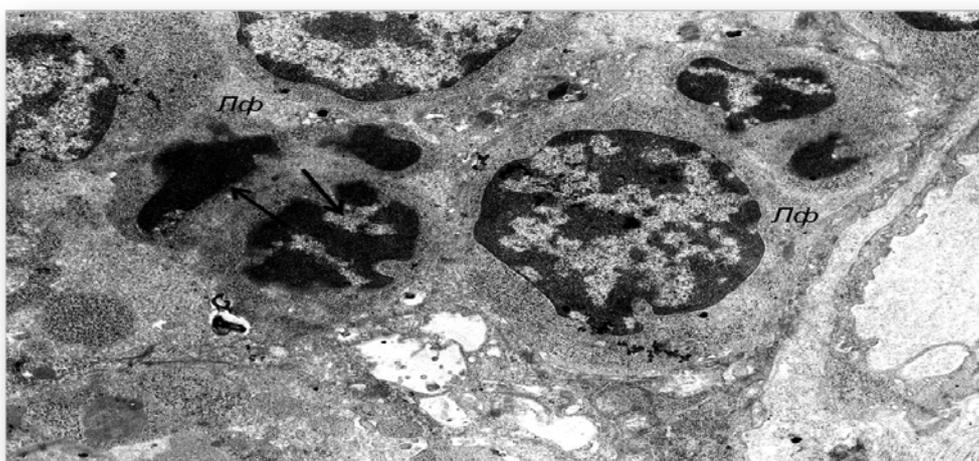
*Рис. 7.* Нормализация ультраструктурной организации звездчатых эпителиоцитов  
(электронная микрофотография, ×6400)



*Рис. 8.* Слабовыраженные признаки сохраняющегося интрацеллюлярного отека в эпителиоцитах (электронная микрофотография,  $\times 4800$ )



*Рис. 9.* Нормализация ультраструктурной организации эпителиальных клеток и лимфоцитов (электронная микрофотография,  $\times 3200$ )



**Рис. 10.** Митоз (стрелки) в лимфоцитах тимуса  
(электронная микрофотография,  $\times 4800$ )

Наиболее важным признаком, демонстрирующим эффективность применяемого лечения, являлось значительное усиление митотической активности лимфоцитов, о чем свидетельствовали многочисленные фигуры митозов в этих клетках (рис. 10). Кроме того, позитивные изменения фиксировались и со стороны сосудов тимуса. Так, большинство сосудов содержало в своем просвете эритроциты, их эндотелий выглядел нормальным, а в околососудистой зоне часто обнаруживались активно функционирующие фибробласты, синтезирующие вновь формирующуюся соединительную ткань.

#### **Выводы:**

1. Анализ полученных при электронно-микроскопическом исследовании ткани тимуса в условиях адьювантного артрита данных свидетельствовал о создании смоделированного хронического воспаления, характерного для ювенильного ревматоидного артрита.

2. Результаты электронной микроскопии свидетельствовали о развитии в клеточных элементах тимуса при воспроизведенном адьювантном артрите обратимых изменений по типу гидропической дистрофии, с одной стороны, и усилении процессов апоптоза – с другой.

3. Обратимые дистрофические изменения в клетках и других компонентах тимуса наиболее успешно корректировались при лечении с использованием физиотерапевтического метода лечения БРВС, что, вероятнее

всего, сказывалось положительным образом на восстановлении нейро-иммунно-эндокринного статуса организма.

1. *Алексеева Е. И.* Клинические рекомендации по ведению больных, страдающих ЮРА / Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова // Российский педиатрический журн. – 2005. – № 5. – С. 36–40.

2. *Анисимова В. П.* Роль морфофункциональных перестроек тимуса в обменно-эндокринных нарушениях организма / В. П. Анисимова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1994. – Т. 39, № 1. – С. 35.

3. *Баранов А. А.* Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения / А. А. Баранов, Е. И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 7–11.

4. *Білявська Ю. В.* Особливості клініки та діагностики ревматоїдного артриту на ранніх стадіях / Ю. В. Білявська // Український ревматологічний журн. – 2007. – № 2. – С. 66–68.

5. *Волосовець О. П.* Стан і перспективи дитячої кардіоревматологічної служби України / О. П. Волосовець // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 4. – С. 16–20.

6. *Детская кардиоревматология* / В.С. Приходько [и др.]. – Киев : Здоровье, 2005. – С. 390–409.

7. *Западнюк В. И.* Лабораторные животные / В. И. Западнюк, И. П. Западнюк, Е. А. Захария. – Киев : Высшая школа, 1985. – 385 с.

8. *Инструкция медицинского назначения аппарата биорезонансной стимуляции БРС-2М* / А. Е. Кушнир [и др.]. – Евпатория, 2006. – С. 27.

9. *Кейтель В.* Комплексное исследование экспериментального полиартрита у крыс / В. Кей-

- тель, А. Лопатенок // Вопросы ревматологии. – 1970. – № 3. – С. 24.
10. Лукьянова Е. М. Ревматоидный артрит у детей / Е. М. Лукьянова ; под ред. Е. М. Лукьяновой, Л. И. Омельченко. – Киев : Книга плюс, 2002. – 176 с.
11. Марушко Т. В. Ураження очей при ювенільному ревматоїдному артриті та особливості лікування / Т. В. Марушко, В. В. Бережний, Н. М. Тютюкова // Современная педиатрия. – 2005. – № 4 (9). – С. 101–103.
12. Мирютова Н. Ф. Физиологическая и лечебная значимость так называемых слабых воздействий физиотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры / Н. Ф. Мирютова, Е. Ф. Левицкий. – М. : Медицина. – 2003. – № 1. – С. 21–25.
13. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін [и др.]. – Київ : Авіцена, 2002. – 156 с.
14. Омельченко Л. Роль і місце інгібіторів ЦОГ-2 в лікуванні ревматоїдного артриту у дітей / Л. Омельченко, В. Миколаєнко, І. Дудка // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 46–49.
15. Пономаренко Г. Н. Некоторые достижения и перспективы физиотерапии / Г. Н. Пономаренко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2000. – № 2. – С. 38–41.
16. Ундріцов М. Н. О роли глюкокортикоидных гормонов в патогенезе экспериментального ревматизма / М. Н. Ундріцов, В. Б. Розен, Л. С. Чернин // Вопросы ревматологии. – 1964. – № 1. – С. 7.
17. Эвтаназия животных : методические рекомендации по выведению животных из эксперимента. – М., 1985. – 18 с.

## MORPHOLOGICAL CHANGES OF THYMUS TISSUE IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH SIMULATED ADJUVANT ARTHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF TREATMENT

E.Ya. Memetova, N.N. Kaladze, A.K. Zagorulko

*SI «Crimean State Medical University named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol*

Morphological research of thymus is conducted on 18 white laboratory of pure breeds rats line of «Wistar» with the simulated adjuvant arthritis, 6 of them got physiotherapy by BRVS (bioresonance vibrostimulation). In the conditions of this experiment has found dystrophy changes of the cellular elements of organ and signs of apoptosis. The positive dynamic of morphological changes of thymus demonstrated the need of physiotherapy by BRVS.

**Keywords:** adjuvant arthritis, experiment, thymus, rats, treatment.