

Автономное устройство для стимуляции системы иммунитета желудочно-кишечного тракта

*Наумов С.А., Вовк С.М., Дирин В.Н., Петров Е.Ю.
Техноцентр “Лазерная диагностика и чистые технологии”
НИКИЭТ, г. Заречный Свердловская область.
Медико-экологический центр “Дюны”
г. Томск, 634029, ул. Гоголя 64*

Одной из важнейших задач современной медицины является поиск новых методов терапевтического воздействия на жизненно-важные системы организма, в частности, на систему пищеварения, иммунитета и другие. Существующие медикаментозные способы лечения имеют целый ряд противопоказаний, а также могут вести к возникновению осложнений и в первую очередь аллергического характера. В связи с этим большой интерес представляют методы фототерапии, использующие в качестве лечебного фактора электромагнитное излучение видимого диапазона.

Однако, существующие способы светолечения, используемые в практической медицине, часто оказывают влияние на систему или орган-мишень, которые подвергается терапевтическому воздействию, опосредованно - через кровь, кожные покровы, слизистые, биологически активные точки и т.д. Внутрисосудистая, акупунктурная, эндоскопическая - виды фототерапии.

В организме имеются мощные интегрирующие системы, играющие ведущую роль в осуществлении целого ряда функций организма - иммунологической защиты, эндокринной регуляции и ряда других. Такой системой является ЖКТ, который помимо пищеварительных желез содержит морфофункциональные структуры, выполняющие эндокринную функцию - диффузная эндокринная система ЖКТ (АПУД-система). В тонком кишечнике имеются лимфоидные образования, играющие большую роль в функционировании системы иммунологического надзора - Пейеровы бляшки. Для современной оптоволоконной техники данная область кишечника не достижима. Поэтому разработка и внедрение автономных оптических физиотерапевтических устройств, позволяющих оказывать непосредственное воздействия на лимфоидные, эндокринные образования буквально всех отделов слизистой ЖКТ, микрофлору кишечника открывают новые возможности для фототерапии широкого круга заболеваний человека.

Автономный стимулятор (АФС) для эндогенной фототерапии является малогабаритным физио-терапевтическим прибором, который предназначен для фото воздействия на биосистемы желудочно-кишечного тракта человека, с целью лечения заболеваний. Устройство представляет собой две металлические полусферы, соединенные прозрачной муфтой. Общий вид устройства и габаритные размеры (в мм) представлены на рис.1 и рис.2, соответственно. АФС изготовлен из биологически инертных материалов: полусферы - из нержавеющей стали, соединительная муфта из прозрачного, ударопрочного полистирола. При попадании АФС в электропроводные среды организма происходит замыкание электрической цепи между полусферами и стимулятор начинает испускать электромагнитное излучение видимого диапазона. Спектр излучения представлен на рисунке 3. АФС остаются исправными в процессе непрерывной работы при значениях температуры от 32 до 42° С в условиях воздействия агрессивных сред желудочно-кишечного тракта. Стимулятор устойчив к стерилизации химическими способами, средняя наработка до отказа не менее 52 часов.

Рис. 1. Общий вид фотонного Стимулятора и Рис. 2 Габаритные размеры АФС

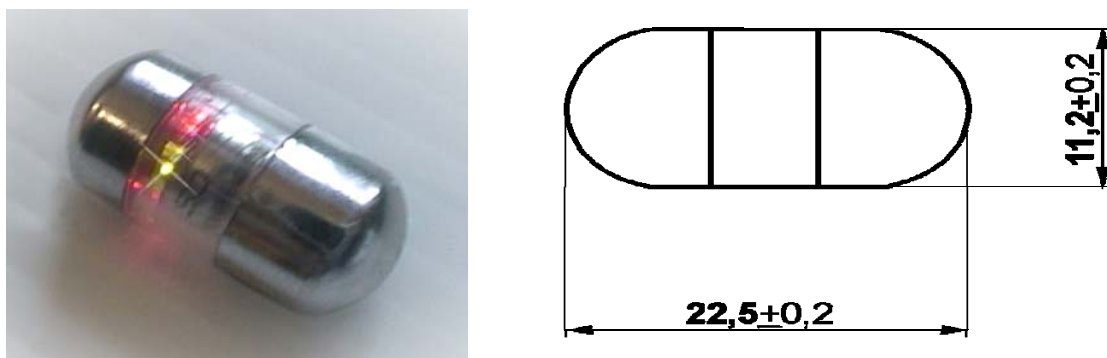
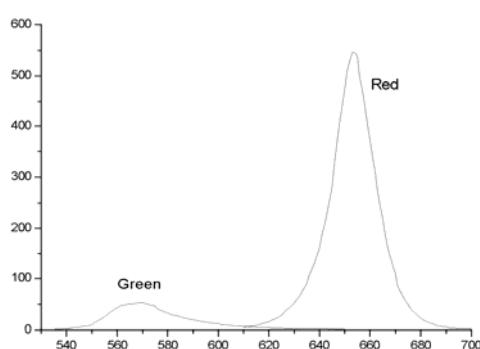


Рис 3. Спектр излучения фотостимулятора



АФС прошел клинические испытания в Федеральном гастроэнтерологическом центре при Республиканской клинической больнице №2 (г.Москва), в институте Проктологии МЗ РФ (г.Москва), в клиниках Сибирского Государственного медицинского университета (г.Томск), в НИИ Фармакологии ТНЦ РАМН (г.Томск).

С помощью предлагаемого устройства пролечено: 28 больных с дисбиозами (нарушение состава микрофлоры кишечника); 12 пациентов с синдромом раздраженного кишечника; 14 с явлениям дисфункции в системе иммунитета (снижение общего количества лейкоцитов, уровня мурамидазы, иммуноглобулинов); 5 пациентов с гастродуоденитами.

При обследовании больных помимо общеклинических исследований (общий и биохимические анализы крови, анализ мочи) использовались эндоскопические методы, ультразвуковые, рентгенологические, функциональные методы обследования, анализ кала на дисбактериоз. Из иммунологических показателей определялись Т и В лимфоциты методом розеткообразования, иммуноглобулины по Манчини (8). Мурамидазную активность слюны определяли нефелометрическим методом, основанным на способности мурамидазы лизировать взвесь *Micrococcus lysodeikticus*, меняя степень ее светопропускания (9). Содержание инсулина и кортизола в сыворотке крови оценивали радиоиммунным методом.

Основные механизмы терапевтического воздействия АФС на организм

1) - Иммуномодулирующие влияние

При приеме АФС внутрь основными мишенями для электромагнитного излучения стимулятора являются лимфоидные образования ЖКТ и в первую очередь Пейеровы бляшки тонкого кишечника, которые играют исключительно важную роль в функционировании иммунной системы. Доказано, что способность к миграции и рециркуляции иммунокомпетентных клеток связанных с ЖКТ в десятки раз выше по сравнению с аналогичным показателем других органов. На рисунке 4 приведена схема рециркуляции лимфоцитов. Из просвета кишечника антигены доставляются в Пейеровы бляшки, где с участием макрофагов они представляются Т- и В- лимфоцитам, последние активируясь покидают их и попадают в мезентериальные лимфатические узлы, далее мигрируют в селезенку, а затем поступают в кровь и расселяются в органах содержащих слизистые оболочки: ЖКТ, органы дыхания, мочевыводящая система, слюнные, молочные железы и т.д. Таким образом, Пейеровы бляшки являются важным источником клеток, синтезирующих иммуноглобулины практически для всех слизистых оболочек и железистых органов. Это дало основание для выделения особого, относительно автономного органа иммунитета – лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Исходя из этих фактов, было сформулировано практически важное положение, – стимуляция Пейеровых бляшек может вести к активации иммунной системы не только ЖКТ, но и других органов, содержащих слизистые оболочки. Подтверждением вышесказанного является первый пример из клинической практики.

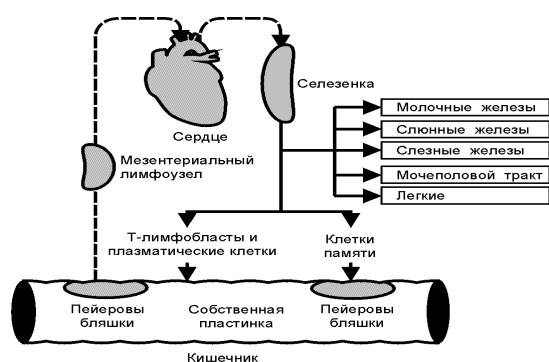


Рис.4. Схема рециркуляции лимфоцитов

Пример 1.

Больной И. 43 лет. Жалобы на периодические боли в эпигастральной области, нарушение сна. При фиброгастродуоденоскопии – поверхностный гастрит. Секреторная и кислотообразующая функции не изменены. Состояние иммунологического статуса: лейкоциты – 8,2 ($10^9 / л$), лимфоциты – 43%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 48%, эозинофилы – 5%, моноциты – 3%, Т-лимфоциты – 69%, В-лимфоциты – 22%, IgG – 15,1 г/л, IgM – 1,7 г/л, IgA – 0,9 г/л. Активность мурамидазы слюны 18 усл.ед. Заключение: относительная эозинофилия, повышение количества Т- и В-лимфоцитов, умеренно-выраженная дисгаммаглобулинемия (незначительное повышение уровня иммуноглобулинов G и M. Больному назначена эндогенная фотокоррекция системы иммунитета: натошак утром после приема 100 мл воды согретой до 25° С прием внутрь фотостимулятора через день в течение 8 дней. Через пять суток после эндогенной фототерапии субъективное состояние улучшилось. При обследовании системы иммунитета : лейкоциты – 5,7 ($10^9 / л$), лимфоциты – 33%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 58%, эозинофилы – 3%, моно-

циты-5%, Т-лимфоциты – 63%, В- лимфоциты –15%, IgG- 10,7 г/л , IgM- 1,2 г/л , IgA- 1,3 г/л. Активность мурамидазы слюны 32 усл.ед. Заключение: иммунологический статус без патологических изменений.

У пациента после лечения отмечается снижение до уровня нормы количества Т- и В-лимфоцитов, понижается содержание в сыворотке крови IgM и IgG, возрастают IgA и мурамидаза. Указанная в примере динамика иммунологических показателей свидетельствует скорее об иммуномодулирующем влиянии АФС на организм, чем о стимуляции, хотя в данном случае имеет место значительное возрастание уровня мурамидазной активности слюны.

2) Воздействие на диффузную эндокринную систему (АПУД-система) ЖКТ

Апудоциты (АПУД-системы) ЖКТ продуцируют важнейшие регуляторные вещества – гистамин, серотонин, мелатонин, катехоламины, гастрин, энкефалины, соматостатин, инсулин, глюкагон и т.д, поэтому как прямое, так и опосредованное воздействие света на клетки АПУД системы безусловно сказывается на состоянии активности системы регуляции гомеостаза в целом. В клинических условиях довольно сложно точно выделить механизм терапевтического воздействия физического фактора, вместе с тем второй конкретный клинический пример, приведенный ниже, свидетельствует о том, что после применения эндогенной фототерапии с помощью ФС в организме пациента происходят благоприятные изменения, выражающиеся в снижении активности стресс-реализующих систем (уменьшение кортизол-инсулинового соотношения).

Пример 2.

Больной К. 39 лет. Жалобы на слабость, быструю утомляемость. При инструментальном обследовании патологии не выявлено. Состояние иммунологического статуса: лейкоциты – 4,2 (10⁹ / л), лимфоциты – 25%, палочкоядерные нейтрофилы –2%, сегментоядерные нейтрофилы-67%, Эозинофилы-1%, моноциты-5%, Т-лимфоциты – 43%, В- лимфоциты – 14%, IgG- 6,8 г/л, IgM- 0,9 г/л , IgA- 1,1 г/л. Кортизол -845, инсулин -9, соотношение –кортизол/инсулин- 94.

Заключение: относительная лимфопения, эозинопения, снижение количества Т- и В-лимфоцитов, умеренно-выраженная гипогаммаглобулинемия.

Больному назначена эндогенная фотокоррекция системы иммунитета. Через пять суток после эндогенной фототерапии субъективное состояние улучшилось. При обследовании системы иммунитета : лейкоциты – 6,7 (10⁹ / л), лимфоциты – 35%, палочкоядерные нейтрофилы –2%, сегментоядерные нейтрофилы- 54%, эозинофилы-3%, моноциты-6%, Т-лимфоциты – 61%, В-лимфоциты –12%, IgG- 12,8 г/л ,IgM- 1,4 г/л , IgA- 1,7 г/л. Кортизол -420, инсулин-15, соотношение –кортизол/инсулин- 28.

Заключение: иммунологический статус без патологических изменений.

У больного отмечается нормализация показателей лейкоформулы и показателей системы иммунитета. Возрастает количество лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов и содержание иммуноглобулинов сыворотки всех классов. В данном случае мы встретились с феноменом стимуляции практически всех звеньев системы иммунитета- клеточного, гуморального, а также выраженным антистрессорным эффектом.

Таким образом, судя по характеру изменений в системе крови, гормональной регуляции, после эндогенной фототерапии происходит активация антистрессорных механизмов, а гормоны АПУД системы, как известно (10), принимают непосредственное участие в регуляции процессов адаптации как по типу резистентности, когда организм адаптируется путем активации стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, так и по типу толерантности, когда адаптация к окружающей среде достигается посредством изменений в системе регуляции гомеостаза (11). В таблице приведены основные гормоны, ответственные за реализацию того или иного вида стратегии адаптации. С данных позиций хорошо объясняется полученный нами во втором случае терапевтический эффект, когда у больного, находящегося в состоянии хронического стресса, эндогенная фототерапия привела к позитивным сдвигам в состоянии здоровья.

3) Влияние на микрофлору ЖКТ

Свет, излучаемый АФС, оказывает выраженное положительное влияние на нормальную микрофлору кишечника, биомасса которой у взрослого человека составляет 2,5-3 кг и включает до 450-500 видов бактерий. В тоже время микрофлора ЖКТ осуществляет множество функций, например, эшерихии и бифидобактерии участвуют в синтезе витаминов. Бактериальные модулины бифидо- и лактобактерий стимулируют лимфоидный аппарат, синтез иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов, увеличивают уровень комплемента, активность лизоцима. В работе (12) показано, что свет видимого диапазона, в частности те длины волн, которые используются в АФС, оказывает стимулирующее влияние на рост *E.coli*, *Lactobactera*. Подтверждением этому являются и результаты наших исследований, свидетельствующие об увеличении содержания в кале лактобактерий, бифидобактерий, кишечной палочки в среднем на 2-3 порядка после эндогенной фототерапии – пример 3.

Показатель	Стратегия резистентности	Стратегия толерантности
Тип реакции	Активное противодействие внешней среде	Уступка внешней среде, сдвиг к комфортности (соответствию)
Физиологические формы реакций	Стресс	Торпидности, гипобиоз, гипометаболизм
Экстремальные воздействия, при которых реализуется стратегия	Острое охлаждение, акклиматизация к непрерывному, умеренному охлаждению, мышечная работа и адаптация к ней, эмоциональный стресс, травмы	Гипоксия, перегревание, травмы (сильные и длительные), голод, акклиматизация к охлаждению (прерывистому или при длительном дефиците пищи)
Изменение гомеостаза	Сохранение	Большие или меньшие нарушения
Состояние основных функций организма	Максимизация	Минимизация
Катаболизм биополимеров	Увеличение	Уменьшение
Потребление кислорода, энергозатраты	Увеличение (калоригенный эффект)	Снижение (антикалоригенный эффект)
Пусковые гормоны	Катехоламины, глюкокортикостероиды, а также глюкагон, паратиририн, ангиотензин 2, иногда альдостерон, лейкотриены, возбуждающие аминокислоты	Аденозин, серотонин, катехоламины; вероятно Дофамин, ГАМК, ацетилхолин, инсулин
Рецепторы реализующие эффекты	β -1, β -2, α 1-адренорецепторы, рецепторы глюкокортикостероидов	A-, S1-, α 2-адренорецепторы; ГАМК-рецепторы и др.
Вторые посредники	Накопление цАМФ, Са	Снижение уровня цАМФ
Патологические последствия неадекватной стратегии	Острые- повреждения внутренних органов, шок. Хронические – б-ни адаптации (поражения ССС, злокачественные опухоли, ИЗСД, язвенная б-нь, иммунодефициты, рассеянный склероз и др.)	Острые – Шок(торпидная фаза) Хронические – Кататония, ИНЗСД

Состав микрофлоры кишечника в норме

Название микроорганиз-	КОЕ / г фекалий
Бифидобактерии	$10^8 - 10^{10}$
Лактобактерии	$10^6 - 10^9$
Бактероиды	$10^7 - 10^9$
Пептококки и пептострепто-	$10^5 - 10^6$
кокки	$10^6 - 10^8$
Эшерихии	
Стафилококки (гемолитиче-	Не более 10^3
ские, плазмокоагулирующие)	
Стафилококки (негемолитиче-	$10^4 - 10^5$

Пример 3. Больной Г.36 лет. Состояние удовлетворительное, жалобы на периодические боли в животе, после приема острой или пищи стул жидкий со слизью и примесью крови. Болен в течение 5 лет. При исследовании кала на микрофлору обнаружено: Патогенных микробов семейства кишечных – 0, общее количество кишечной палочки, млн.г-250, кишечная палочка со слабо выраженными ферментативными свойствами, % - 2, лактозонегативные энтеробактерии, %-15, гемолизирующая кишечная палочка, %-0, кокковые формы в общей сумме микробов, % - 20, гемолизирующий стафилококк, по отношению ко всем кокковым формам, %-0, бифидобактерии – 10^4 , лактобактерии – 10^3 , микробы рода протей-0. Заключение: снижение числа колоний кишечной палочки, бифидобактерий, лактобактерий.

Диагноз: Хронический неспецифический колит, хроническая форма, легкое течение, дисбактериоз II ст.

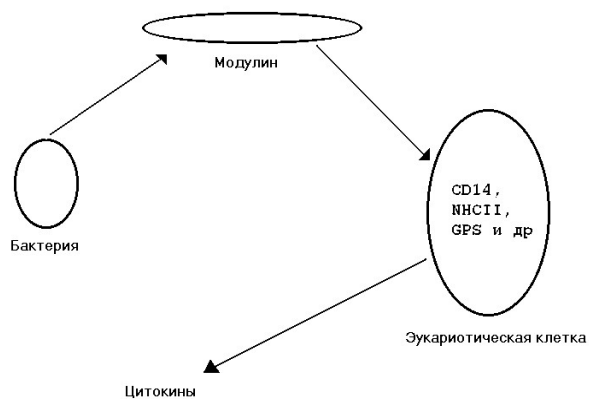
Назначено лечение – эндогенная фототерапия. После проведенного лечения состояние больного улучшилось, боли уменьшились, слизи и крови в кале не определяется. При исследовании кала на микрофлору обнаружено: патогенных микробов семейства кишечных – 0, общее количество кишечной палочки, млн.г-350, кишечная палочка со слабо выраженными ферментативными свойствами, % -10, лактозонегативные энтеробактерии, %-5, гемолизирующая кишечная палочка, %-0, кокковые формы в общей сумме микробов, % - 20, гемолизирующий стафилококк, по отношению ко всем кокковым формам, %-0, бифидобактерии – 10^7 , лактобактерии – 10^5 , микробы рода протей-0. Заключение: возросло число колоний кишечной палочки, бифидобактерий, лактобактерий. Через два месяца состояние больного удовлетворительное, бактериологический анализ кала без существенной динамики.

Диагноз: Хронический неспецифический колит, стадия стойкой ремиссии.

В ряде случаев эффект стимуляции роста нормальной микрофлоры кишечника проявлялся еще большим увеличением числа микробных колоний – на 5-6 порядков. В настоящее время сложно детально объяснить механизм стимуляции роста нормальной микрофлоры кишечника после эндогенной фототерапии, но по всей видимости это результат целого комплекса изменений происходящих в организме после воздействия на ЖКТ света излучаемого АФС. Скорее всего, здесь включаются сложные регуляторные механизмы обратной связи, когда стимуляция роста нормальной микрофлоры

ведет к подавлению условнопатогенной микрофлоры и активации механизмов иммунологической защиты.

Находясь в толще содержимого кишечника, свет рассеивается, поглощается, могут наблюдаться эффекты флуоресценции. Активными в оптическом отношении веществами являются пигменты растительного и животного происхождения – хлорофилл, каротин, гемоглобин и ряд других веществ, а также пигменты образующиеся в организме и постоянно поступающие в ЖКТ- билирубин желчи.



На рисунках 5, 6 приведены спектры поглощения желчи и раствора хлорофиллов, полученные нами при экспериментах *in vitro*, которые свидетельствуют о том, что если желчь не оказывает существенное влияние на проницаемость света излучаемого АФС, то хлорофилл может его поглощать, особенно в красной части диапазона. Таким образом, предварительный анализ влияния некоторых пигментов на оптические характеристики АФС свидетельствует о том, что данные исследования необходимы с целью оптимизации условий эндогенной фототерапии.

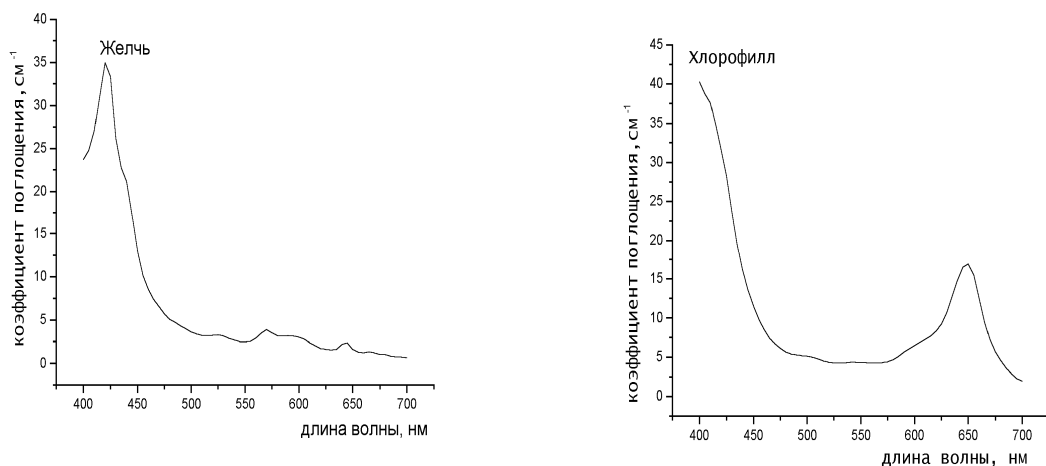


Рис. 5. Спектр поглощения желчи Рис.6 Спектр поглощения хлорофилла

Показания к применению

Использование АФС показано пациентам с нарушениями функций системы иммунитета: отклонения от нормы в содержании общего количества лейкоцитов, снижение уровня иммуноглобулинов и диспропорции в их содержании, в уменьшении количества лимфоцитов, мурамидазной активности

слюны и крови и др. Применение АФС показано больным с дисбактериозами кишечника, а также лицам, подвергающимся длительным стрессорным воздействиям.

Противопоказания

Беременные. Пациенты с острыми состояниями, требующими неотложных хирургических вмешательств. Лица с нарушением акта глотания. Дети до 10 летнего возраста. Больные с острым инфарктом миокарда, пациенты с тяжелыми нарушениями ритма сердца и кровообращения, лица с наличием кардиостимулятора, пациенты с острыми нарушениями мозгового кровообращения и эпилепсией. Больные с кровотечениями различного генеза. Во время нахождения в организме АФС противопоказана магнитотерапия и ЯМР-томография.

Методика лечения

АФС принимается внутрь per os, утром, натощак (за 1-2 часа до приема пищи), одновременно с приемом стимулятора больной выпивает 200-400 мл воды температурой 30-40 °С. В течение 10 дней осуществляется прием внутрь стимулятора 2-3 раза (с периодом 2-3 дня), либо на фоне основного вида лечения, либо самостоятельно.

Заключение

Таким образом, предварительные клинические испытания показали, что эндогенное фототерапевтическое воздействие на желудочно-кишечный тракт с помощью АФС, излучающего свет видимого диапазона с максимумами 565 нм и 655 нм, позволяет оказывать благоприятное влияние на состояние здоровья пациентов с дисбиозами, синдромом раздраженной кишки, нарушениями функций системы иммунитета и некоторыми другими видами патологического процесса без использования фармакологических препаратов. Основными мишенями, на которые воздействует свет, излучаемый эндогенным АФС, являются система крови, содержимое пищевых масс, лимфоидные образования стенок тонкого кишечника - Пейеровы бляшки, микрофлора и АПУД систем ЖКТ. Для дальнейшего развития данного способа эндогенной фототерапии необходимо детальное исследование влияния света на состояние системы пищеварения, состав нормальной, условнопатогенной микрофлоры кишечника, изучение оптических свойств содержимого различных отделов ЖКТ. Следует уделить серьезное внимание исследованию оптических свойств пищевых пигментов естественного (растительные, животные) и искусственного происхождения. Необходимо дальнейшее изучение показаний и противопоказаний для эндогенной фототерапии, разработка высокоэффективных методов фототерапии в комбинации с лекарственными препаратами, используемыми в фармакологии с целью достижения оптимальных терапевтических эффектов. Все вышесказанное будет способствовать развитию эндогенной фототерапии как методу в определенной степени альтернативному традиционным способам медикаментозной и бактериальной терапии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность проф. В.В.Тучину (зав.кафедрой Оптики Саратовского Государственного университета), за участие в обсуждении полученных результатов и планировании экспериментальных исследований, к.ф.-м.н. Кочубею В.И.(кафедра Оптики Саратовского государственного университета) за оказание помощи в проведении экспериментов, врачу Г.В.Филипповой участвовавшей в проведении клинических испытаний (НИИ фармакологии ТНЦ РАМН).

Литература

1. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: Учебник.- М.,СПб.:СЛП,1997.-480 с.
2. Гольев С.С., Новикова С.Н. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении туберкулеза легких.// Лазерная и магнитная терапия в экспериментальных и клинических исследованиях.Обнинск,1993.- С.91.
- 3.Илларионов В.Е. Техника и методика процедур лазерной терапии/ Справочник/М.: 1994,178 с.
- 4.Тютрин И.И., Удут В.В., Наумов С.А. Лазерная Фототерапия.-Томск,1994.- 272 с.
- 5.Удут В.В., Карпов А.Б., Наумов С.А. О механизмах внутрисосудистого лазерного облучения крови // Низкоинтенсивные лазеры в медицине, Материалы всесоюзного симпозиума, Обнинск,июнь, 1991,- Ч.2. С.120-123.
- 6.Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии// Иммунология.-1998.-№3.- С.4-7.
- 7.Jondal M., Holm G.,Wegzell H. Surface markers on human T and B lymphocytes. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood Cell// J. Exp. Med. - 1972. - Vol. 136.- P.207-215.
- 8.Mancini C., Carbonare A., Nemerance I., Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion // Immunochemistry ,1965,- Vol.2 .- P.235-254.
9. Bucharin O.V. and Vasiljev N.V. Lysozyme and its Role in Biology and Medicine. Tomsk, University Publ.,Tomsk,1974,210 pp.
10. Кветной И.М. АПУД-система //Успехи современной биологии-1992.- Т.11.-№5,6.-с.697-714
- 11.Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентность и толерантность // Успехи современной. биологии,-1992.- Т.11.- вып.5-6.- с.697-714.
- 12.Кару Т.И. Фотобиология низкоинтенсивной лазерной терапии.// Итоги науки и техники.Физические основы лазерных и пучковых технологий.- 1989.- Т.4.- С.44-84.