

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК 616–001–002.3–06+612.432/.434+612.45+612.826.5

НЕЧЕПОРЧУК АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЕГО
КОРРЕКЦИЯ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ,
ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ТУРНИКЕТНОГО ТОКСИКОЗА В
ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

*Экземпляр диссертации идентичен всем
существующим у учёного секретаря
дисовета Д 01.022.05
Стрельченко Ю. И.*

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ –
КРЮК ЮРИЙ ЯКОВЛЕВИЧ**
доктор медицинских наук,
профессор

ДОНЕЦК – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | Стр. |
|--|------|
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 3 |
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| РАЗДЕЛ 1. ПАТОГЕНЕЗ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ В УСЛОВИЯХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 9 |
| 1.1. Травматическая болезнь (современные представления об этиологии, патогенезе и классификация) | 9 |
| 1.2. Частота и причины сочетанной черепно-мозговой травмы в шахтных условиях | 13 |
| 1.3. Патогенез ишемических повреждений головного мозга и эндотоксемии при сочетанной черепно-мозговой травме и их роль в развитии осложнений | 16 |
| 1.4. Патогенез оксидативного стресса и иммунных нарушений в периодах травматической болезни головного мозга и при сочетанной травме | 22 |
| 1.5. Фармакотерапия и профилактика оксидативных и иммунных нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме в динамике | 30 |
| РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 41 |
| РАЗДЕЛ 3. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЭНДОТОКСЕМИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ | 54 |
| РАЗДЕЛ 4. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЭНДОТОКСЕМИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ | 63 |
| РАЗДЕЛ 5. ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ | 75 |
| АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ | 98 |
| ВЫВОДЫ | 119 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 122 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 145 |

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------------------------------|--|
| АД | – артериальное давление |
| АДФ | – аденозиндифосфорная кислота |
| АКТГ | – аденокортикотропный гормон |
| АОЗ | – антиоксидантная защита |
| АТФ | – аденозинтрифосфорная кислота |
| ГАМК | – гаммааминомасляная кислота |
| ГГНС | – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система |
| ГК | – глюкокортикоиды |
| ДАП | – диффузное аксональное повреждение |
| ДК | – диеновые конъюгаты |
| ИВЛ | – искусственная вентиляция лёгких |
| ИЛ | – интерлейкины |
| ИФА | – иммуноферментный анализ |
| КАТ | – каталаза |
| КД | – катепсин Д |
| МДА | – малоновый диальдегид |
| МСМ | – молекулы средней массы |
| ОЦК | – объём циркулирующей крови |
| ПОЛ | – перекисное окисление липидов |
| ПОН | – полиорганная недостаточность |
| ПТР | – посттравматическая реакция |
| СОД | – супероксиддисмутаза |
| СПОН | – синдром полиорганной недостаточности |
| ССВО | – синдром системного воспалительного ответа |
| ТБ | – травматическая болезнь |
| ФНО-α | – фактор некроза опухоли-альфа |
| ЧД | – частота дыхания |
| ЧМТ | – черепно-мозговая травма |
| ЧСС | – частота сердечных сокращений |
| 11-ОКС | – 11-оксикортикостероиды |
| GSH | – восстановленный глутатион |
| GSSG | – неактивная форма глутатиона |
| IL | – интерлейкин |
| LT | – лейкотриен |
| NO | – оксид азота |
| NAD | – никотинамидадениндинуклеотид |
| мин | – минуты |
| час | – часы |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. По абсолютной величине летальных исходов у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста травматизм выходит на первое место [13, 43, 106]. В структуре общего травматизма важное место занимает производственная травма [33, 69]. Показатели травматизма в угольной промышленности по сравнению с другими отраслями всегда были и остаются самыми высокими как по частоте, так и по тяжести повреждений [30, 84]. Каждый миллион тон добытого угля уносит жизнь 3-4 шахтеров [46, 117]. Высокому травматизму горняков способствуют неблагоприятные горно-геологические и санитарно-гигиенические условия труда, а также наличие большой доли устаревшей техники и оборудования на шахтах [33, 84]. Наиболее частой травмой в условиях шахтного производства является ЧМТ [23, 44]. Она всегда сопровождается потерей сознания, вынужденным обездвиживанием, а при обрушении породы в это время приводит еще и к сдавлению тела или его частей, что способствует в дальнейшем развитию либо синдрома позиционного сдавления, либо синдрома длительного сдавления (раздавливания, СДР) мягких тканей [6, 101, 126]. При обрушении породы даже кратковременное нарушение сознания препятствует устранению сдавления тканей и оказанию самопомощи пострадавшим. Развившийся СДР утяжеляет любую сопутствующую патологию, в том числе и травму, увеличивает летальность и частоту осложнений травмы во всех периодах травматической болезни [32, 33, 104, 116].

На сегодняшний день механизмы ЧМТ, развивающиеся на фоне травматического токсикоза, изучены недостаточно. Отсутствуют сведения об особенностях оксидативного стресса, который модифицируется разными факторами ЧМТ, токсемией и индивидуальной реактивности. Недостаточная изученность указанных вопросов патогенеза шахтной травмы препятствует

полноценному патогенетическому лечению пострадавших, выбору адекватных и эффективных лекарственных средств для этой коррекции. Эффективность кверцетина, нового отечественного антиоксиданта, при ЧМТ и СДР не исследована. Изучение лечебной эффективности кверцетина при сочетанной ЧМТ и СДР будет способствовать более широкому использованию этого препарата в реанимационной травматологии для снижения частоты и тяжести неблагоприятных исходов и осложнений у пострадавших.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Диссертационная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы "Дисфункція гуморальної регуляції в патогенезі травматичної хвороби" (№ гос. регистрации 0105U008712, шифр темы МК 06.01.05). Диссертант является исполнителем фрагмента данной работы.

Цель и задачи исследования. Цель исследования – определение патогенетической значимости расстройств оксидантно-антиоксидантных отношений при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне травматического токсикоза в зависимости от индивидуальной реактивности организма и оценить эффективность его фармакологической коррекции кверцетином.

Для достижения цели исследования поставлены задачи:

1. Разработать экспериментальную модель шахтной травмы, обусловленную обрушением горной породы (модель комбинированного повреждения тканей головы и конечностей, их длительного сдавления с последующей декомпрессией) у крыс;
2. Выявить изменения на уровне перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при ЧМТ и травматическом токсикозе у животных с тремя типами посттравматической реакции (тормозном, промежуточном и возбудимом);
3. Выявить основные закономерности иммунологических нарушений в зависимости от вида ЧМТ, выраженности эндотоксикоза, реактивности

организма и определить наиболее значимые мишени для фармакологической коррекции метаболических расстройств на догоспитальном этапе;

4. Оценить лечебную эффективность антиоксиданта кверцетина при сочетанной ЧМТ и уточнить механизм его действия.

Объект исследования – травматическая болезнь головного мозга, осложненная травматическим токсикозом, моделируемые в эксперименте типы посттравматической реакции (возбудимый промежуточный и тормозный).

Предмет исследования – состояние биохимических, иммунных показателей, которые характеризуют состояние оксидативного стресса, активность иммунной системы, индивидуальную реактивность, эндотоксемию, эффективность кверцетина.

Методы исследования. В работе использованы физиологические (оценка электропроводности тканей), патофизиологические (моделирование черепно-мозговой травмы и турникетной токсемии), биохимические (определение в сыворотке крови показателей ПОЛ - ДК, МДА, антиоксидантной системы - α -ТФ, СОД, КАТ, эндогенной интоксикации - МСМ), иммунологические (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, концентрация иммуноглобулинов основных классов - А, G, М), иммуноферментные (определение в крови концентрации ИЛ-1, -2, -4, -6, -8, ФНО- α), статистические.

Научная новизна полученных результатов заключается в установлении неизвестных ранее сторон патогенеза сочетанной ЧМТ и эндотоксикоза, вызванного длительным сдавлением конечностей и в определении лечебной эффективности кверцетина при этой патологии, в том числе в уточнении механизма его влияния на звенья оксидативного стресса, иммунологическую резистентность, структуру цитокинемии. В отношении патогенеза сочетанной ЧМТ впервые установлен механизм оксидантно-антиоксидантных расстройств, нарушений клеточного и гуморального

звеньев иммунной системы при возбудимом, промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции в динамике. Выявлена зависимость этих нарушений от выраженности системной воспалительной реакции и токсемии. Установлена модулирующая роль индивидуальной реактивности в характере нарушений метаболизма и иммунного ответа организма.

Впервые показано, что кверцетин способен блокировать эффекты эндотоксинов, образуемых при длительном сдавлении мягких тканей.

Практическое значение полученных результатов. Полученные результаты способствуют более полному пониманию механизмов шахтной травмы, роли нарушений ПОЛ, антиоксидантной защиты, функциональной активности иммунной системы, эндотоксемии в воспалительном процессе при сочетанной ЧМТ у шахтеров. Они позволяют при этой патологии обосновать применение и оценить лечебную эффективность кверцетина.

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в полученные результаты является основным и заключается в проведении патентно-информационного поиска, в анализе литературных данных, в выполнении всех исследований на животных. Автор самостоятельно моделировал ЧМТ и эндотоксемию, определял физиологические, биохимические и иммунологические показатели. Диссертант также самостоятельно выполнил статистический анализ. Диссертантом написаны самостоятельно все главы диссертации и автореферат, подготовлены для печати статьи и тезисы. Соискателем в настоящем исследовании не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Апробация результатов диссертации. Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр патологической физиологии, травматологии и ортопедии, биохимии и ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (2014, 2017). Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях с международным участием: Международной научно-практической конференции «Актуальні питання медицини: проблеми, гіпотези,

дослідження», Одеса, 2012; 5-й науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», Тернопіль, 2012; XVII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених Тернопіль, 2013; науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної медицини», Полтава, 2013; 75 Міжнародному медичному конгресі молодих учених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації», Донецьк, 2013.

Матеріали дисертації також були обговорені і додані на науково-медичних товариствах травматологів-ортопедів і патофізіологів (Донецьк 2013, 2014, 2018).

Публікації. По темі дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з яких 9 статей в журналах, 1 стаття в збірці, 4 тези в матеріалах наукових форумів. 8 робіт опубліковано в виданнях, рекомендованих ВАК.

РАЗДЕЛ 1. ПАТОГЕНЕЗ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ В УСЛОВИЯХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ (обзор литературы)

1.1. Травматическая болезнь (современные представления об этиологии, патогенезе и классификация)

В настоящее время основной причиной смерти людей моложе 40 лет стала политравма [26, 77, 150, 184]. Распространенность сочетанной травмы среди населения Украины постоянно увеличивается. Ежегодно в Украине от политравм страдают около 70 тысяч человек [23, 88]. К настоящему времени предложено много определений понятия «травматическая болезнь» (ТБ), большинство которых представляются дефинитивными [46, 81]. Большинство авторов под ТБ понимают совокупность общих взаимосвязанных клинико-морфологических изменений, развивающихся в организме раненого вследствие механической травмы как комплекса местных повреждений [35, 54, 105]. Имея нозологическую определенность, ТБ является также неотъемлемым элементом механической травмы наряду с раной и закономерно развивающимся раневым процессом.

С общепатологических позиций клинические проявления травматической болезни могут быть охарактеризованы с помощью трех критериев: форма, тяжесть состояния, длительность течения (рис. 1.1).

Выделение клинических форм травматической болезни обосновано специфичностью патологических процессов при травмах различной локализации. Заслуживает внимания классификация ТБ, построенная с учетом использования схематического разделения органов и тканей человека по их топографо-анатомической принадлежности. В соответствии с этим принципом В.Н. Ельским и соавт. [33] были выделены следующие

клинические формы травматической болезни: 1) черепно-мозговая; 2) челюстно-лицевая; 3) спинномозговая; 4) торакальная; 5) абдоминальная; 6) тазовая; 7) костно-суставная; 8) смешанная. При смешанной форме возможны любые сочетания повреждений.

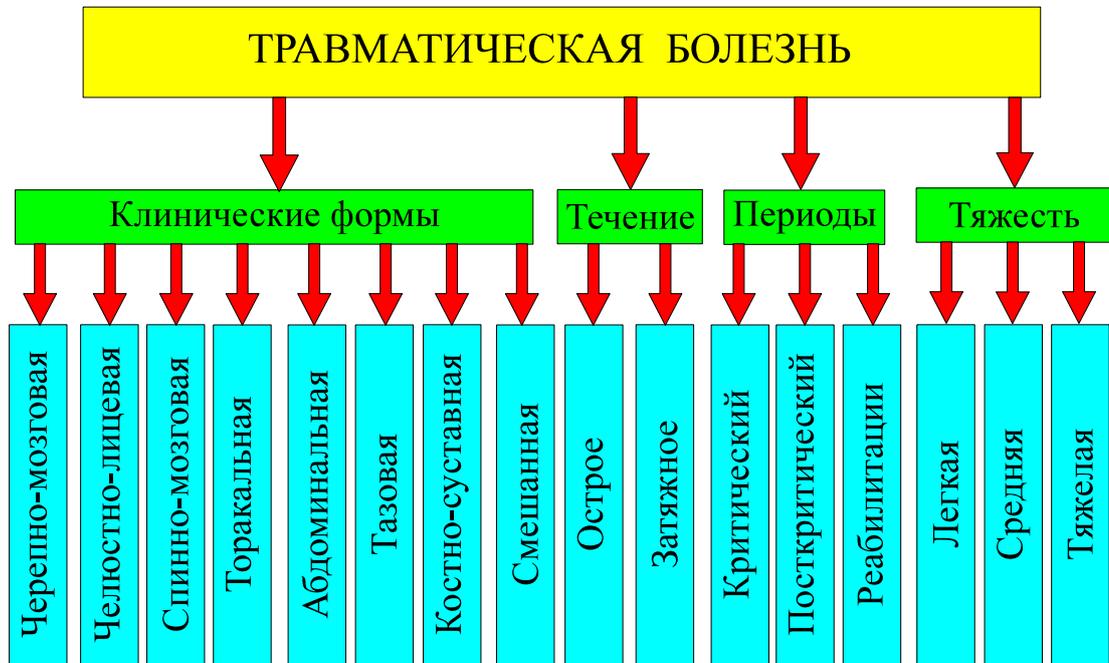


Рис. 1.1. Классификация травматической болезни по В.Н. Ельскому и соавт. [33].

Степень тяжести травматической болезни определяется выраженностью изменений со стороны различных систем и органов, глубиной нарушения функций жизненно важных систем организма, обменными нарушениями и осложнениями в ходе ее развития [105]. В зависимости от степени тяжести летальность составляет от 10 до 90 %.

Сотрудниками Центральной патологоанатомической лаборатории Министерства обороны России выделены следующие периоды ТБ [118]:

I — период первичных реакций на травму и ранних осложнений;

II — период травматического шока;

III — период последствий первичных реакций и (или) шока;

IV — период поздних осложнений травмы;

V — период реконвалесценции и отдаленных последствий травмы.

Эта периодизация ТБ несколько дополняет классификацию, предложенную С.А.Селезевым и соавт. [105] и В.Н. Ельским и соавт. [33].

Головной мозг, подверженный травматическому воздействию, в течение последних десятилетий стал объектом исследования не только нейрохирургов, реаниматологов, но и врачей других специальностей: патофизиологов, биохимиков, морфологов и т.д. Применительно к мозгу, подверженному травматическому воздействию, правомочно использование термина «травматическая болезнь головного мозга» [25, 27, 38]. Концепция «травматическая болезнь головного мозга», по сути, является в патофизиологическом плане частью более общей концепции травматической болезни и для нее сохраняются общие закономерности развития патологических процессов и механизмов.

Ромоданов А.П. и соавт. [81] рассматривают особенности патогенеза ЧМТ с позиций общей концепции «травматической болезни» и выделяют следующие периоды травматической болезни головного мозга:

1. Интенсификации обменных процессов, "пожар обмена".
2. Развития энергетического дефицита в нервной ткани.
3. Развития процессов клеточной интоксикации и вторично обусловленных структурных изменений.
4. Становления посттравматического гомеостаза: а) в режиме устойчивого гомеостаза; б) в режиме напряжения и последующего истощения активности адаптационных систем, с формированием отдаленных прогрессирующих последствий.

Травмирующее воздействие является пусковым механизмом возникновения в головном мозге тех или иных структурно-функциональных сдвигов, характер и выраженность которых определяются силой воздействия и степенью ранимости мозга. Степень ранимости мозга зависит от

возрастных изменений в сосудистой системе и ткани мозга, поэтому в пожилом возрасте она всегда выше [39, 69].

Первичное повреждение при ЧМТ обусловлено биомеханическим влиянием сил, воздействующих на череп и головной мозг в момент травмы, причем развивается оно в течение миллисекунды. В этот момент возникает контузия мозгового вещества с диффузным повреждением нейронов и белого вещества мозга, а также происходит разрыв артерий и вен, что приводит к множественным петехиальным кровоизлияниям. Первичное повреждение включает в себя сотрясение и контузию головного мозга, разрыв сосудов и образование гематомы (эпидуральной, субдуральной, субарахноидальной или внутримозговой) [3, 25, 32].

Вторичное повреждение развивается через несколько минут или часов после получения травмы и представляет собой сложный комплекс патологических изменений, которые возникают в результате первичного повреждения. Они приводят к ишемии, набуханию и отеку мозга, внутричерепным кровоизлияниям, внутричерепной гипертензии и образованию грыжевого выпячивания [9, 34, 146]. К вторичным факторам, которые усугубляют первичную травму, относятся: гипоксия, гиперкапния, гипотония, анемия и гипергликемия. Предупреждение или правильная терапия этих вторичных патологических состояний улучшает исход при черепно-мозговой травме [7, 14, 44]. Судороги, инфекционные осложнения и сепсис, которые могут возникнуть в более поздние сроки после черепно-мозговой травмы (несколько часов или дней) еще больше усиливают церебральные нарушения, поэтому с ними также следует тщательно бороться и предупреждать их возникновение [4, 13, 27, 74].

Неблагоприятный исход посттравматического периода во многом определяется поздним восстановлением функции головного мозга, неумелым или несвоевременным возбуждением или торможением коры, неадекватным проведением искусственной вентиляции легких, несвоевременной диагностикой и интенсивной терапией отека-набухания головного мозга.

Проблемы патофизиологических изменений в головном мозге при тяжелой черепно-мозговой травме, диагностики степени выраженности посттравматической энцефалопатии и отека-набухания головного мозга, проведения комплекса целенаправленной интенсивной терапии еще далеки от своего окончательного решения.

1.2. Частота и причины сочетанной черепно-мозговой травмы в шахтных условиях

Во всех странах шахтный травматизм по количеству травм и их тяжести занимает ведущее место. Так, по данным S. Stein [182], в угольной промышленности ФРГ на каждые 0,5 млн. тонн угля, поднятые на гора, приходится одна человеческая жизнь. На шахтах Донбасса эта цифра в 2 раза выше [33, 43].

Травматизм в угольной промышленности Донецкой области в 2 раза выше, чем травматизм в других областях народного хозяйства. Высокий уровень шахтного травматизма обуславливается горно-геологическими особенностями шахт, характером залегания угольных пластов и способами их разработки. Так, на предприятиях, где добыча угля ведется на крутопадающих пластах, показатели производственного травматизма на 100 работающих в 1,5-2,0 раза выше, чем среди шахтеров угольных шахт с пологим залеганием угольных пластов [30, 33]. Особенно высокий травматизм наблюдается в призабойных пространствах и при выемке угля в очистных забоях, при проведении буровзрывных работ на этапе первичной разработки угольного пласта [32]. В результате обрушения пород и угля, элементов крепления кровли происходит до 50 % и более шахтных травм. Многогранность действия травмирующих факторов при обрушении (взрывная волна, летящие куски породы, отбрасывающие шахтера и удар о

грунт, завал породой, углем, термические воздействия, газ и др.) приводит к тяжелым изолированным, множественным, сочетанным и комбинированным повреждениям с большим числом смертельных исходов [18, 157].

Основные причины производственного травматизма традиционно разделяют на технические, организационные, санитарно-гигиенические и личностно-физиологические [23]. К техническим причинам относятся конструктивные недостатки машин, механизмов, несовершенство технологических процессов. К организационным причинам относятся такие причины, которые характеризуют организацию труда, связанную со сменной работой, интенсивностью труда, его спецификой, а также нарушение правил техники безопасности. 62,4-80 % причин шахтного травматизма приходится на организационные причины [26]. Санитарно-гигиенические причины характеризуют влияние факторов стесненного рабочего пространства, отсутствие естественного освещения, неблагоприятного микроклимата.

В комплексном исследовании причин травматизма особое внимание отводят личностно психофизиологическим причинам [33, 136]. Так называемому "человеческому фактору", как причине травматизма, E. Schereer (1978) отводит 70-90 % всех травм в угольной промышленности. Такими факторами могут быть особенности личности самого пострадавшего либо других людей, участвующих в технологическом процессе. Отдельные зарубежные авторы даже выделяют 2 типа лиц, предрасположенных к травме: "агрессивных" и "чрезмерно трусливых" [33]. К появлению травмоопасных ситуаций ведет усталость шахтеров, посталкогольная астения, снижающие мышление, внимание, память [32].

Наиболее распространенной (85 %) у шахтеров является травма опорно-двигательного аппарата. Это обусловлено спецификой шахтного труда и материальными причинами травмы: обвалы и падения кусков породы и угля, сдавление между рельсовым транспортом и стеной штрека и т. д. [28]. Материальные причины травмы у шахтеров определяют и характер повреждения (таблица 1.1.).

Таблица 1.1

Распределение пострадавших по материальным причинам травмы (по Ревенко Т.А. и соавт. [28])

| Причина | Кол-во потерпевших | % |
|---------------------------------------|---------------------------|----------|
| Обвал породы и угля | 160 | 30,4 |
| Внутришахтный транспорт: | | |
| электровоз, гидровоз, толкатель | 47 | 9 |
| лебедка, трос лебедки | 26 | 5 |
| вагонетка | 151 | 28,8 |
| конвейер | 46 | 8,8 |
| Клеть вертикального ствола | 4 | 0,8 |
| Машины и механизмы: | | |
| угольный комбайн, струг | 24 | 4,6 |
| врубомашина, породопогрузочная машина | 13 | 2,5 |
| электробур | 14 | 2,7 |
| Падение с высоты | 7 | 1,3 |
| Удар тяжелым предметом | 25 | 4,8 |
| Взрывная травма | 7 | 1,3 |

Так, обвалы породы и угля, внутришахтный транспорт обуславливают тяжелые травмы, сопровождающиеся шоком. По характеру повреждений во всех угольных регионах первое место занимают ушибы и раны 20-36 %, затем следуют переломы и вывихи – 18-34 % [28]. По данным В. А. Хаста (1988), если случается тяжелая травма, то она, как правило, множественная или сочетанная. У одного пострадавшего 2 и более переломов, в 21,1 % случаев – открытые [33]. Наиболее частой тяжелой травмой, в условиях шахтного производства, является ЧМТ [38, 191]. Она всегда сопровождается потерей сознания, вынужденным обездвиживанием, а при обрушении породы в это время, приводит еще и к сдавлению тела или его частей. В дальнейшем это ведет к развитию либо синдрома позиционного сдавления, либо синдрома длительного сдавления, раздавливания (СДР) мягких тканей [45, 188]. При обрушении породы даже кратковременное нарушение сознания препятствует устранению сдавления тканей и оказанию самопомощи пострадавшим. Развившийся СДР, утяжеляет любую сопутствующую патологию,

увеличивает летальность и частоту осложнений травмы во всех периодах травматической болезни [45, 158]. Множественность повреждений, тяжесть их, осложнение травмы шоком в условиях глубокой шахты требуют новых подходов в решении вопросов медицинской помощи.

Таким образом, к появлению травм ведут различные причины производственного и непроизводственного характера. Чаще всего эти причины сочетаются. Травма возникает, когда производственные недостатки накладываются на плохое отношение работника к труду, низкой его самокритичности, нередко высокой конфликтности, плохой сенсомоторной реакции. Наиболее частой тяжелой травмой в шахте является сочетанная ЧМТ.

1.3. Патогенез ишемических повреждений головного мозга и эндотоксемии при сочетанной черепно-мозговой травме и их роль в развитии осложнений

Тяжелое травматическое поражение головного мозга сопровождается нарушением сознания у пациента, то есть сопряжено с развитием коматозного состояния. Понимание механизмов повреждающего действия острой церебральной ишемии при тяжелой ЧМТ постепенно развивалось на протяжении последних десятилетий [113, 149].

Анализ динамики развертывания молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых при тяжелой ЧМТ ишемией мозга, предполагает определенную последовательность их “включения”. В течение первых часов максимально представлен энергетический дефицит в подвергшейся травматическому повреждению ишемизированной мозговой ткани; через 3–6 часов развивается глутаматная “эксайтотоксичность”, нарушения кальциевого гомеостаза и лактат-ацидоз, угасающие к концу первых суток.

Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться на 2–3-ем часу, достигают максимума через 12–36 часов (оксидантный стресс и локальное воспаление) и на 2–3-и сутки (апоптоз), но сохраняются длительно (в течение нескольких месяцев), способствуя в посттравматическом и постишемическом периоде прогрессированию процессов атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии) [96, 155, 170].

Установлено, что степень повреждающего действия ишемии определяется, прежде всего, глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Область мозга с наиболее выраженной олигиемией (менее 10–15 мл) становится необратимо поврежденной очень быстро, в течение 6–8 мин с момента развития ишемии. В течение нескольких часов центральный инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью, в которой, в целом, сохранен энергетический метаболизм и присутствуют лишь функциональные, но не структурные изменения. Эта ишемизированная область может быть спасена восстановлением адекватной перфузии ткани мозга и применением нейропротективных средств [103, 167].

В результате острой ишемии нарушается кислородное обеспечение нейронов, которое является пусковым механизмом патологических реакций, приводящих к быстрому последовательному накоплению вредных продуктов анаэробного гликолиза с последующим повреждением ими нейронов. В тех случаях, когда уровень кровотока ниже пороговой величины, которая составляет 10 мл на 100 г вещества мозга в минуту, возникает полная ишемизация ткани мозга, которая через 6–8 минут погибает. В результате необратимых изменений в нервных клетках формируется участок некроза, который называется зоной инфарктного ядра [109, 159, 179]. Гибель нейронов может происходить путем некроза клеток или усиления апоптоза. В условиях ишемии апоптоз резко усиливается.

В условиях чрезмерной активности глутамата резко повышается реактивность NMDA-рецепторов, запуская целый каскад патологических процессов в клетке, которые ведут к ее гибели. Митохондриальные ферменты

обеспечивают энергетический метаболизм в клетке, поэтому патологические изменения в митохондриях обычно приводят к необратимым последствиям. Снижение уровня тормозных аминокислот и изменение аминокислотного состава в мозге также обуславливают угнетение деятельности и затем гибель нейронов. Важная роль сегодня отводится нейротрофическому фактору, который в норме замедляет апоптоз [20, 77, 180].

Гемодинамические и метаболические нарушения запускают многоступенчатые биохимические реакции – патобиохимический каскад, с четкой временной последовательностью развития.

Чрезвычайно важным моментом при ЧМТ является повреждающая роль избыточных внутриклеточных концентраций ионов кальция и освобождение арахидоновой кислоты (АК) из состава фосфолипидов биомембран. Кальций поступает в клетку через систему потенциалзависимых и хемиуправляемых каналов, агонистами рецепторов последних являются возбуждающие аминокислоты (ВАК) – глутамат и аспартат. Удаление кальция из клетки против градиента концентраций осуществляется за счет энергии трансмембранного градиента натрия, поддерживаемого энергетическими ресурсами клетки [1, 37, 163, 190].

Специфическим патогенетическим механизмом является диффузное аксональное повреждение головного мозга (ДАП) [49, 69, 182]. В основе этого вида крайне тяжелой ЧМТ лежат натяжение и разрывы аксонов в белом веществе полушарий и стволе мозга. Для ДАП характерно изначальное и длительное коматозное состояние. Клиническая картина тяжелой ЧМТ часто сопровождается симметричной либо асимметричной децеребрацией или декортикацией, отмечаются грубые стволые симптомы, двигательные тетрапарезы пирамидно-экстрапирамидного характера, нередко с асимметрией парезов конечностей. Ярко выступают вегетативные расстройства – гипертермия, гипергидроз, гиперсаливация. Часты нарушения дыхания, требующие проведения длительной ИВЛ. Характерной особенностью клинического течения ДАП является частый переход от комы

в транзиторное или стойкое вегетативное состояние, которое длится от нескольких суток до нескольких месяцев (а иногда и лет) и отличается разворачиванием нового класса неврологических признаков – симптомов функционального и/или анатомического разобщения больших полушарий и подкорково-стволовых образований мозга.

Кроме перечисленных явлений кальций и ВАК при травме принимают участие в продукции газообразных медиаторов, в частности оксида азота (NO). NO образуется из аргинина под действием фермента NO-синтетазы (NOS). В мозгу NOS содержится в виде 3-х изоэнзимов: один локализуется преимущественно в нейронах, где он участвует в процессах нейротрансмиссии (конститутивная NOS), другой в эндотелиоцитах, где выступает как важный фактор защиты мозга и миокарда при васкулярной патологии и третий – в виде индуцированной формы локализуется в глии и макрофагах (индуцибельная NOS) и выступает как индуктор оксидативного стресса [26, 92, 124]. Повреждающее действие NO связано с его взаимодействием с супероксид-радикалом с образованием пероксинитрила и всплеском продукции гидроксил-радикала. NO может служить дополнительным пусковым фактором кальций-зависимого выброса ВАК. С другой стороны, активация рецепторов ВАК является фактором, стимулирующим продукцию NO.

Процессы, начавшиеся в первые часы заболевания и лежащие в основе деятельности глутамат-кальциевого каскада (изменение метаболизма глутамата и кальция, свободнорадикальные реакции, перекисное окисление липидов, избыточное образование оксида азота и др.), сохраняют свою значимость и в более поздние сроки, особенно при обширных размерах области травматического и ишемического поражения [32, 82, 120, 127]. Они индуцируют и поддерживают другие отдаленные последствия травмы и ишемии: реакцию генома с включением молекулярных программ, изменения астро- и микроглиального клеточных пулов и связанные с ними иммунные

сдвиги, локальное воспаление в очаге травмы и ишемии, нарушения микроциркуляции и гематоэнцефалического барьера.

Составным звеном патогенеза ЧМТ является также эндогенная интоксикация, вызываемая гиперактивностью протеолиза, накоплением вторичных эндотоксинов пептидной природы, системным нарушением гомеостаза [6, 34, 41]. По-видимому, гиперактивность протеолиза является основным пусковым моментом в развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), разрешающимся в синдром полиорганной недостаточности (СПОН), особенно при сочетанной травме. Большой массив поврежденных тканей, поступающих из мозга в кровоток за счет повреждения функции гематоэнцефалического барьера, является пусковым механизмом генерализованной реакции организма. Освобождение большого количества эндогенных медиаторов воспаления приводит к нарушению периферической микроциркуляции, угнетению функции миокарда, уменьшению транспорта и потребления кислорода тканями.

Следствием повреждения нейронов и их гипоксии является развитие отека-набухания мозга (ОНМ). В фундаментальных отечественных работах, посвященных ОНМ, большое значение придается данной проблеме. Отек трактуется, как скопление жидкости в межклеточных пространствах мозга. Набухание считается самостоятельным (хотя и родственным отеку, часто с ним сочетающимся) процессом, имеющим в своей основе не столько накопление, сколько прочное связывание интраструктуральной воды с внутриклеточными биокolloидами [27, 39, 95]. Представления о набухании и внутриклеточном отеке не всегда совпадают; первое из них касается связанной жидкости, а второе – свободной. И все же, по нашему мнению, отек мозга необходимо рассматривать, как внеклеточную гипергидратацию, а переход жидкости в клетку – набухание (имеющее отличные от отека патогенетические механизмы) разделять на состояние, когда внутриклеточная вода нейронов и глиоцитов является свободной (находящейся в транспортируемой форме, отдаваемой в виде вакуолей) и

связанной, прочно фиксированной [32, 44]. Последняя форма имеет место при редком своеобразном состоянии “чистом” набухании [39, 69]. В литературе в большинстве случаев говорится о сочетании процессов и развитии отека-набухания мозга, при котором свободная жидкость находится во внеклеточном и внутриклеточном пространстве.

В зарубежной литературе в настоящее время общепринято деление отеков на два основных вида: цитотоксический, при котором отекающие изменения затрагивают преимущественно астроглию и элементы нейронов и в меньшей мере – внеклеточные пространства, но не затрагивают элементов ГЭБ, и вазогенный отек, при котором, прежде всего, изменяется состояние этого барьера (эндотелия капилляров), резко возрастает объем внеклеточных пространств, и лишь позднее в процесс вовлекается астроглия. Такая классификация, предложенная И. Клатцо, завоевала всеобщее признание и легла в основу большинства исследований в области отека мозга [128, 131]. Однако в клинической практике, да и в экспериментах, эти два вида отека практически не существуют порознь; они либо сочетаются один с другим, либо переходят друг в друга [44, 94].

Итак, вазогенным отеком мозга называется тот его вид, в происхождении которого первичное значение придается повреждению ГЭБ, “прорыву” его для компонентов плазмы крови. Характерным признаком этого вида отека может считаться повышение проницаемости барьера для белка. Ведущим при вазогенном отеке мозга являются нарушения гематоэнцефалического барьера с переходом растворимых в воде макромолекул и составных частей плазмы сквозь эндотелий путем везикулярного (пиноцитозного) транспорта [9, 93, 172]. Усиленный выход воды из крови в ткань мозга происходит при повышении гидростатического давления в капиллярах мозга, при понижении разности осмотических давлений между плазмой крови и внеклеточной жидкостью мозга [27, 82, 183]. Это имеет место при широком спектре травматических повреждений мозга, а также при любых других патогенных воздействиях.

Цитотоксический отек мозга характеризуется следующими чертами: перераспределением воды из межклеточного во внутриклеточный сектор мозговой ткани; сохранностью ГЭБ для белка. Одним из ведущих компонентов механизма развития цитотоксического отека принято считать нарушение функции клеточных мембран, выражающееся в параличе клеточных насосов, которые являются системами обеспечения водно-электролитного соотношения между отдельными секторами ткани [69, 127, 146]. Другим существенным фактором развития цитотоксического отека мозга является вызванный нарушениями метаболизма рост внутриклеточной осмолярности. Предполагается, что к росту этой осмолярности может приводить накопление некоторых ионов, лактат и ряд продуктов нарушенного обмена и некробиоза. Существенно, что состав осмотически активных веществ на разных этапах развития патологических процессов в мозге (непосредственно после патологического воздействия и в более поздней стадии, при некрозе) может быть различным и количественно и качественно. При этом нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера могут развиваться отсрочено [81, 92, 121]. Восстановление нормального функционирования мембран, если оно наступает, представляется основным фактором, способствующим разрешению цитотоксического отека (набухания) мозга [95, 108, 144].

1.4. Патогенез оксидативного стресса и иммунологических нарушений в периодах травматической болезни головного мозга и при сочетанной травме

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) постоянно происходят в организме и имеют важное значение. Влияние ПОЛ проявляется в обновлении состава и поддержании функциональных свойств

биомембран, участии в энергетических процессах, клеточном делении, синтезе биологически активных веществ [8, 63, 135]. Через стадию перекисных производных ненасыщенных жирных кислот осуществляется биосинтез простагландинов и лейкотриенов, а тромбоксаны, оказывающие мощное влияние на адгезивно-агрегационные свойства форменных элементов крови и микроциркуляцию, сами являются гидроперекисями [12, 77]. Избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях таких продуктов, как липоперекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты, что, в свою очередь, может привести к повреждению и увеличению проницаемости клеточных мембран, окислительной модификации структурных белков, ферментов, биологически активных веществ [59, 72].

Одним из значимых патогенетических звеньев многих заболеваний является нарушение гомеостаза в процессах ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) [2, 14, 152]. Повышенное образование свободных радикалов в организме и связанное с этим усиление процессов ПОЛ (которое иногда называют оксидативным стрессом) может происходить не только из-за избытка кислорода, но и большого числа иных причин. При ПОЛ происходит окисление тиоловых (сульфгидрильных) групп мембранных белков, что приводит к появлению дефектов в мембранах клеток и митохондрий. Продукты такого окисления непосредственно делают липидную фазу мембран проницаемой для ионов водорода и кальция, снижают стабильность липидного слоя, что может привести к электрическому пробоем мембраны под действием разности потенциалов, которую сама мембрана и создает. Все это приводит к изменению свойств биологических мембран и нарушению функционирования клеток [16, 62]. Повреждающему действию свободных радикалов и переменных соединений противостоит антиоксидантная система, состоящая из ферментативных и неферментативных звеньев. Основную, главную роль играет ферментативный механизм, хотя он отесно

связан с неферментативным [86, 115]. Антиоксидантная система удерживает процесс ПОЛ на стационарном базальном уровне, не препятствующем нормальной жизнедеятельности. Складывающееся, тем самым, прооксидантно-антиоксидантное равновесие является важнейшим механизмом гомеостаза [17, 78].

Посттравматическая активация симпатико-адреналовой системы при тяжелой механической травме приводит к ускоренному липолизу жировой ткани [26, 67]. Биохимические изменения (мобилизация и нарушение утилизации свободных жирных кислот) создают предпосылки для инициации липидной перекисидации. Накопление конечных продуктов перекисного окисления липидов вызывает необратимую инактивацию ферментов, структурную перестройку клеточных мембран, вплоть до разрыва и гибели клеток [29, 36, 132]. Метаболические изменения при травме имеют фазовое течение и определяются адекватностью эндокринных реакций и количественным соотношением анаболических и катаболических гормонов: с одной стороны инсулина, соматотропного гормона, прогестерона и катехоламинов, глюкагона, тиреоидных гормонов с другой [32, 129, 148]. Для острого периода травматической болезни характерна значительная активация перекисного окисления липидов уже с 1-х часов посттравматического периода на фоне быстрого и резкого истощения ферментативной и низкомолекулярной антиоксидантных систем [50, 66]. Неадекватное функционирование системы антиоксидантной защиты на фоне всплеска свободнорадикальной активности можно расценить как срыв процесса формирования адаптивных реакций. Это приводит к утяжелению течения посттравматического периода тяжелой травмы и ее исхода в целом [57, 180]. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне тяжелой травмы сопровождается усилением катаболических процессов, вызывающихся гипопротеинемией, гипоальбуминемией [23, 77]. Потеря структурных белков – трансферринов, церрулоплазмина, ферментов, факторов свертывания крови, иммуноглобулинов создает условия для

формирования полиорганной дисфункции и полиорганной недостаточности [31, 64]. Длительное отсроченное влияние оксидативного стресса приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы, спазму мышечных элементов в стенках сосудов, особенно в стенках артериол, *vasa vasorum* et *vasa nervorum* с последующим развитием отека стенки сосуда, дегенеративным изменениям нервных волокон стволов [51, 178]. Приводит к ремоделированию сосуда и нарушению соотношения медиа: просвет сосуда. Процессы оксидации и антиоксидации сопряжены с воспалением и цитокин-опосредуемыми иммунологическими реакциями [39, 78].

Нарастание перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ЧМТ обуславливает оксидативный стресс для нейронов [12, 44, 114]. Активация процессов ПОЛ ведет к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитию интерстициального отека, тканевой ишемии и гипоксии. Интенсификация процессов ПОЛ в мозговой ткани, крови и спинномозговой жидкости происходит вследствие выхода плазмы и эритроцитов из сосудистого русла в поврежденную мозговую ткань с последующим образованием прооксидантов ионов железа и нарушением окислительного фосфорилирования в митохондриях вследствие гипоксии [2, 36, 47].

Воспалительный ответ, возникающий на первичное структурное изменение мозга, также сопровождается высвобождением большого числа регуляторных пептидов: цитокинов (провоспалительного и противовоспалительного характера), нитроксида, протеаз, эйкозаноидов, лизоцима и др. [41, 53, 192]. В разные фазы воспалительного процесса меняются типы клеточных взаимодействий и роль “дирижера” клеточных ансамблей переходит от одних популяций клеток к другим. При этом каждый из этапов подготавливает и запускает следующий, определяя интенсивность его реализации. Адекватность реакций на всех этапах регулируется с помощью межклеточных взаимодействий путем синтеза различных регуляторных пептидов, включая цитокины и их рецепторы, а также

посредством прямых межклеточных контактов, что создает мощные пара- и аутокринные петли регуляции [14, 55, 133]. Воспалительный ответ, возникший при патологических состояниях, сопровождается избыточным выделением потенциально нейротоксичных медиаторов [118, 130] - цитокинов и развитием гиперергических клеточных реакций [19, 56].

Цитокины синтезируются активированной макро- и микроглией, поврежденным эндотелием сосудов, а также клетками иммунной системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу повреждения и в соседние с ним области вследствие изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера. Причем выделяемые на ранней стадии иммунного ответа цитокины могут служить критерием, по которому можно определить тип последующего иммунного ответа. При ЧМТ увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 [77, 186] и др., являющихся причиной многих локальных и системных изменений. С другой стороны, продукция нейротрофических и противовоспалительных факторов, таких, как ИЛ-4, ИЛ-10, которые должны контролировать течение и интенсивность воспалительного процесса, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и регулируя, таким образом, степень тканевых повреждений, недостаточна [24, 140]. Возможно баланс между провоспалительными и ингибиторными, противовоспалительными, цитокинами является критическим в определении степени выраженности нейроиммунного процесса в пределах центральной нервной системы (ЦНС), что способствует прогрессированию повреждения при ЧМТ и поддерживает хронический воспалительный процесс, приводящий к отсроченным нейрональным потерям [26, 138, 174]. Такая связь между структурой и функцией лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций [4, 32, 107].

Избыточная системная активация макрофагальных цитокинов при сочетанной ЧМТ является весьма вредной, так как стимулирует синтез

дополнительных естественных медиаторов воспаления, таких как лейкотриены, эйкозаноиды, интерлейкины, тромбоксан, брадикинин. Перечисленные медиаторы воспаления участвуют в нарушении микроциркуляции, проницаемости капилляров и формируют отеки в результате увеличения гидростатического капиллярного давления и активации вазодилатации [80, 115, 134].

Одновременно с системной активацией макрофагальных цитокинов изменяются активность клеточного кальция и метаболизм белка в скелетных мышцах, усиливается распад глюкозы, нарастает ацидоз, повышается концентрация острофазовых протеинов [46, 124].

Точный механизм поражения гепатоцитов и синусоидальных клеток печени под влиянием цитокинов изучен недостаточно. Имеются данные, что ФНО в сочетании с IL-6 оказывает прямое гепатотоксическое действие [137, 186].

Основным механизмом повреждения эндотелия канальцев почек под влиянием ФНО, лейкотриенов и липополисахаридов микробов считают локальные изменения фибринолитической активности, повреждение эндотелия с последующим внутриклеточным отеком, увеличением числа лизосом, которые атакуют мембраны с отложением в них фибрина [118, 125, 145].

Нарушения коагуляции при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО) сопровождаются тромбоцитопенией, появлением продуктов деградации фибриногена, а также фибронектина – ключевого модулятора иммунного ответа, который обеспечивает бактериальную опсонизацию и активацию Т-лимфоцитов, активацию свертывания [80, 101, 144]. В присутствии тромбопластина, поступающего в кровоток из поврежденных тканей и клеток, на фоне нарушенных функций эндотелиоцитов оба пути коагуляции формируют блокирование капиллярной циркуляции – основы синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [64].

В ответ на тяжелые сочетанные повреждения мозга и тканей опорно-двигательного аппарата в первые две стадии часто наступает иммунопаралич. Так называют феномен изменения соотношения клеток иммунного реагирования, неестественного увеличения активации комплемента и лимфоцитов [96, 151]. Это проявляется Т-клеточной дисфункцией – неполноценной пролиферацией на стимул, вплоть до стадии глубокого стресса под воздействием двух цитокинов – ИЛ-2 и гамма-интерферона, вследствие их неадекватной продукции.

Высокий уровень провоспалительных цитокинов при тяжелой сочетанной ЧМТ сохраняется более 48 часов [27, 124], вызывая внутрисосудистую воспалительную реакцию, повреждение эндотелия и генерализованное увеличение сосудистой проницаемости [171]. Затем наступает уменьшение содержания провоспалительных цитокинов. Уменьшение содержания провоспалительных цитокинов через 48 часа можно объяснить компенсаторным выбросом противовоспалительных медиаторов [32]. Действуя через ц-АМФ, ИЛ-10 ингибирует избыточную продукцию ФНО- α и является макрофагугнетающим фактором [34, 160]. С третьей стадии ТБ наступает адаптивная перестройка иммунной системы, сопровождающаяся акцидентальной трансформацией вилочковой железы с прогрессирующей утратой коркового вещества. Т-лимфоциты перераспределяются в периферические органы иммунной системы и ткани, где вместе с В-клетками включаются в состав лимфомакрофагоцитарных инфильтратов и принимают участие в формировании грануляционной ткани. Одновременно нарастают морфологические и гистохимические признаки антигенной стимуляции иммунокомпетентных клеток и активации синтеза иммуноглобулинов [6, 162]. В регионарных лимфатических узлах и селезенке отмечается увеличение объема лимфатических узелков с появлением в них герминативных центров [25, 155]. Это отражает адаптивную оптимизацию иммунобиологического надзора, что при благоприятном исходе обеспечивает

оптимальное течение репаративного процесса и полноценное заживление ран [12, 100].

Пролонгированная иммуносупрессия ассоциируется с нарастанием эндотоксикоза. Она закономерно проявляет характер вторичного иммунодефицита, первоначально с чертами преимущественно Т-клеточного типа [33, 157]. Это находит выражение в возникновении и утяжелении инфекционно-воспалительных процессов, принимающих гнойно-деструктивный характер с склонностью к гиперергическим реакциям, местному перифокальному гнойному тромбоваскулиту, возникновению анаэробной гангрены, инфекционно-токсического коллапса и сепсиса [35, 44, 80]. Активация микробов в очагах инфекции, в свою очередь, способствует усилению альтернативной и экссудативной фаз воспаления, что, в конечном итоге, также опосредуется прогрессирующими расстройствами микроциркуляции и трофики тканей [65, 124]. Это приводит к задержке репаративной регенерации и переходу ТБ в следующий период.

Течение травматической болезни головного мозга после острого, подострого, позднего периода может быть регрессирующим (т.е. благополучным), ремиттирующе-прогрессирующим и прогрессирующим (т.е. малоблагоприятным, даже неблагоприятным). Регрессирующее течение ЧМТ наблюдают те авторы, которые обследуют больных через короткий срок катамнеза. Ремиттирующе-прогрессирующее и прогрессирующее течение наблюдается при длительном катамнестическом исследовании. Неблагоприятная динамика травматической болезни головного мозга проявляется от астенического до апатического состояния. Механизм прогрессирующего течения ЧМТ в отдалённом периоде связан с сугубо органическими, церебральными факторами – гидроцефалией, вазопатией [77, 169].

1.5. Фармакотерапия и профилактика оксидативных и иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме в динамике

Лечение больных с тяжелой сочетанной ЧМТ, осложнившееся ПОН, одна из самых сложных и дорогостоящих задач современной реаниматологии. Успешное решение этой задачи невозможно без четкого представления об этиологических факторах пусковых механизмах травматической болезни, о ее патогенезе и осложнениях, самым грозным из которых является ПОН [9, 13, 80, 91, 103, 165].

Несомненно, что комплексный подход в интенсивной терапии травматического шока - основа профилактики ПОН [14, 26, 189]. А в основе программы профилактики системной полиорганной недостаточности (СПОН) лежит своевременное восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК), устранение гиповолемии. Это, прежде всего, инфузия плазмозамещающих растворов, способных длительно удерживаться в кровеносном русле [27, 70], а при массивной кровопотере – переливание донорской крови [49, 85]. Однако переливание больших объемов донорской крови само по себе может привести к серьезным осложнениям – синдрому массивных гемотрансфузий [44, 187].

После стабилизации гемодинамики показаны мероприятия по устранению централизации кровообращения и восстановлению микроциркуляции (глюкозо-новокаиновая смесь, препараты никотиновой кислоты, группы полиглюкина, антиагреганты), а при отсутствии противопоказаний – раннее применение низкомолекулярного гепарина [111, 166].

Исключительно большое значение имеет устранение основных факторов патогенеза ЧМТ – отека-набухания мозга, гипоксемии и метаболического ацидоза [23, 89, 175]. Показано также раннее применение

блокаторов кальциевых каналов, антиоксидантов и ингибиторов протеолиза [33, 173]. Для предупреждения и лечения повреждения клеточных мембран, выброса продуктов ПОЛ показано применение липина, олифена, полиоксидония, иммунофана [46, 106]. Современные представления о механизме возникновения и развития ЧМТ, а также синтез новых лекарственных препаратов (липин, олифен, полиоксидоний, иммунофан, эрбисол) позволяет не только лечить, но и в значительной мере предупредить поражение клеточных мембран и следующий за этим массивный выброс продуктов ПОЛ при ЧМТ [32, 90, 177]. Поэтому включение в программу лечения больных с тяжелой политравмой, в том числе ЧМТ, препаратов этой группы рекомендуется в возможно более ранние сроки [47, 50].

Большое значение имеет также профилактика и лечение гнойно-септических осложнений [20, 65, 125]. Наряду с антибиотиками широкого, а по мере выявления флоры и ее чувствительности к антибиотикам, направленного действия, показаны мероприятия, обеспечивающие повышение иммунитета (переливания гипериммунной плазмы, гамма-глобулина, введение иммуномодуляторов, препаратов тимуса и др.) [4, 82, 181].

Особо следует отметить роль ИВЛ при лечении «шокового легкого». Применение ИВЛ – это не только замещение одной из витальных функций организма, но и самое действенное средство борьбы с гипоксемией тканей [75, 118, 142].

При лечении синдрома «шоковой почки» сначала показаны мероприятия, направленные на улучшение почечного кровотока, и только затем стимуляция диуреза [33, 85, 126]. При переходе процесса в фазу истинной почечной недостаточности, при развитии гипергидратации, гиперкалиемии и выраженной азотемии показаны экстракорпоральные методы очищения организма – ультрафильтрация крови, гемодиализ [33, 101, 118].

При возникновении признаков печеночной недостаточности, наряду со стандартной гепатотропной терапией, целесообразно использование гипербарической оксигенации [69, 127].

При поражении пищеварительного тракта основное внимание должно быть обращено, в первую очередь, на восстановление перистальтики кишечника, устранение застоя в желудке [44, 99, 116]. Исключительно большое значение имеет раннее начало энтерального питания [76, 90, 98].

Чрезвычайно важно обеспечение организма энергией (в сутки не менее 2000 Ккал) и пластическим материалом (растворы аминокислот, белки) [49, 69, 74].

Препаратами, ограничивающими активность процессов свободнорадикального окисления, являются антиоксиданты [66, 86, 153].

1.1 Классификация антиоксидантов

1. Антирадикальные средства ("скэвинджеры" - от англ. "scavengers" - мусорщики):

1.1. Эндогенные соединения: а-токоферол (витамин Е), кислота аскорбиновая (витамин С), ретинол (витамин А), б-каротин (провитамин А), убихинон (убинон).

1.2. Синтетические препараты: ионол (дибунол), эмоксипин, пробукол (фенбутол), диметилсульфоксид (димексид), олифен (гипоксен).

2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы: супероксиддисмутаза (эрисод, орготеин), натрия селенит.

3. Блокаторы образования свободных радикалов: аллопуринол (милурит), антигипоксанты [14, 89, 105].

Основными показаниями к применению антиоксидантов являются избыточно активированные процессы свободнорадикального окисления при тяжелой механической травме [12, 18, 107].

Механизм действия антирадикальных средств ("скэвенджеров") заключается в непосредственном взаимодействии данных препаратов со свободными радикалами с их нейтрализацией. Наиболее изученное

антирадикальное средство - α -токоферол (витамин E). Витамин E является природным антиоксидантом, содержащим фенольное кольцо с системой сопряженных двойных связей, защищающим различные вещества от окислительных изменений, участвующим в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма. Он может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран. Токоферол тормозит ПОЛ, предупреждая повреждение клеточных мембран, элиминирует свободные радикалы, восстанавливая их. Суммарный антиоксидантный эффект α -токоферола не слишком выражен, так как в процессе нейтрализации свободных радикалов данным веществом образуются соединения с остаточной радикальной активностью [17, 59, 108]. Совместно с витамином E в организме действует и аскорбиновая кислота (витамин C), способная образовывать окислительно-восстановительную пару аскорбиновая кислота/дегидроаскорбиновая кислота. Вероятно, на границе раздела липиды/водная фаза аскорбиновая кислота обеспечивает защиту токоферола или восстанавливает его окисленную форму после атаки свободных радикалов. Кроме того, предполагается, что витамин C может предотвращать или делать обратимым процесс окисления восстановленного глутатиона (GSH) до его функционально неактивной формы (GSSG) [29, 125]. Ретинол (витамин A) и β -каротин (провитамин A) являются составной частью естественной антиоксидантной системы клетки и обладают определенным антиоксидантным действием [2, 114]. Согласно мембранной теории действия витамина A, ретинол способен проникать в гидрофобную зону биомембран и взаимодействовать с лецитино-холестериновыми монослоями на границе раздела фаз, вызывая перестройку мембран клетки, лизосом и митохондрий. β -Каротин выполняет антиоксидантные функции за счет наличия изопреноидных участков в своей формуле [72, 112]. Другой эндогенный антиоксидант с антирадикальным действием, который уже рассматривался и в качестве антигипоксанта - это убихинон. Убихинон -

кофермент, широко распространенный в клетках организма. Он является переносчиком ионов водорода, компонентом дыхательной цепи. В митохондриях, кроме того, убихинон кроме специфической окислительно-восстановительной функции способен выполнять роль антиоксиданта. В химическом отношении это производное бензохинона [2, 36, 119].

Из синтетических скэвенджеров более исследован в эксперименте и клинике ионол (дибунол) - липофильный препарат, представляющий собой бутилокситолуол. Антиоксидантные свойства препарата сопряжены с его способностью связывать активные формы и соединения кислорода с образованием стабильного феноксильного радикала, не принимающего участия в цепи окислительных превращений и прерывающего цепи окисления в субстрате [78, 118]. К синтетическим антирадикальным средствам относятся также эмоксипин и пробукол. Эмоксипин - препарат класса 3-оксипиридина, обладающий широким спектром биологического действия. Он ингибирует свободнорадикальное окисление, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны. Кроме того, препарат снижает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, уменьшает полимеризацию фибрина, тормозит переход фибрина-мономера в фибрин-полимер, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках [60, 78]. Антирадикальной активностью обладают антигипоксанты амтизол и олифен (гипоксен). Олифен (гипоксен), представляющий собой синтетический полихинон, способен формировать в клетке искусственные редокс-системы. В межклеточной жидкости препарат, очевидно, диссоциирует на полихиноновый катион и тиоловый анион [50, 83]. Антигипоксический эффект препарата связан, в первую очередь, с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе электронов по дыхательной цепи. Олифен обладает высокой электрон-объемной емкостью, связанной с полимеризацией фенольных ядер в орто-

положении. Антигипоксическое действие олифена осуществляется в результате шунтирования транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, так как его окислительно-восстановительный потенциал составляет 300 мВ, что близко к значениям для цитохромоксидазы. Применение препарата разрешено при тяжелых травматических поражениях, шоке, кровопотере, обширных оперативных вмешательствах. У больных ишемической болезнью сердца он уменьшает ишемические проявления, нормализует гемодинамику, снижает свертываемость крови и уменьшает общее потребление кислорода [2, 83]. Следует отметить, что в целом, синтетические антиоксиданты характеризуются более частыми нежелательными эффектами по сравнению с эндогенными соединениями.

К настоящему времени создано несколько препаратов на основе антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы - эрисод и орготеин [50, 86]. Действие супероксиддисмутазы заключается в превращении супероксиданионрадикала в перекись водорода, а каталаза способствует распаду перекиси водорода до молекул воды [34, 78]. Достоинством данных препаратов является их малая токсичность как эндогенных соединений. К недостаткам относится возможность развития аллергических реакций из-за белковой природы препаратов (требуется введение пробных доз), а также их довольно высокая стоимость [50, 95]. Орготеин (пероксинорм) - является ферментным препаратом животного происхождения. В отличие от эрисода, может вводиться внутримышечно и подкожно, нейтрализуя активные кислородные радикалы в межклеточном пространстве, которые образуются при воспалительных процессах или реакциях под действием ионизирующего облучения. Период полувыведения препарата зависит от пути введения и может варьировать от 0,5 до 6 часов [2, 107].

Способность предотвращать возникновение свободных радикалов свойственна противовоспалительному препарату аллопуринолу (милуриту). Этот эффект обусловлен ингибированием препаратом ксантиноксидазной реакции, в ходе которой происходит превращение гипоксантина в ксантин и

затем в мочевую кислоту и активно образуется супероксиданионрадикал [34, 36]. При этом происходит снижение концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений и предотвращает их образование в тканях и почках, уменьшает оксидативное повреждение тканей [70, 147].

С целью коррекции гипоксических состояний используются антигипоксанты [19, 40, 58, 68]. К гипоксантам относят и сукцинатсодержащие и сукцинат образующие средства: реамберин, мексидол, мафусол, оксibuтират натрия/лития. Одним из препаратов, созданных на основе янтарной кислоты является реамберин - 1,5% раствор для инфузий, представляющий собой сбалансированный полиионный раствор с добавлением смешанной натрий N-метилглукामीновой соли янтарной кислоты (до 15 г/л). Однако, при применении препаратов, содержащих экзогенный сукцинат необходимо учитывать, что он относительно плохо проникает через биологические мембраны [1, 20, 40, 79]. Более перспективен здесь может быть препарат мексидол - оксиметилэтилпиридина сукцинат - представляющий собой комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином, обладающим относительно слабой антигипоксической активностью, но облегчающим транспорт сукцината через мембраны [34, 60]. Подобно эмоксипину, мексидол является ингибитором свободнорадикальных процессов, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие. Основные фармакологические эффекты мексидола можно суммировать следующим образом [11, 50, 52]: 1) он активно реагирует с перекисными радикалами белков и липидов; 2) оказывает модулирующее действие на некоторые мембрансвязанные ферменты (фосфодиэстеразу, аденилатциклазу), ионные каналы; 3) обладает гиполипидемическим действием, снижает уровень перекисной модификации липопротеидов, уменьшает вязкость липидного слоя клеточных мембран; 4) блокирует синтез некоторых простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов; 5) оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях

гипоксии, улучшает синаптическую передачу; б) улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Клинические испытания подтвердили эффективность мексидола при расстройствах ишемического генеза: при ЧМТ и других нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга, абстинентном синдроме при алкоголизме и наркоманиях [11, 21, 22, 51, 71].

Со способностью превращаться в сукцинат в цикле Робертса (g-аминобутиратном шунте) связано, очевидно, и противогипоксическое действие оксибутирата натрия/лития, хотя оно и не очень выражено [44, 49, 52]. Трансаминирование ГАМК с альфа-кетоглутаровой кислотой является основным путем метаболической деградации ГАМК [47, 66]. Образующийся по ходу нейрохимической реакции полуальдегид янтарной кислоты с помощью семиальдегиддегидрогеназы при участии NAD окисляется в мозговой ткани в янтарную кислоту, которая включается в ЦТК. Такое дополнительное действие весьма полезно при использовании оксибутирата натрия в качестве общего анестетика. В условиях тяжелой циркуляторной гипоксии оксибутират в очень короткие сроки успевает запустить не только клеточные адаптационные механизмы, но и подкрепить их перестройкой энергетического обмена в жизненно важных органах [2, 51]. Средние дозы для натриевой соли оксибутирата составляют 70-120 мг/кг (до 250 мг/кг, в этом случае антигипоксическое действие будет выражено максимально), для литиевой соли - 10-15 мг/кг 1-2 раза в сутки. Действие предварительно введенного оксибутирата предотвращает, во-первых, активацию перекисного окисления липидов в нервной системе и миокарде, а во-вторых, предупреждает развитие их повреждения при интенсивном эмоционально-болевым стрессе [47, 78]. Оксибутират лития дополнительно способен подавлять тиреоидную активность [34, 49]. Натрия оксибутират нивелирует изменения в кислотно-основном равновесии, снижает количество

недоокисленных продуктов в крови, улучшает микроциркуляцию, ускоряет скорость кровотока по капиллярам, артериолам и венам, ликвидирует явления стаза в капиллярах [51, 66].

Антигипоксическое действие мафусола при различных критических состояниях (кровопотеря, шок, травма, интоксикация, острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу) подтверждено в ходе клинических испытаний. При состоянии средней тяжести вводят 2-3 литра, при тяжелом состоянии препарат комбинируют с кровью или коллоидными кровезаменителями, при этом доза мафусола должна быть не менее 1 литра [36, 40, 47].

Практическое применение нашли и антигипоксанты, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов. К ним относятся цитохром С и убихинон (убинон) [59, 78]. Данные препараты, в сущности, выполняют функцию заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая, переносчики электронов. Убихинон - кофермент, широко распространенный в клетках организма, в химическом отношении представляющий собой производное бензохинона. Он является переносчиком ионов водорода, компонентом дыхательной цепи. Кроме того, убихинон кроме специфической окислительно-восстановительной функции способен выполнять роль антиоксиданта. Препарат убихинона - убинон в основном используется в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца, при инфаркте миокарда [19, 66].

Антигипоксантом, созданным на основе естественного для организма макроэргического соединения - креатинфосфата, является препарат неотон. В миокарде и в скелетной мышце креатинфосфат выполняет роль резерва химической энергии и используется для ресинтеза АТФ, гидролиз которой обеспечивает образование энергии, необходимой в процессе сокращения актомиозина [50, 66]. Действие как эндогенного, так и экзогенно вводимого

креатинфосфата состоит в непосредственном фосфорилировании АДФ и увеличении тем самым количества АТФ в клетке [2, 14, 50]. Кроме того, под влиянием препарата стабилизируется сарколеммальная мембрана ишемизированных кардиомиоцитов, снижается агрегация тромбоцитов и увеличивается пластичность мембран эритроцитов. Другим препаратом из этой группы является АТФ (кислота аденозинтрифосфорная). В качестве антигипоксанта препарат нашел применение преимущественно в кардиологии [47, 59].

С целью коррекции нарушений, вызванных оксидативным стрессом при тяжелой сочетанной ЧМТ, заслуживает внимания отечественный препарат кверцетин, являющийся высокоэффективным антиоксидантом [58, 60, 68, 147]. Он входит в состав препарата корвитин (ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина). Кверцетин проявляет свойства модулятора активности различных ферментов, принимающих участие в деградации фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), влияющих на свободнорадикальные процессы и отвечающих за биосинтез в клетках оксида азота, протеиназ и других [15, 147, 161]. Ингибирующее действие кверцетина на мембранотропные ферменты и прежде всего на 5-липооксигеназу сказывается на торможении синтеза лейкотриенов LTC₄ и LTB₄ [124, 164]. Наряду с этим кверцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом и реперфузионном поражении миокарда. Проявляет также антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксиданиона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов и снижает уровень их активации [15, 156]. Тормозя продукцию провоспалительных цитокинов интерлейкинов IL-1 β и IL-8, он способствует уменьшению объема некротизированного миокарда и усилению репаративных процессов [10, 68]. Механизм защитного действия кверцетина также связан с предотвращением повышения концентрации

внутриклеточного кальция в тромбоцитах и активации агрегации с торможением процессов тромбогенеза [58, 107]. Препарат восстанавливает региональное кровообращение и микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудов, повышая реактивность микрососудов [10, 141].

В целом, применение антигипоксантов при сочетанной ЧМТ имеет самые широкие перспективы, поскольку антигипоксанты нормализуют саму основу жизнедеятельности клетки - ее энергетику, определяющую все остальные функции. Поэтому использование антигипоксических средств при сочетанной ЧМТ может предотвращать развитие необратимых изменений в органах и вносить решающий вклад в спасение больного. Большинство антигипоксантов характеризуется малой токсичностью и хорошо совмещается с другими средствами терапии. Многие стороны лечебной активности кверцетина при сочетанной ЧМТ не изучены.

Таким образом, в патогенезе посттравматических повреждений головного мозга, особенно сочетанных с эндотоксемией, вызванной ишемией конечностей, усиливающей развитие отека-набухания мозга у пострадавших шахтеров, остаются неясными многие вопросы. Эти вопросы связаны с факторами, изменяющими проницаемость гемато-энцефалического барьера, в первую очередь, влияющих на состояние перекисного окисления липидов биомембран. Нуждаются в уточнении в этом процессе механизмы антиоксидантной и иммунной защиты, а также роль гиперцитокинемии. Для повышения результатов лечения требуется совершенствование протоколов лечения пациентов с тяжелой ЧМТ. Применение эффективных антиоксидантов и иммуномодуляторов, противодействующих влиянию конкретных патогенетических механизмов, которые вызывают отек-набухание мозга и гнойно-воспалительные осложнения при сочетанной ЧМТ, будет способствовать снижению высокой летальности и частоты осложнений у пострадавших. Решению всех этих вопросов и посвящено наше исследование.

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования выполнены на 254 белых беспородных крысах-самцах массой тела 250-300 г, которые содержались на стандартном рационе при свободном доступе к пище и воде в условиях вивария НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Все эксперименты начинали, в основном, в утренние часы (от 8 до 9) в специально отведенном помещении при температуре 18-22 °С, относительной влажности 40-60 % и освещенности 250 люкс. Подготовка животных к эксперименту, травмирование и выведение из эксперимента осуществляли при соблюдении общих требований и положений Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), а также решений Первого национального конгресса биоэтики (Киев, 2000) и согласовано с комиссией по биоэтике ДонНМУ.

Всего выполнено 4 серии экспериментов (распределение в них количества крыс представлены в таблице 2.1). Из всего числа животных 224 использованы в четырех основных, 30 – в трех контрольных сериях. Три контрольных серии были необходимы для сравнения биохимических и иммунологических показателей, полученных в основных сериях.

Методика моделирования черепно-мозговой травмы. Тяжелую ЧМТ моделировали нанесением дозированных ударов по черепу.

Основными конструктивными элементами устройства, с помощью которого моделировали изолированную ЧМТ являлись: фиксирующий крысу станок (2, рис. 2.1.) с фиксаторами для передних (3) и задних (4, 9) лап, ударный механизм с ударником для черепа (10), а также фиксатор и амортизатор для челюстей (11).

Таблица 2.1

Серии экспериментов и распределение крыс в проводимых опытах

| № серии | Наименование серии экспериментов | Кол-во крыс |
|-------------|--|-------------|
| 1. | Оценка показателей оксидативного стресса, эндотоксемии и иммунологической реактивности с учетом типов посттравматической реакции через 4 часа после моделирования: | |
| | изолированной ЧМТ | 40 |
| | турникета | 12 |
| | сочетанной ЧМТ | 40 |
| 2. | Оценка показателей оксидативного стресса, эндотоксемии и иммунологической реактивности через 30 мин. и 1 час после декомпрессии конечностей на моделях: | |
| | турникета, | 12 |
| | сочетанной ЧМТ | 30 |
| 3. | Определение продолжительности жизни крыс с тремя типами посттравматической реакции при сочетанной ЧМТ после введения кверцетина | 30 |
| | в группе сравнения (без лечения) | 30 |
| 4. | Оценка показателей оксидативного стресса, эндотоксемии и иммунологической реактивности через 4 и 5 часов после моделирования сочетанной травмы при разных типах посттравматической реакции в группе с введением кверцетина | 30 |
| | в группе сравнения (без лечения) | 30 |
| 5 | Определение биохимических и иммунологических показателей в контроле (интактные крысы) | 30 |
| Всего крыс: | | 254 |

Травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного механизма. Предварительно череп крысы фиксировали в специальном устройстве. Сила удара по черепу составляла 1325 Н/см².

Моделирование ЧМТ осуществляли следующим образом. Наркотизированную крысу фиксировали в станке с помощью лямок. Взводили пружину механического ударника и оставляли взведенный механизм на предохранителе. В нужный момент, убирая фиксатор пружинного механизма, осуществляли удар.

При отработке методики моделирования посттравматической реакции все параметры силы и частоты ударов подбирали экспериментально, изучая частоту летальности и исследуя морфологические изменения в области травмы черепа и мозга.

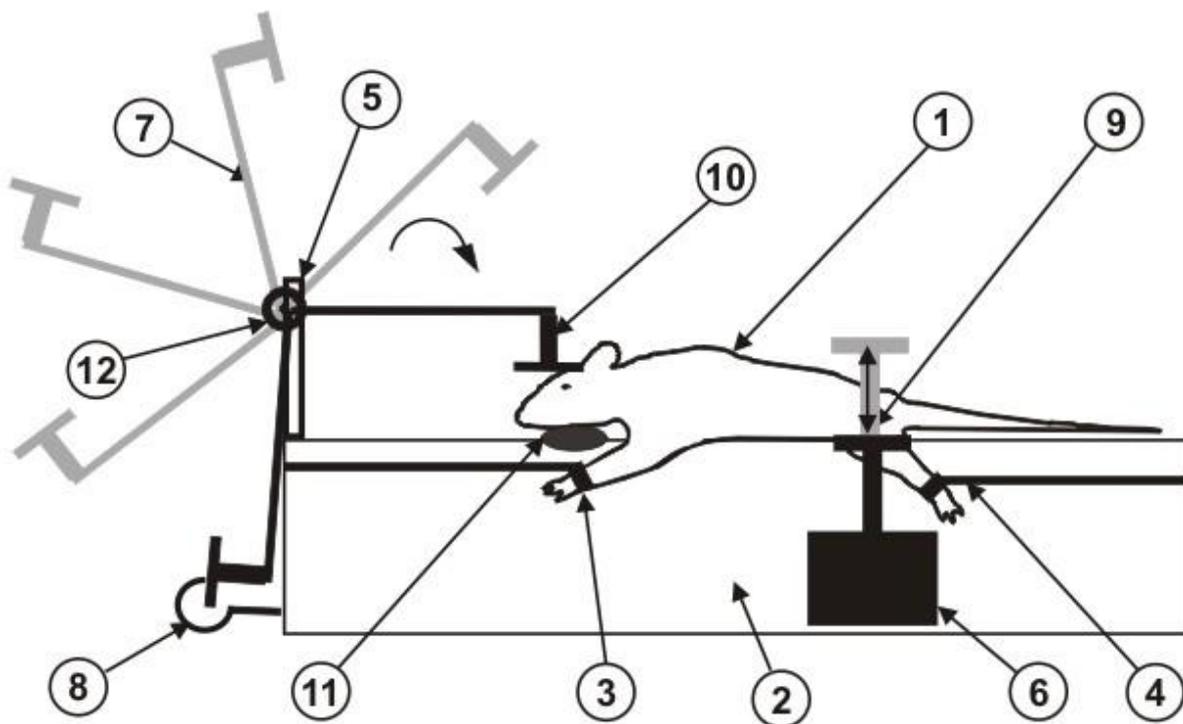


Рис. 2.1. Схема устройства для воспроизведения изолированной черепно-мозговой травмы.

1 – крыса; 2 – станок для фиксации животного; 3 – фиксатор для передних лап; 4 – фиксатор для задних голеней; 5 – штанга для крепления пружины ударного механизма; 6 – груз-фиксатор; 7 – рычаг пружинного механизма; 8 – предохранитель; 9 – фиксатор для бедер; 10 – ударник; 11 – фиксатор и амортизатор челюсти; 12 – пружина.

На окончательном этапе разработки модели морфологические исследования показали, что при описанном способе моделирования ЧМТ перелома костей черепа не наступает. Вскрытие головного мозга у животных выявляло наличие поднадкостничных, субдуральных, эпидуральных гематом, гематом на основании черепа, участков размозжения мозговой ткани в области удара (коры и височных долей), отека ткани гипофиза. В зоне противоудара – в основании лобных и височных долей мозга имелись повреждения в виде очагов размозжения мозговой ткани и диффузных

мелкоточечных кровоизлияний. В целом, травма мозга идентифицировалась как ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести.

Летальность в остром периоде ЧМТ (до 1 суток) составила 40,0%. Продолжительность жизни животных при ЧМТ средней степени тяжести лежала в широком интервале значений – от 12 до 75 часов, в среднем $34,5 \pm 3,3$ часа. Для выявления причины такого большого разброса данных, а также учета роли индивидуальной реактивности крыс при ЧМТ применяли методику, связанную с измерением электрокожного сопротивления [33].

Методика оценки индивидуальной реактивности крыс при изолированной черепно-мозговой травме. Индивидуальную реактивность организма в динамике ЧМТ определяли с помощью модифицированного метода измерения кожно-гальванического рефлекса [33] посредством показателя «К», по формуле:

$$K = \frac{P_{\text{макс}} - P_{\text{мин (травма)}}}{P_{\text{макс}} - P_{\text{мин (контроль)}}} \quad (2.1),$$

где: $P_{\text{макс}}$ – величина электрического сопротивления кожи, измеряемого при напряжении 0,6 В; $P_{\text{мин}}$ – при напряжении 0,2 В.

Само электрическое сопротивление определяли по закону Ома. Числитель уравнения 2.1 отражал изменения электрического сопротивления кожи, полученные в динамике посттравматической реакции, знаменатель - в контроле (до нанесения травмы у каждого животного). Электрическое сопротивление кожи определяли последовательным переключением контактов каждой из 8 крыс, через 8 минут (одновременно опыты проводили на 8 крысах).

Применение показателя «К» позволило рассматривать изменения реактивности организма в динамике ЧМТ в единой шкале значений, отсчет в которой начинался с единицы. Анализ изменений электропроводности кожи в форме значений показателя «К» позволил выявить следующие особенности развития ЧМТ.

У животных, погибших на третьи сутки исследований, отмечали трехфазные изменения значений показателя «К» (рис. 2.2. А). Величины показателя «К» во второй его фазе колебаний регистрировали в небольшом интервале значений – от 2 до 3,5. Длительность этой фазы была равна или превышала 1,5 час.

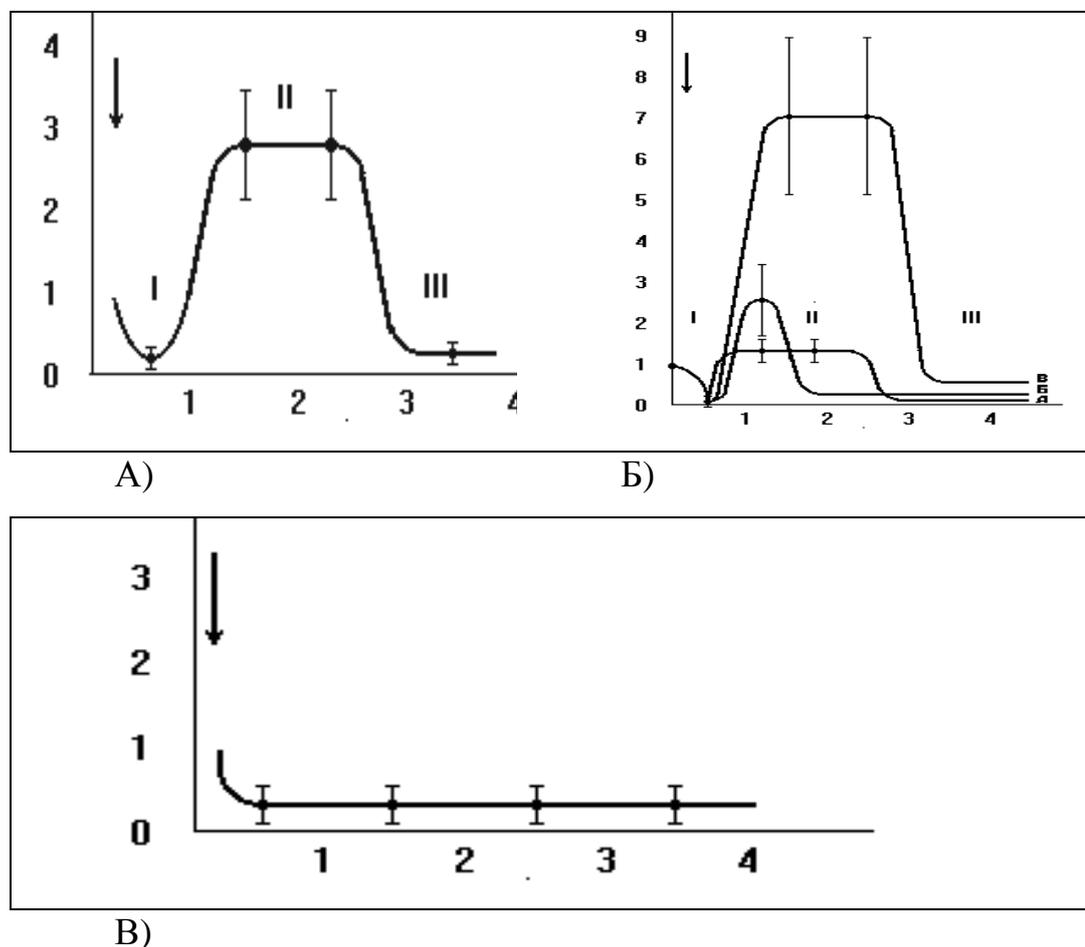


Рис. 2.2. Кривые фазного реагирования животных при черепно-мозговой травме, погибших: А) – в течение 3-х суток; Б) – погибших на 2-е сутки; В) – погибших на 1-е сутки. По оси абсцисс – время после травмы (часов); по оси ординат – показатель «К» в условных единицах.

↓ - нанесение механической травмы. А, Б, В – варианты фазных колебаний показателя «К».

I, II, III – фазы колебаний показателя «К» в динамике начального этапа посттравматической реакции.

У животных, погибших на 2 сутки, в начальном периоде ЧМТ отмечались также трехфазные изменения колебаний показателя «К» (рис. 2.2. Б). Сначала показатель «К» уменьшался до 0 (исходный уровень равнялся единице), затем он повышался, достигая исходного уровня (первая фаза),

превышал его, достигая определенного максимума, лежащего в интервале $9 > K > 1$. Потом вновь отмечали снижение его значений до исходного уровня (вторая фаза) и даже до 0 (третья фаза). По максимальной выраженности значений показателя «К» и длительности второй фазы, течение ЧМТ имело три варианта. Первый вариант (А) характеризовался незначительной выраженностью второй фазы ($2 > K > 1$), причем ее длительность колебалась в широких пределах, как правило, от 0,5 до 2 часов. Вторым вариантом (Б) характеризовался большей выраженностью второй фазы ($3,5 > K > 2$). Однако ее длительность не превышала 1,5 час. Третий вариант (В) характеризовался максимальной выраженностью второй фазы ($9 > K > 3,5$). Длительность этой фазы, как и в первом варианте, колебалась в широких пределах - от 0,5 до 2 час.

У животных, погибших на 1 сутки исследования, значения показателя «К» сразу после травмы уменьшались и на 8-16 мин составляли 0,5-0,0 (рис. 2.2. В). В течение 4 часов наблюдения показатель «К» за этот интервал не выходил.

В проводимых нами опытах после нанесения указанной стандартной травмы крыс фиксировали в специальных станках, подключали к передним лапам зажимы-контакты и, согласно отработанному протоколу опыта, регулярно проводили измерение электрических показателей, с частотой 6-10 раз в час. По окончании 4-х часового периода фиксации животных строили графики изменений величины показателя «К» (рис. 2.2).

Для выяснения связи изменений показателя «К» с фазами посттравматической реакции проведены сопоставления этого показателя с параметрами АД, ЧСС и ЧД. Они подтвердили фазный характер развития ЧМТ [33, 42].

При ЧМТ у животных, погибших на 2-е и 3-и сутки, в течение 0,5-1,5 часов наблюдения регистрировали фазу возбуждения, угнетения, переходную фазу. У части животных к 3-му часу АД восстанавливалось, у части – снова повышалось, превышая значения АД интактных крыс на 30% ($p < 0,05$). У

животных с третьим типом развития ЧМТ уровень АД после повышения в кратковременной фазе возбуждения снижался и таким оставался на протяжении остального периода наблюдения.

Морфологические исследования сосудов мозга погибших крыс выявили некоторые особенности повреждений. У крыс погибших на 3-и сутки выявили крупные единичные очаги повреждения коры и подкорковых отделов мозга. Вокруг этих очагов были мелкие очажки кровоизлияний. Сами очаги были имбибированы кровью. За очагами имелось отечное разрыхление нервной ткани, гиперемия сосудов среднего калибра, диапедзные периваскулярные кровоизлияния, явления плазморрагии, дистрофические изменения нервных клеток.

У крыс, погибших на 2-е сутки, имелись как крупные очаги, так и мелкие очажки повреждений (диффузные), расположенные в коре и подкорковом белом веществе мозга. Во всех случаях имел место отек мозга, имелись внутрочерепные кровоизлияния. Кровоизлияний в ствол мозга не было. Имелась гиперемия мелких сосудов коры и подкорковых отделов (прекапилляров и капилляров).

У крыс, погибших на 1-е сутки, имелись множественные очаги повреждения коры и подкорковых отделов мозга. Сами очаги были представлены бесструктурными массами с геморрагическим инфарктированием. У 30% крыс имелись кровоизлияния в ствол мозга. Мозговое вещество вокруг очагов было отечным.

Характер повреждений мозга и изменений индивидуальной реактивности животных, определяемый по электрокожной сопротивляемости, лежал в основе определения типов посттравматической реакции и имел важное прогностическое значение.

В динамике ЧМТ на основании значений показателя «К» дифференцировали три ее основных типа. Первый тип реакций крыс, погибших на третьи сутки после травмы, назван нами «возбудимым», второй тип реакций крыс, погибших на вторые сутки – «промежуточным», а третий

тип реакций крыс, погибших в течение первых суток – «тормозным». В процентном отношении структура распределения типов выглядело соответственно 30:30:40.

У животных 3-х основных серий опыта определены 6 биохимических показателей. В первой серии экспериментов использованы крысы, у которых моделировали типы посттравматической реакции, возникавшие при изолированной ЧМТ. Во второй серии определяли эти показатели в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. В третьей серии – при сочетанной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Забор крови на исследование осуществляли через 4 часа после моделирования травмы, а в опытах, в которых изучали роль эндотоксемии – через 30 и 60 минут после декомпрессии.

Методика моделирования сдавления задних конечностей. Сдавление мягких тканей бедер моделировали путем наложения турникета на область бедер. После фиксации наркотизированных крыс в станке (рис. 2.1) на область верхней трети бедер накладывали из круглой резины турникет (9-фиксатор для бедер, рис. 2.1). Сдавление мягких тканей бедер осуществляли на протяжении 4 часов (при аварии на глубокой угольной шахте - это среднее время от обрушения породы до освобождения бригадой горноспасателей пострадавшего из под завала).

Методика моделирования сочетанной травмы. При моделировании сочетанной травмы – ЧМТ + турникет сначала моделировали ЧМТ по описанному выше способу, а затем накладывали на задние лапы крыс турникет.

Методики оценки выраженности оксидативного стресса и эндотоксемии. Изучение биохимических параметров крови и коры головного мозга у животных проводили после выведения животных из эксперимента методом декапитации. В соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), каждое

животное перед декапитацией наркотизировали эфиром. Затем с помощью стандартного гильотинного устройства проводили мгновенную декапитацию.

Кровь через широкую воронку собирали в заранее промаркированную охлажденную на ледяной бане стеклянную градуированную центрифужную пробирку объемом 15 мл.

Об интенсивности процессов ПОЛ *in vivo* судили по параллельному определению концентраций гидроперекисей липидов (диеновых конъюгат, ДК) и одного из вторичных продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА).

Содержание ДК исследовали по методике Placer Z. в модификации [109]. Регистрацию показателя осуществляли на спектрофотометре СФ-46 по величине пика поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов при длине волны 233 нм. Концентрацию ДК выражали в Е/мл.

Уровень вторичного продукта ПОЛ – МДА – определяли по его реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрическим методом [110]. Концентрацию МДА в крови выражали в мкмоль/г белка. Уровень общего белка в крови и тканях определяли по Lowry O. [24].

Антиоксидантную активность неферментного компонента антиоксидантной системы α -токоферола проводили с помощью фотометрирования хромогенного комплексного соединения Fe^{2+} , образующегося при взаимодействии α -токоферола с FeCl_3 и ортофенотролина [24]. Содержание α -токоферола в крови выражали в мкмоль/л.

Антиоксидантную активность, обусловленную наличием ферментативных систем обезвреживания перекисей и свободных радикалов, определяли по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД исследовали с помощью метода Fridovich [17] и выражали в условных единицах. Активность каталазы сыворотки крови определяли спектрофотометрическим методом по окрашиванию комплекса, образуемого

в реакции перекиси водорода с молибденом аммония [24]. За единицу активности каталазы в крови принимали мкат/л.

Для изучения маркеров эндогенной интоксикации в сыворотке крови определяли молекулы средней массы (МСМ) по методу Габриелян Н. [8, 90]. Уровень МСМ выражали в условных единицах на мл (Е/мл).

Результаты исследования проб крови на маркеры интенсивности ПОЛ, АОЗ и эндогенной интоксикации у интактных крыс представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

**Показатели активности перекисного окисления липидов,
антиоксидантной защиты и эндогенной интоксикации в сыворотке
крови интактных животных**

| Показатели | Единица измерения | Метод | Результат |
|-------------|-------------------|-------------------------|-----------|
| ДК | Е/мл | Placer Z. [109] | 1,64±0,16 |
| МДА | мкмоль/г белка | Спектрофотометрия [110] | 5,4±0,18 |
| СОД | Е/мг белка | Fridovich [17] | 0,13±0,02 |
| Каталаза | мкат/л | Спектрофотометрия [24] | 30,4±2,3 |
| α-токоферол | мкмоль/л | Спектрофотометрия [24] | 3,38±0,35 |
| МСМ | Е/мл | Габриелян Н. [8] | 0,23±0,01 |

Полученные нами данные у интактных животных сопоставимы с литературными данными [16, 27, 31, 32, 57].

Иммунологические методы исследования. В периферической крови у крыс подсчитывали общее количество лейкоцитов и определяли лейкоцитарную формулу (эозинофилы, базофилы, моноциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, лимфоциты). Исследования периферической крови проводили унифицированным методом [24].

Для оценки фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов использовали метод, основанный на поглощении этими клетками микробов (*Staphilococcus aureus*, штамм 209) [8]. При выполнении этого метода рассчитывали следующие показатели: фагоцитарный индекс (ФИ) – процент фагоцитирующих клеток; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее количество бактериальных клеток, поглощенных одним фагоцитом. В гуморальном звене

иммунной системы определяли концентрацию иммуноглобулинов основных классов (Ig A, Ig M, Ig G) методом радиальной иммунодиффузии по Mancini [24].

Для оценки выраженности воспалительного ответа организма изучали в сыворотке крови концентрацию цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Указанные цитокины выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена. В методике использованы реактивы производства ООО «Протеиновый контур» (Россия, С-Петербург). Исследования выполняли в соответствии с инструкцией, прилагаемой к набору реактивов в иммунологической лаборатории Донецкого национального медицинского университета.

Таблица 2.3

Показатели клеточного звена иммунной системы в крови интактных животных

| № п/п | Наименование показателей | Показатели | № п/п | Наименование показателей | Показатели |
|-------|--|----------------|-------|--------------------------|----------------|
| 1. | Общее количество лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$ | 5,9 \pm 0,25 | 5. | Лимфоциты, % | 29,1 \pm 0,9 |
| 2. | Нейтрофилы п/я, % | 3,1 \pm 0,2 | 6. | Моноциты, % | 5,3 \pm 0,3 |
| 3. | Нейтрофилы с/я, % | 60,5 \pm 2,4 | 7. | ФИ, % | 68,3 \pm 3,3 |
| 4. | Эозинофилы, % | 2,0 \pm 0,3 | 8. | ФЧ, % | 6,4 \pm 0,4 |

Таблица 2.4

Показатели гуморального звена иммунной системы в крови интактных животных

| № п/п | Наименование показателей | Показатели | № п/п | Наименование показателей | Показатели |
|-------|--------------------------|-----------------|-------|--------------------------|------------------|
| 1. | ИЛ-1 β , пг/мл | 25,4 \pm 2,77 | 6. | ФНО- α , пг/мл | 37,9 \pm 2,4 |
| 2. | ИЛ-2, пг/мл | 12,5 \pm 1,23 | 7. | Ig A, г/л | 1,58 \pm 0,07 |
| 3. | ИЛ-4, пг/мл | 28,3 \pm 2,62 | 8. | Ig M, г/л | 1,42 \pm 0,36 |
| 4. | ИЛ-6, пг/мл | 8,74 \pm 0,81 | 9. | Ig G, г/л | 13,75 \pm 1,25 |
| 5. | ИЛ-8, пг/мл | 8,0 \pm 0,6 | - | - | - |

Методика оценки лечебной эффективности кверцетина. В работе использован кверцетин, входящий в состав препарата «Корвитин» (ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина). Эффективность

кверцетина при разных типах посттравматической реакции при сочетанной ЧМТ определяли по изучению продолжительности жизни крыс (сравнивали с временем жизни травмированных животных соответствующих типов, которым препарат не вводили, серия 3 таблицы 2.1). В этих сериях препарат вводили внутривентриально однократно. Кверцетин использовали через 0,5 часа после моделирования травмы и сдавления конечностей (в объеме 0,2 – 0,25 мл растворенного в воде для инъекций препарата). Доза кверцетина, равная 200 мг/кг, определена нами на предварительном этапе исследования экспериментально, как максимально эффективная лечебная доза, дающая наибольшую выживаемость животных. В таких высоких дозах кверцетин применяют в реаниматологической практике при лечении, например, больных с острым инфарктом миокарда [10, 68, 147]. Серия 4 поставлена с целью уточнения механизма лечебного действия препарата.

Математическая обработка полученных результатов исследования.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на IBM PC/AT с применением лицензионных пакетов Statistica 5.5 (Stat Soft Rus) и Stadia 6.1 (“Информатика и компьютеры”, Москва) [61].

Сравнительный анализ проводили между группами экспериментальных животных, общая характеристика которых дана выше. Для каждой выборки данных строили гистограмму и определяли тесты нормальности (Колмогоров, Омега-квадрат, Хи-квадрат). Если данные подчинялись нормальному закону распределения, то рассчитывали следующие статистические показатели: среднюю арифметическую, стандартную ошибку и среднеквадратическое отклонение.

Для оценки различий средних величин при нормальном распределении выборочных совокупностей применяли параметрические критерии различия – статистику Фишера, Стьюдента, критерий Стьюдента для парных данных, множественного сравнения Шеффе. При распределении исследуемых показателей, отличном от нормального, рассчитывали среднюю арифметическую, медиану, величины размаха колебаний, дисперсию,

квартили, доверительные интервалы средней и дисперсии, ошибку стандартного отклонения. В этих случаях для определения различий в зависимости от конкретной задачи использовали непараметрические критерии (Вилкоксона, Ван дер Вардена, Колмогорова–Смирнова, Краскала-Уоллиса, Джонкхиера, Фридмана, Пейджа). Полученные результаты анализировались не менее, чем по двум статистическим критериям.

Количественные результаты исследования представлены в тексте в виде значений средней арифметической величины и ее стандартной ошибки.

Рисунки, демонстрирующие взаимосвязь между различными показателями, были получены с применением программы MS Excel из пакета MS Office XP.

РАЗДЕЛ 3. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЭНДОТОКСЕМИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

На современном этапе развития медицины оксидативному стрессу отводится важная роль в патогенезе черепно мозговой травмы (ЧМТ) [25, 31, 57]. Сведения о нарушениях перекисного окисления липидов (ПОЛ), проницаемости клеточных мембран, антиоксидантной защиты (АОЗ) и других важных нарушений клеточного обмена помогают в поиске необходимых лекарственных средств и в оценке их вклада в целостную стратегию выздоровления пострадавших. Между тем, механизмы индивидуальной реактивности организма на сложную шахтную травму, включающую отягощение ее токсемией, обусловленной освобождением конечностей от завалов угольной породой, требуют дальнейшего изучения и поиска средств, адекватно ослабляющих негативные влияния токсемии и ее последствий.

Для выявления особенностей нарушения ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии у животных с тремя типами посттравматической реакции при ЧМТ проведены наши исследования.

Особенности развития оксидативного стресса у животных с тремя типами посттравматической реакции при изолированной черепно-мозговой травме.

Результаты проведенного исследования, включающие показатели ПОЛ, АОЗ и эндогенной токсемии у крыс при возбудимом, промежуточном и тормозном типах ЧМТ представлены в таблице 1 приложения и на рис. 3.1.

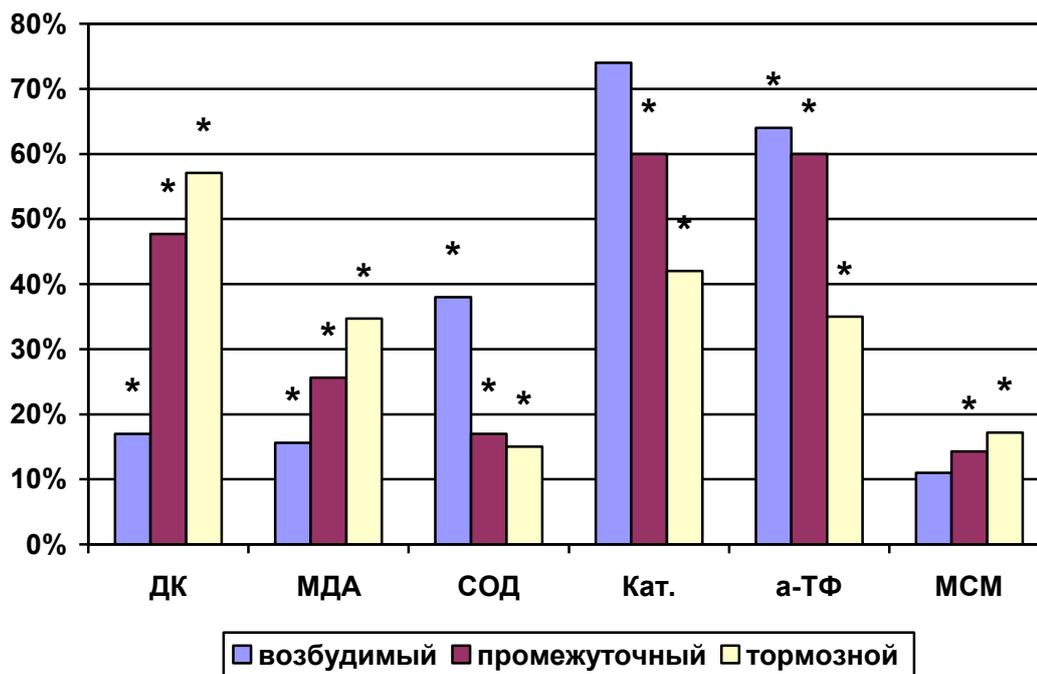


Рис. 3.1. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии при изолированной черепно-мозговой травме (%).

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, в наибольшей степени отклонения показателей оксидативного стресса и эндотоксемии от уровня показателей контроля (интактных крыс) имели место при тормозном типе посттравматической реакции. Наименьшие отклонения регистрировались при возбудимом типе. Среднего отклонения от показателей контроля достигали значения исследованных параметров при промежуточном типе посттравматической реакции. Так, при тормозном типе ЧМТ ДК превышали показатели контроля в 5,7 раза, при промежуточном типе – в 4,7, а при возбудимом – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Параллельно уровню ДК изменялись показатели МДА, превышая значения контроля соответственно в 3,5, в 2,6 и в 1,6 раза ($p < 0,05$). Параметры АОС, наоборот, снижались. В наибольшей степени это снижение было представлено при тормозном типе, затем при промежуточном и возбудимом ($p < 0,05$). Из самих показателей АОЗ больше всего снижалась активность СОД, затем уровень α -ТФ и в меньшей мере активность каталазы. Величина МСМ при тормозном типе достигала

наивысшей отметки роста в 1,7 раза. При промежуточном типе уровень МСМ превышал контроль на 43% ($p < 0,05$). При возбудимом типе этот уровень не изменялся.

Представленные данные свидетельствовали о глубоких нарушениях обмена веществ в организме при ЧМТ и в полной мере характеризовались термином «оксидативный стресс» с активацией процессов ПОЛ и снижения уровня антиоксидантной защиты. Более выраженные изменения показателей оксидативного стресса приходились на тормозной тип посттравматической реакции, затем на промежуточный и, наконец, наименьшие – на возбудимый. С учетом данных о продолжительности жизни крыс, представленных в разделе 2, следует, что глубина оксидативного стресса при ЧМТ сокращает продолжительность жизни крыс. Исходя из полученных данных, считаем, что показатели оксидативного стресса и эндотоксемии при ЧМТ могут быть использованы для оценки тяжести состояния животных. При этом сами звенья оксидативного стресса и эндотоксемии могут и должны быть использованы в качестве важнейших мишеней фармакотерапии ЧМТ.

Особенности развития оксидативного стресса у животных в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Показатели ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии у крыс в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета представлены в таблице 2 приложения и на рис. 3.2.

Как видно из полученных данных, показатели ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии изменялись в динамике опыта. Эти изменения, в основном, касались декомпрессионного периода. При компрессии и ранней декомпрессии все биохимические показатели достоверно не изменялись. Можно лишь отметить незначительную тенденцию к увеличению показателей ПОЛ и эндотоксемии, а также тенденцию к некоторому снижению активности СОД. Однако, через 1 час после декомпрессии показатели ДК увеличивались на 43% ($p < 0,05$), МДА – на 32% ($p < 0,05$), а МСМ – на 35% ($p < 0,05$). Показатели АОЗ были в пределах контроля.

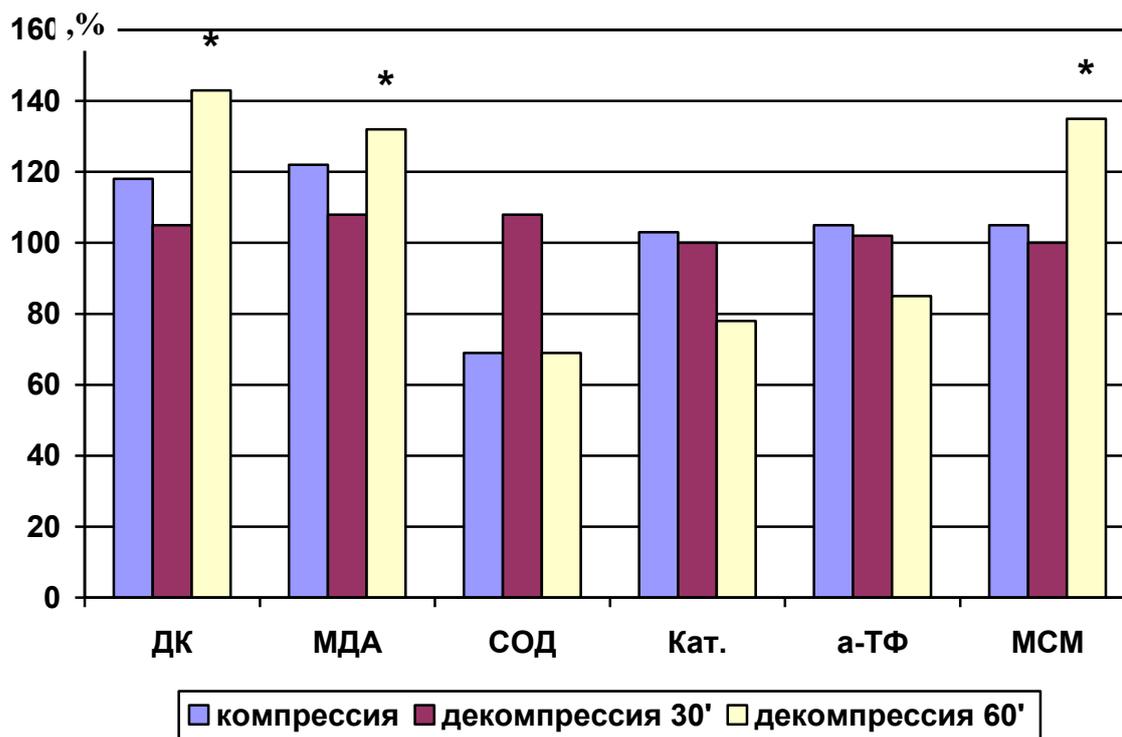


Рис. 3.2. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии при турникетном сдавлении бедер в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета (%).

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Указанные изменения показателей ПОЛ свидетельствовали о том, что сама иммобилизация животных и компрессия задних лап вызывали незначительные изменения по сравнению с контролем и ЧМТ. Нарушения при турникете развивались лишь в декомпрессионном периоде, вызывая активацию процессов ПОЛ. Однако, эти изменения компенсировались системой АОЗ.

Особенности развития оксидативного стресса у животных в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета при сочетанной черепно-мозговой травме.

В таблице 3 приложения и на рис. 3.3-3.5 представлены показатели оксидативного стресса и эндотоксемии при двух типах ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

При возбудимом типе (рис. 3.3) в компрессионном периоде показатели ПОЛ – ДК и МДА по сравнению с данными контроля повышались,

соответственно, в 2,6 раза и на 83% ($p<0,05$). Уровень МСМ также повышался на 14% ($p<0,05$). При декомпрессии эти показатели оставались на таком же уровне с недостоверной тенденцией к снижению на 30-й минуте декомпрессии и повторного повышения до уровня компрессии в позднем декомпрессионном периоде на 60-й минуте.

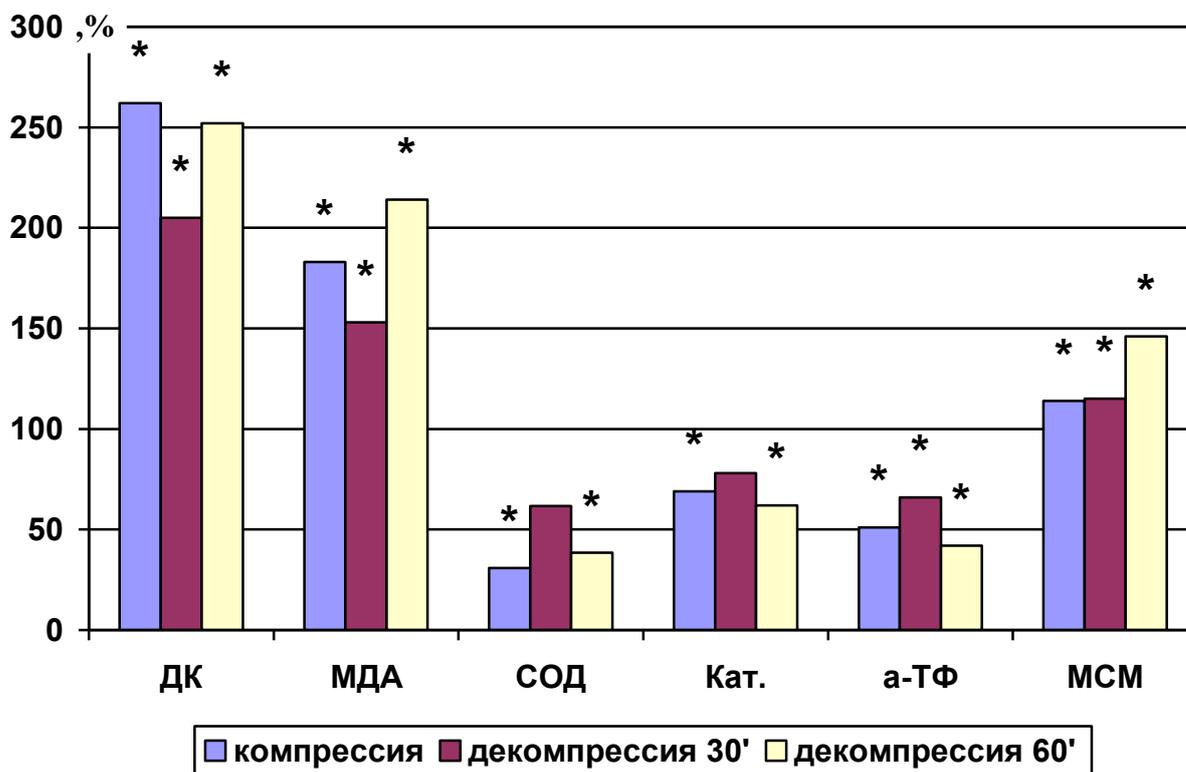


Рис. 3.3. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии при возбудимом типе сочетанной черепно-мозговой травмы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Показатели АОЗ были снижены в 2-3 раза в компрессионном и декомпрессионном периодах ($p<0,05$). В раннем декомпрессионном периоде посттравматической реакции при возбудимом типе сочетанной ЧМТ имелась достоверная тенденция увеличения активности СОД и уровня α-ТФ ($p<0,05$). В позднем декомпрессионном периоде наблюдалось повторное снижение всех показателей АОЗ.

При промежуточном типе посттравматической реакции (рис. 3.4), развивавшемся при сочетанной ЧМТ, все показатели ПОЛ и АОЗ изменялись более рельефно как в компрессионном, так и в декомпрессионном периодах турникета, чем при возбудимом типе. Колебания этих показателей примерно в 2 раза были более выраженными при промежуточном типе посттравматической реакции.

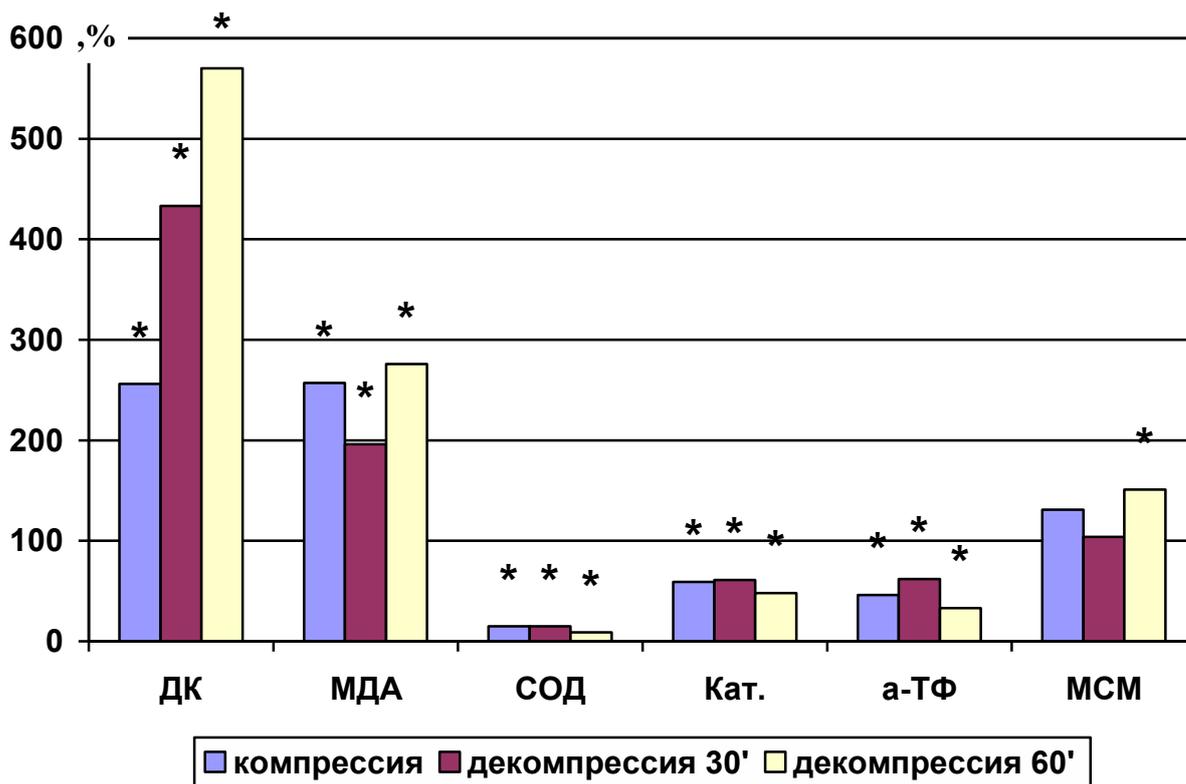


Рис. 3.4. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии при промежуточном типе сочетанной черепно-мозговой травмы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

При тормозном типе посттравматической реакции (рис. 3.5) изменения в выраженности показателей ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии были еще контрастнее. Величина ДК и МДА в компрессионном периоде превышала уровень контроля в 6,9 раза ($p < 0,05$) и 2,8 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация МСМ на 45% превышала контроль ($p < 0,05$). После недостоверной тенденции к снижению в раннем декомпрессионном периоде

турникета эти показатели снова повышались в позднем периоде турникета ($p < 0,05$).

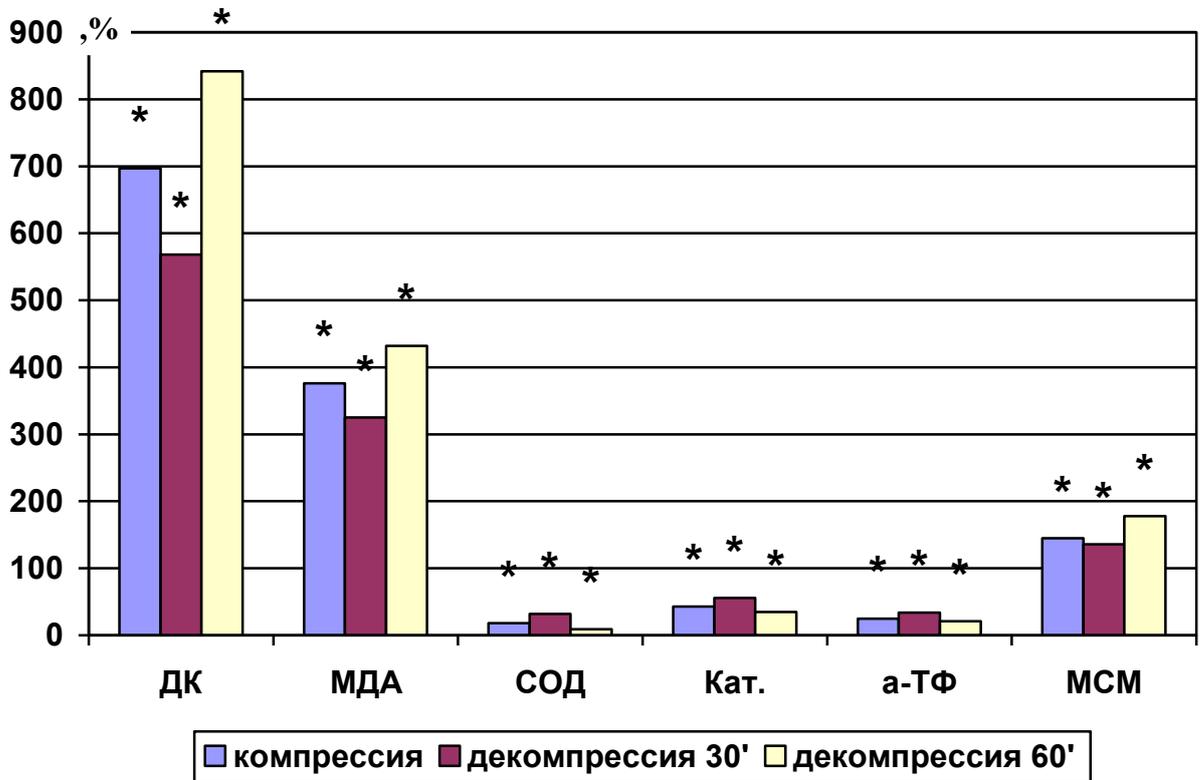


Рис. 3.5. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии при тормозном типе сочетанной черепно-мозговой травмы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Активность показателей АОЗ оставалась сниженной в 2-4 раза ($p < 0,05$). В позднем декомпрессионном периоде турникета показатели АОЗ были ниже, чем в периоде компрессии (кроме α -ТФ) ($p < 0,05$).

При сравнении показателей ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии при сочетанной травме с аналогичными показателями изолированной ЧМТ внутри каждого одного типа посттравматической реакции видно, что эти показатели имеют более глубокие отклонения от данных контроля, т.е. сочетанная травма характеризуется более выраженными оксидативными нарушениями. Из таблиц 1-3 приложения видно, что выраженность каждого показателя оксидативного стресса при сочетанной ЧМТ по абсолютной величине

превышает суммарную величину аналогичного показателя при изолированной ЧМТ и турникете (в компрессионном периоде). Такое соотношение показателей оксидативного стресса при сочетанной ЧМТ, изолированной ЧМТ и турникета указывало на наличие синдрома взаимного отягощения повреждений при сочетанной травме.

Таким образом, при изолированной и сочетанной ЧМТ развивается оксидативный стресс. При изолированном турникете оксидативный стресс не развивается. Выраженность оксидативного стресса имеет максимальное значение при сочетанной ЧМТ. Она также зависит от индивидуальной реактивности организма, укладывающейся в три типа течения посттравматической реакции. При возбудимом типе имеет место меньшая, при промежуточном типе средняя, а при тормозном типе посттравматической реакции наибольшая выраженность оксидативного стресса. Турникет задних конечностей отягощает течение посттравматической реакции и самой ЧМТ. Сочетанная ЧМТ характеризуется синдромом взаимного отягощения повреждений. Снятие турникета в раннем декомпрессионном периоде незначительно ослабляет проявления оксидативного стресса, но в позднем периоде проявления оксидативного стресса усиливаются. Выраженность оксидативного стресса коррелирует с продолжительностью жизни травмированных животных. Показатели оксидативного стресса и эндотоксемии характеризуют тяжесть состояния организма и могут быть использованы в качестве ее критериев. Знания о слабых звеньях патогенеза оксидативного стресса позволяют наметить мишени для эффективной фармакотерапии сочетанной ЧМТ.

По материалам раздела 3 опубликованы следующие работы:

1. Берест Е. Л. Биохимические критерии доминирования повреждений при сочетанной нетяжёлой черепно-мозговой и челюстной травме в эксперименте / Е. Л. Берест, А. В. Нечепорчук, С. Е. Золотухин, А. А. Баешко, Л. П. Линчевская, С. В. Колесникова // Міжнародний

- вісник медицини. – 2013. – Том 6, № 1. – С. 14-17. *(Дисертант виконав біохімічні дослідження, провів аналіз отриманих результатів).*
2. С. В. Зяблицев. Патогенез оксидативних порушень при сочетанній черепно-мозговій травмі і турнікетній токсемії в експерименті / С. В. Зяблицев, А. В. Нечепорчук, Ю. Я. Крюк, С. В. Колесникова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2013. – № 5 (1). – С. 116-119. *(Дисертант виконав біохімічні дослідження, провів аналіз отриманих результатів).*
 3. Зяблицев С. В. Патогенетическая значимость оксидативных нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии / С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, С. Е. Золотухин, А. В. Нечепорчук // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Том 14, № 3. – С. 342-346. *(Дисертант виконав біохімічні дослідження, провів аналіз отриманих результатів).*
 4. Берест Е. Л. Доминирования повреждений при сочетанной нетяжёлой черепно-мозговой и челюстной травме в эксперименте и их биохимические критерии / Е. Л. Берест, А. В. Нечепорчук // Актуальні питання медицини : проблеми, гіпотези, дослідження : Міжнародна науково-практична конференція : матеріали. – Одеса, 2012. – С. 79-82.
 5. Берест Є. Л. Прогнозування гнійно-запальних ускладнень при переломах нижньої щелепи на підставі біохімічних показників / Є. Л. Берест, А. В. Нечепорчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 2 (17). – С. 161. (тези).
 6. Берест Е. Л. Прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти при изолированной и сочетанной челюстно-мозговой травме в эксперименте / Е. Л. Берест, А. В. Нечепорчук // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : 75 Міжнародний медичний конгрес молодих вчених : матеріали. – Донецьк, 2013. – С. 42. (тези).

РАЗДЕЛ 4. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА И ЭНДОТОКСЕМИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Знания об изменении функциональной активности иммунной системы в патогенезе сочетанной ЧМТ, особенно при развитии гнойно-воспалительных осложнений в динамике ее течения, имеют важное значение для выработки адекватных способов фармакологической коррекции этих нарушений.

Иммунологические нарушения у животных с тремя типами посттравматической реакции при изолированной черепно-мозговой травме.

Для выявления иммунных нарушений у животных с тремя типами посттравматической реакции, при изолированной черепно-мозговой травме, проведены настоящие исследования. У 100 животных определяли некоторые показатели клеточного иммунитета, функциональную активность и число фагоцитов, а также показатели гуморального иммунитета (иммуноглобулины и цитокины).

Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 4 и 5 приложения, а также на рисунках 4.1 и 4.2.

Как видно из представленных данных на рис. 4.1. показатели клеточного звена иммунной системы изменялись при трех типах посттравматической реакции по-разному. Минимальными были отклонения изученных показателей от значений контроля у животных с возбудимым типом.

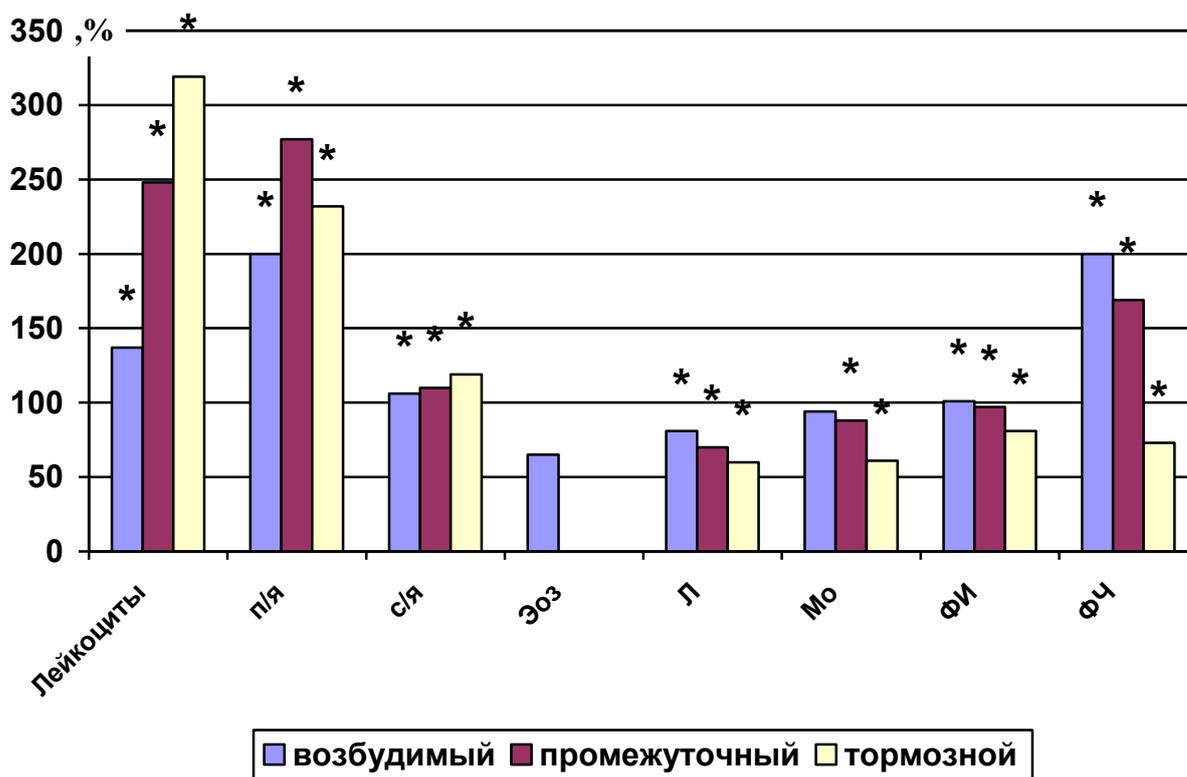


Рис. 4.1. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы при изолированной черепно-мозговой травме (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

Далее по степени увеличения градиента этих изменений следовали крысы с промежуточным и тормозным типами. При возбудимом типе, в частности, общее число лейкоцитов увеличивалось на 37% ($p < 0,05$), при промежуточном оно увеличивалось в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тормозном – в 3,2 раза ($p < 0,05$). Из лейкоцитарной формулы при промежуточном и тормозном типах исчезали эозинофилы, уменьшалась доля лимфо- и моноцитов, но увеличивалась доля сегментоядерных нейтрофилов. У крыс с этими двумя типами посттравматической реакции снижались ФИ и ФЧ. Указанные изменения в числе лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови характеризовались лейкоцитозом со сдвигом формулы крови влево и отражали увеличивающуюся в этом направлении тяжесть состояния организма травмированных крыс.

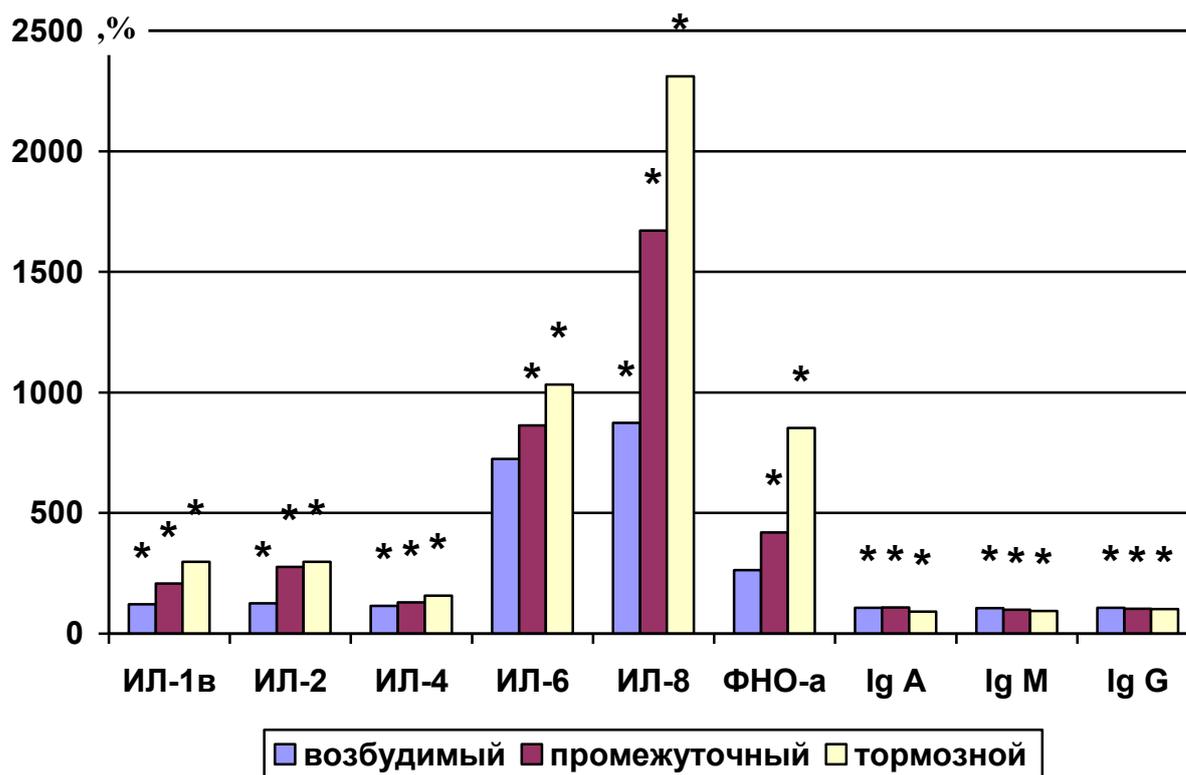


Рис. 4.2. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы при изолированной черепно-мозговой травме (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

Показатели гуморального иммунитета при трех типах посттравматической реакции также отражали разную степень отклонения от значений контроля. Минимальными были отклонения иммунологических показателей при возбудимом типе, средними – при промежуточном и максимальными при тормозном типе. В структуре цитокинов наибольшие изменения происходили с ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Указанные цитокины, в зависимости от типа посттравматической реакции, повышались в 7-20 раз ($p < 0,05$). Существенных отклонений в числе и структуре иммуноглобулинов исследованных типов мы не увидели. Наблюдалась лишь тенденция к снижению концентрации иммуноглобулинов, причем за счет показателей Ig A и Ig M ($p < 0,05$). В направлении от возбудимого типа к тормозному увеличение концентрации цитокинов происходило с теми, которые характеризовали состояние воспалительного ответа. Уровень

провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α был максимальным при тормозном типе посттравматической реакции. Изменения в концентрации и структуре исследованных цитокинов указывали на бурный характер воспалительной реакции, развивающейся у крыс с ЧМТ, причем в наибольшей степени у крыс с тормозным типом посттравматической реакции.

В целом изменения в иммунологических показателях при ЧМТ свидетельствовали о развитии выраженной ответной иммунологической реакции организма на травму. Эта реакция у крыс с возбудимым типом была умеренной, при промежуточном типе сильной, а при тормозном, видимо, чрезмерной. Такое заключение напрашивается с учетом знания продолжительности жизни травмированных животных. В частности, при возбудимом типе продолжительность жизни крыс составила, как мы уже указывали в разделе 2 – 3-е суток, при промежуточном – 2-е, а при тормозном – сутки.

Иммунологические нарушения у животных при иммобилизационном стрессе в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 6-7 приложения, а также на рисунках 4.3 и 4.4.

Как видно из представленных данных в компрессионном периоде турникета имелись незначительные изменения только в структуре лейкоцитарной формулы. В ней увеличивалась на 39% ($p < 0,05$) лишь доля палочкоядерных нейтрофилов. Практически не было существенных изменений и при декомпрессии на 30-й минуте. В этом периоде достигалось снижение на 22% ($p < 0,05$) моноцитов и увеличивалась на 40% ($p < 0,05$) величина ФЧ. Однако, к 60-й минуте декомпрессионного периода увеличивалось количество лейкоцитов на 34% ($p < 0,05$).

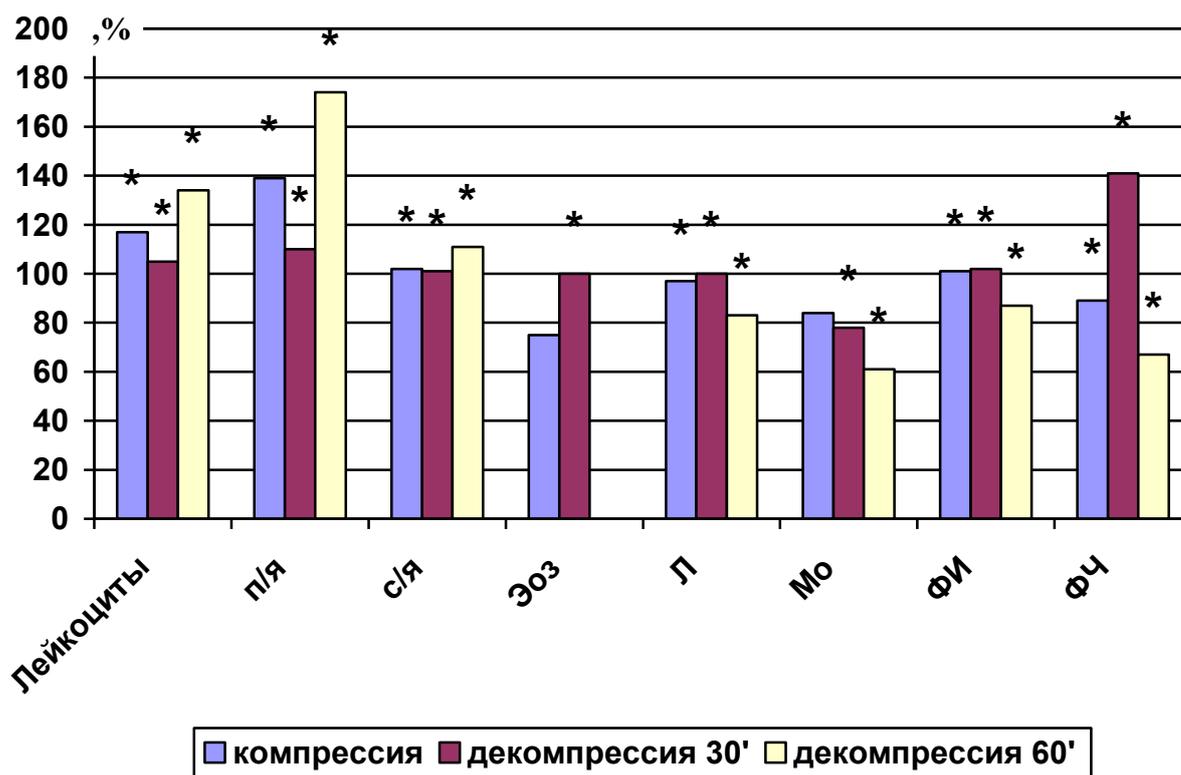


Рис. 4.3. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

Достигали в лейкоцитарной формуле изменения палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов ($p < 0,05$). ФЧ снижалось на 33% ($p < 0,05$). Указанные изменения могли свидетельствовать о том, что при декомпрессии в кровотоки поступали токсические продукты, образующиеся в ишемизированных тканях во время их сдавления турникетом. Выход этих тканевых продуктов был постепенным. На действие токсических веществ организм отвечал стандартной реакцией иммунной системы – лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижением фагоцитарной способности моноцитов.

Анализ изменения показателей гуморального звена иммунной системы показывает, что во время компрессии тканей в кровотоки, в основном, поступали цитокины аварийного регулирования – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α .

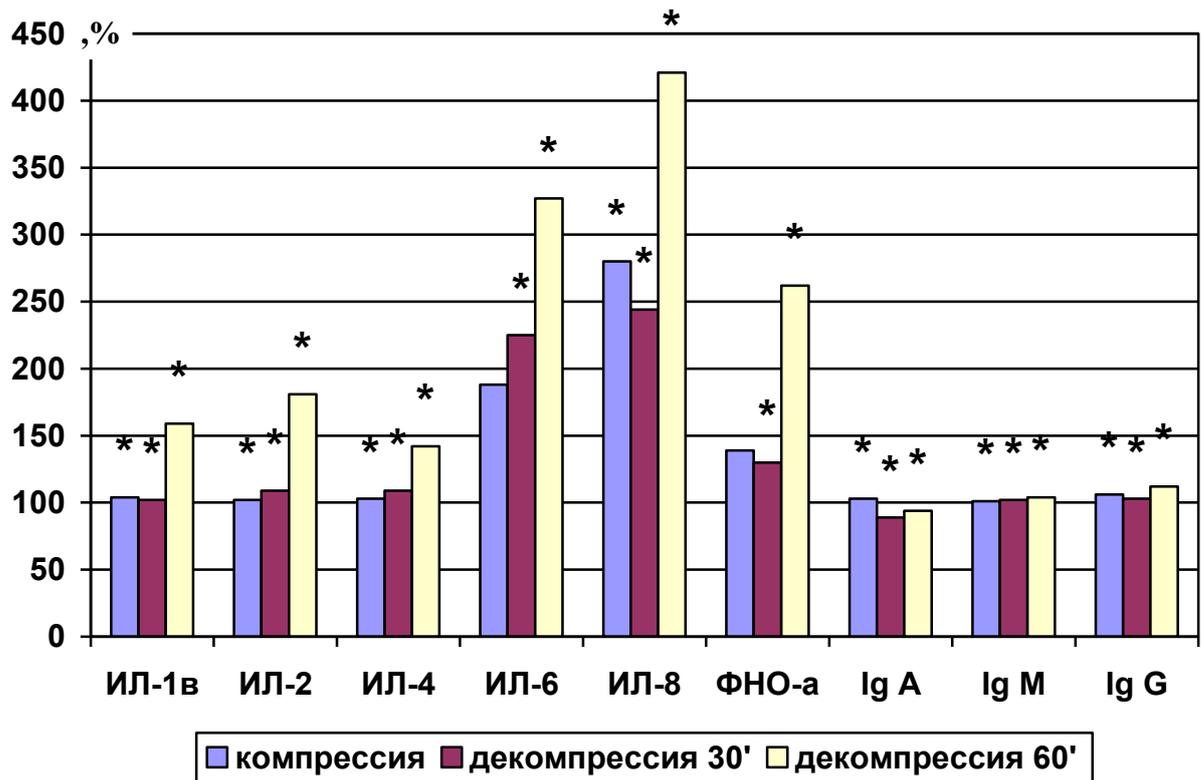


Рис. 4.4. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы при изолированной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

Их количество возрастало на 39% ($p < 0,05$) за счет ФНО- α , на 88% ($p < 0,05$) за счет ИЛ-6 и в 2,8 раза ($p < 0,05$) за счет ИЛ-8. При декомпрессии на 30-й минуте концентрация всех цитокинов практически не изменялась. Однако, на 60-й минуте декомпрессии уровень аварийных цитокинов вырос в 2-4 раза, а других на 50-80% ($p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулинов практически не изменялась в компрессионном и декомпрессионных периодах турникета, только уровень Ig G на 60-й минуте возрос на 12% ($p < 0,05$).

Изменения в числе и составе цитокинов и иммуноглобулинов в динамике турникета свидетельствовали о некоторой неспецифической активации гуморального звена иммунной системы в компрессионном и раннем декомпрессионном периодах турникета и о существенной активации

этого звена в позднем декомпрессионном периоде. Характер активации иммунной системы соответствовал стандартной воспалительной реакции. Этот характер был обусловлен как состоянием стресса, так и действием токсических веществ, поступивших в кровоток из ишемизированных тканей конечностей в декомпрессионном периоде.

Иммунные нарушения при сочетанной черепно-мозговой травме в динамике компрессионного и декомпрессионного периодов турникета.

Результаты проведенного исследования приведены в таблицах 8-9 приложения, а также на рис. 4.5-4.10.

Как видно из представленных данных изменения иммунных показателей возникали как у крыс с разными типами посттравматической реакции, так и в динамике декомпрессии внутри каждого типа этой реакции. На рисунках видно, что показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были в меньшей степени изменены при возбудимом типе, чуть в большей степени – при промежуточном и в максимальной степени при тормозном типе. В частности, число лейкоцитов при возбудимом типе превышало значения контроля на 59% ($p < 0,05$), при промежуточном типе – в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 3 раза ($p < 0,05$).

В таком же направлении увеличивался сдвиг формулы лейкоцитов, уменьшалась фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов. В крови увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-6 при возбудимом типе превышал значения контроля в 7 раз ($p < 0,05$), при промежуточном типе – в 9 раз ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 16 раз ($p < 0,05$).

С такой же динамикой увеличивались значения ИЛ-8 и ФНО- α . Концентрация иммуноглобулинов в компрессионном периоде у крыс трех типов посттравматической реакции не изменялись.

Показатели иммунной системы в декомпрессионном периоде на 30-й минуте были практически такими же, как и во время компрессии.

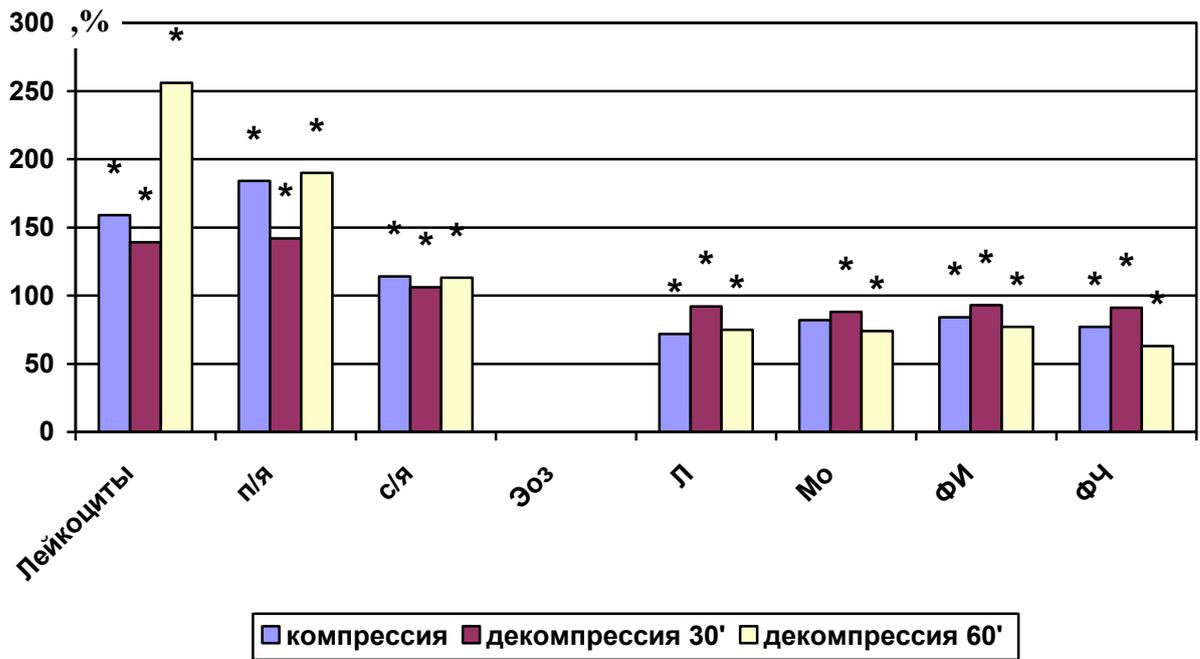


Рис. 4.5. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с сочетанной черепно-мозговой травмой при возбудимом типе посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

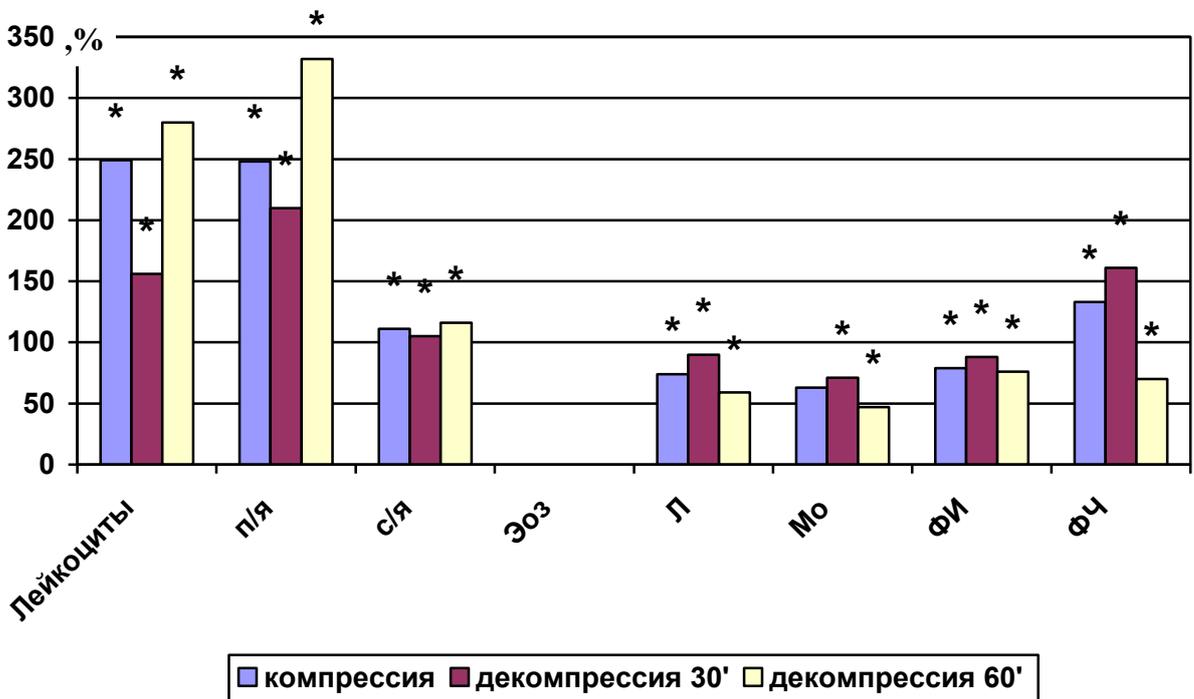


Рис. 4.6. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с сочетанной черепно-мозговой травмой при промежуточном типе посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

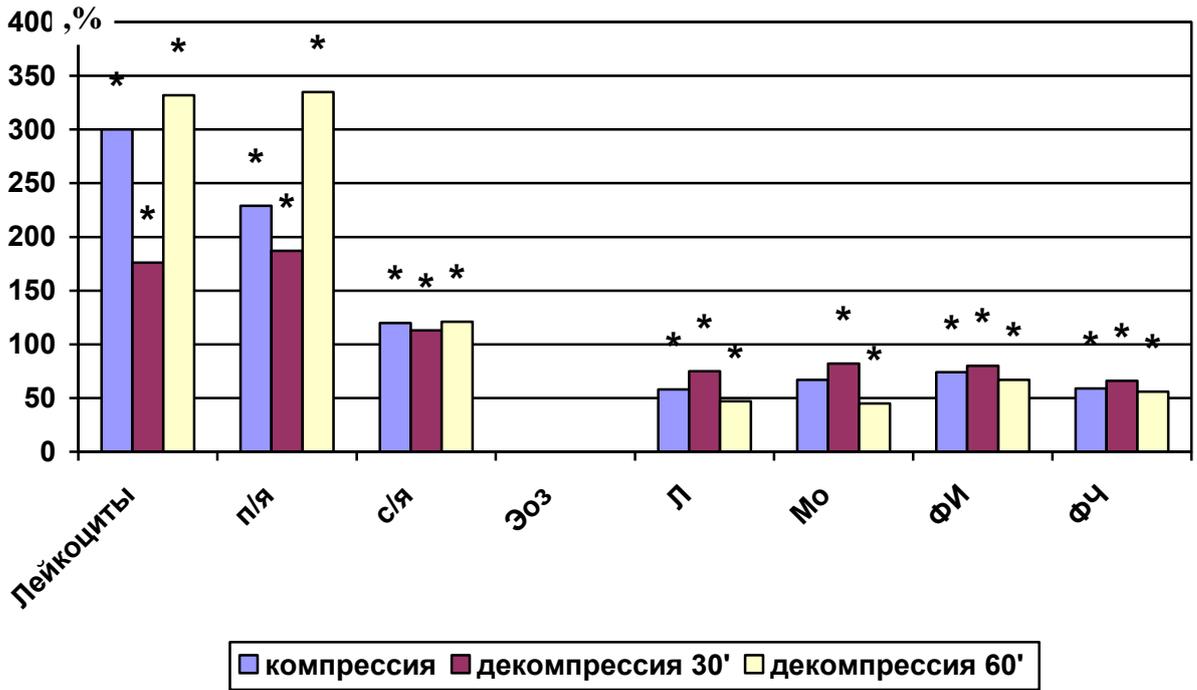


Рис. 4.7. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с сочетанной черепно-мозговой травмой при тормозном типе посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

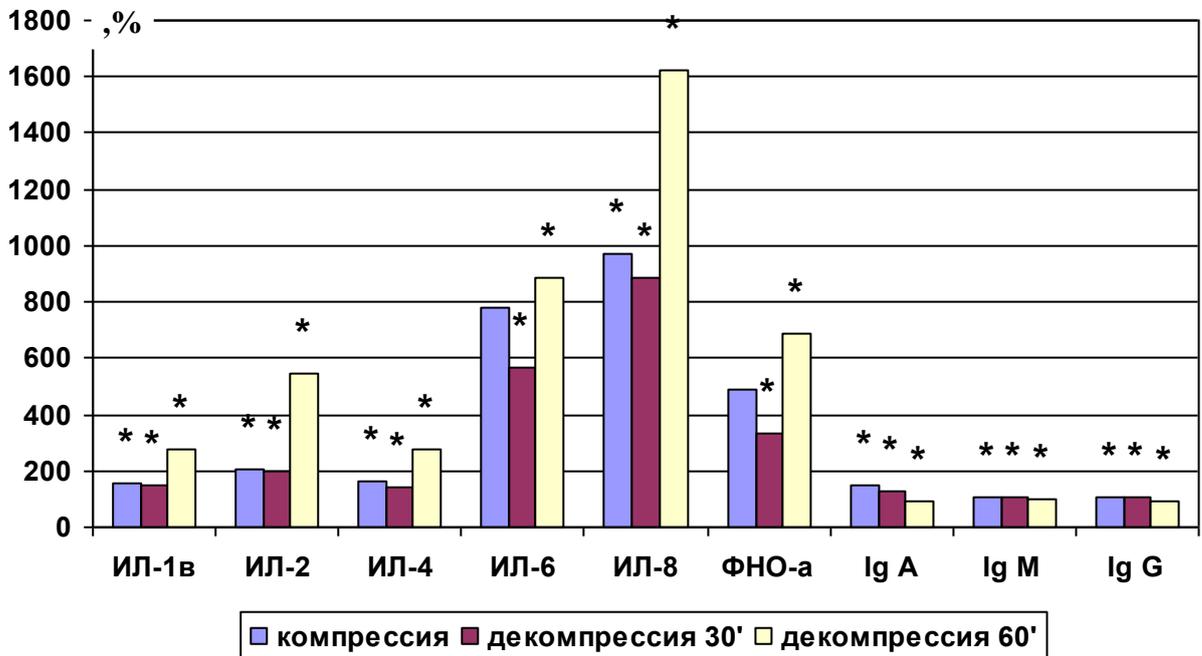


Рис. 4.8. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с сочетанной черепно-мозговой травмой при возбудимом типе посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

На 60-й мин. декомпрессионного периода происходило резкое увеличение лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, угнетение фагоцитоза, гиперцитокинемия, происходило угнетение синтеза антител. Максимальные изменения в иммунной системе происходили у крыс тормозного типа в позднем декомпрессионном периоде. Так, число лейкоцитов возрастало до 3-х кратной отметки контроля ($p < 0,05$). Фагоцитоз у этих крыс снижался в 2 раза ($p < 0,05$). Величина ИЛ-1 β была в 6 раз выше, чем у крыс контроля ($p < 0,05$), ИЛ-2 – в 7 раз ($p < 0,05$). Показатели ИЛ-6 превышали отметку контрольного уровня в 29 раз ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 39 раз ($p < 0,05$), ФНО- α – в 13 раз ($p < 0,05$). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 была увеличена только в 2 раза ($p < 0,05$).

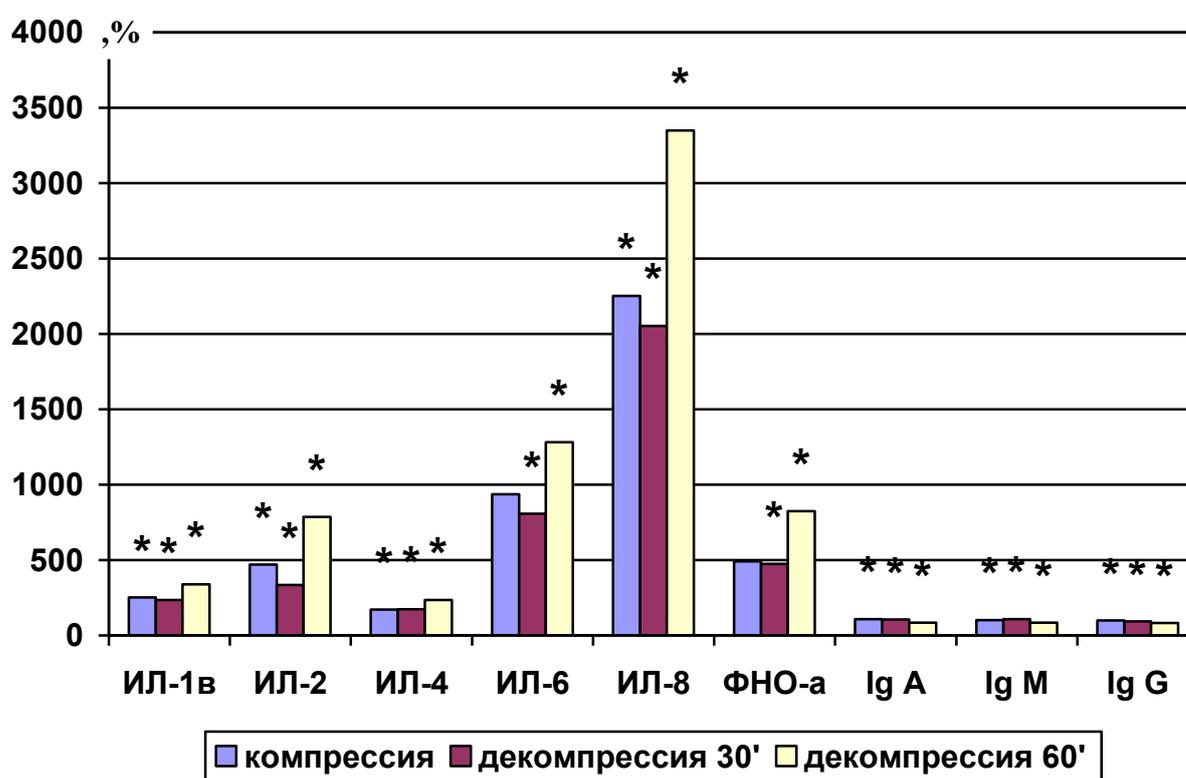


Рис. 4.9. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с сочетанной черепно-мозговой травмой при промежуточном типе посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

На таком же уровне ИЛ-4 был и у крыс с другими типами посттравматической реакции. Видимо такой уровень этого цитокина был

максимальным и не мог сдерживать выраженность чрезмерного воспаления, наблюдаемого у крыс, особенно в позднем декомпрессионном периоде.

Изменения всех иммунных показателей при сочетанной ЧМТ были выражены сильнее, чем при изолированной травме и турникете. Эти изменения превышали значения даже суммарных показателей при ЧМТ и турникете. Такой характер нарушения иммунной защиты организма наглядно отражал характер синдрома взаимного отягощения.

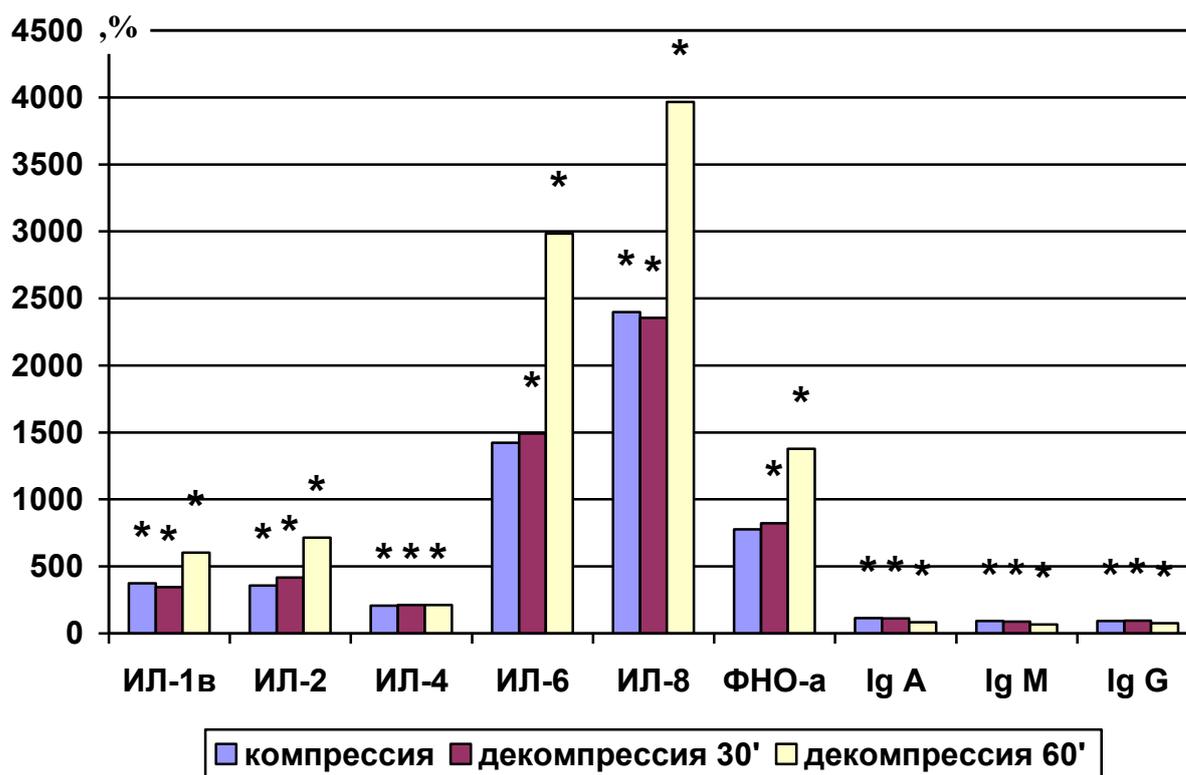


Рис. 4.10. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с сочетанной черепно-мозговой травмой при тормозном типе посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

Таким образом, при ЧМТ имеет место выраженная иммунная реакция. Эта реакция имеет воспалительную природу и выражается в лейкоцитозе, сдвиге лейкоцитарной формулы, в угнетении фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, в гиперцитокинемии и незначительных изменениях концентрации основных типов иммуноглобулинов.

Выраженность иммунной реакции при турникете, изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме зависит от характера травмы, от индивидуальной реактивности животных, а при турникетной травме и сочетанной ЧМТ – от времени декомпрессии.

Выраженность иммунной реакции при возбудимом типе ЧМТ носит умеренный характер, сильный при промежуточном и чрезмерный при тормозном типе. Она также коррелирует с продолжительностью жизни травмированных животных. Декомпрессия на начальном (30-ти минутном) этапе существенно не изменяет иммунный ответ. На позднем (60-ти минутном) этапе резко его активизирует. Такой характер иммунного ответа отражает процесс поступления в кровь токсических метаболитов из ишемизированных тканей конечностей. Иммунологические нарушения при сочетанной ЧМТ отражают характер синдрома взаимного отягощения повреждений, свойственных ЧМТ и турникету. Максимальные иммунные расстройства приходятся на поздний декомпрессионный период тормозного типа посттравматической реакции крыс, имеющих сочетанную ЧМТ.

По материалам раздела 4 опубликованы следующие работы:

1. Зяблицев С. В. Патогенетическая значимость иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии / С. В. Зяблицев, Ю. Я. Крюк, С. Е. Золотухин, А. В. Нечепорчук // Патологія. – 2013. – № 3 (29). – С. 56-60. *(Дисертант виконав імунологічні дослідження, провів аналіз отриманих результатів).*
2. Золотухин С. Е. Особенности иммунологических нарушений при при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии / С. Е. Золотухин, А. В. Нечепорчук, Н. Н. Шпаченко, Ю. Я. Крюк, С. В. Попов // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, Випуск 4 (44). – С. 13-19. *(Дисертант виконав імунологічні дослідження, провів аналіз отриманих результатів).*

РАЗДЕЛ 5. ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

В предыдущих разделах исследования было нами показано, что при изолированной и сочетанной ЧМТ развиваются изменения, характерные для тяжелого оксидативного стресса. Проявления оксидативного стресса в зависимости от индивидуальной реактивности крыс лежат в широком диапазоне значений. Однако, только механизмами этой реактивности устранить оксидативный стресс организму не удастся. Отягощает проявления оксидативного стресса эндотоксемия, вызванная восстановлением кровотока в ишемизированных конечностях и поступлением в кровоток токсических метаболитов. Токсины усиливают проявления системного воспалительного ответа, угнетая клеточный и гуморальный иммунитет.

Изменения, связанные с моделируемой патологией у крыс, часто имеют место в условиях производственной травмы у рабочих горно-рудной промышленности. ЧМТ и сдавление конечностей у шахтеров – патология, которая вызывает затруднения при оказании медицинской помощи на всех этапах медэвакуации, особенно на догоспитальном. На наш взгляд, воздействие фармакологических средств на звенья оксидативного стресса и иммунореактивность на начальном этапе изолированной и сочетанной ЧМТ окажется эффективным лечебным мероприятием в комплексной терапии пострадавших.

Целью исследования в этом разделе явилось изучение лечебной эффективности отечественного препарата «Корвитин» (кверцетин), обладающего антиоксидантными, органопротекторными и иммуномоделирующими свойствами при изолированной и сочетанной ЧМТ в эксперименте.

В работе использован кверцетин («Корвитин», ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина). Препарат вводили крысам с моделируемой ЧМТ в дозе, применяемой в реаниматологической практике для лечения больных с острым инфарктом миокарда и с коррекцией этой дозы для крыс – 200 мг/кг (в объеме 0,2-0,25 мл). Корвитин вводили через 30 мин. после нанесения ЧМТ и сдавления конечностей турникетом. 30 мин. – минимальное время оказания первой медицинской помощи пострадавшим шахтёрам.

Поставлено 3 основных серии экспериментов и одна контрольная. В первой основной серии изучали продолжительность жизни крыс и частотное распределение основных типов посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ после введения кверцетина. Во второй и третьей сериях определяли соответствующие показатели оксидативного стресса и иммунной системы. В контрольной серии изучали продолжительность жизни и частотное распределение типов посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ.

Влияние кверцетина на продолжительность жизни и индивидуальную реактивность организма при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме.

Продолжительность жизни и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной ЧМТ представлено в таблице 5.1, при сочетанной ЧМТ – в таблице 5.2 (контрольная серия). Как видно из данных этих таблиц, продолжительность жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ лежала в широком диапазоне значений. Максимальной она была при изолированной ЧМТ и возбудимом типе, минимальной – при сочетанной ЧМТ и тормозном типе.

В целом при изолированной ЧМТ крысы жили дольше, чем при сочетанной, в частности, при возбудимом типе они жили на 15,5 часа ($p < 0,05$), при промежуточном на 13,2 часа ($p < 0,05$) больше. При тормозном

типе имелась лишь тенденция к увеличению продолжительности жизни ($p > 0,05$).

Таблица 5.1

Продолжительность жизни ($M \pm m$) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной ЧМТ в контроле (%)*

| Наименование серии опыта | Типы посттравматической реакции | | |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|
| | I тип (возбудимый) | II тип (промежуточный) | III тип (тормозной) |
| Продолжительность жизни, час. | 53,9±4,8 | 33,7±3,9 | 18,6±2,8 |
| Частотное распределение, % (n) | 25 (n=8) | 31 (n=10) | 44 (n=14) |

Примечание: * - все данные по продолжительности жизни крыс с разными типами посттравматической реакции статистически различаются ($p < 0,05$).

Таблица 5.2

Продолжительность жизни ($M \pm m$) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при сочетанной ЧМТ в контроле (%)*

| Наименование серии опыта | Типы посттравматической реакции | | |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|
| | I тип (возбудимый) | II тип (промежуточный) | III тип (тормозной) |
| Продолжительность жизни, час. | 38,4±4,6 | 20,5±3,1* | 17,2±2,7* |
| Частотное распределение, % (n) | 9 (n=3) | 25 (n=8) | 66 (n=21) |

Примечание: * - данные по продолжительности жизни крыс по сравнению с I типом посттравматической реакции статистически различаются ($p < 0,05$).

Большая продолжительность жизни при изолированной ЧМТ, по сравнению с сочетанной ЧМТ, указывает на то, что турникетное сдавление задних лап крыс имеет важное патогенетическое значение для развития сочетанной ЧМТ. Отягощение ЧМТ турникетом также влияет на процентное распределение крыс по типам посттравматической реакции. В этом распределении при сочетанной ЧМТ уменьшается доля возбудимого (более

легкого по течению) и увеличивается доля тормозного (более тяжелого по течению) типов посттравматической реакции ($p < 0,05$).

Продолжительность жизни и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ после введения животным кверцетина представлены в таблицах 5.3-5.4.

Как видно из данных этих таблиц, введение кверцетина при изолированной и сочетанной ЧМТ увеличивало продолжительность жизни крыс и влияло на частотное распределение типа посттравматической реакции. Увеличение продолжительности жизни крыс при возбудимом, промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ представлено на рис. 5.1.

При изолированной ЧМТ и тормозном типе кверцетин увеличивал продолжительность жизни крыс на 7,3 часа ($p < 0,05$). При остальных типах сохранялась тенденция к увеличению продолжительности жизни крыс ($p < 0,05$). При сочетанной травме, наоборот, кверцетин увеличивал продолжительность жизни животных на 16,2 часа ($p < 0,05$) при возбудимом типе, на 8,2 часа ($p < 0,05$) при промежуточном типе и не изменял при тормозном типе.

Таблица 5.3

Продолжительность жизни ($M \pm m$) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при введении кверцетина в начальном периоде при изолированной ЧМТ (%)*

| Наименование серии опыта | Типы посттравматической реакции | | |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|
| | I тип (возбудимый) | II тип (промежуточный) | III тип (тормозной) |
| Продолжительность жизни, час. | 59,4±4,7 | 37,9±3,5 | 25,9±2,4 |
| Частотное распределение, % (n) | 41 (n=13) | 37 (n=12) | 22 (n=7) |

Примечание: * - все данные по продолжительности жизни крыс с разными типами посттравматической реакции статистически различаются ($p < 0,05$).

Таблица 5.4

Продолжительность жизни ($M \pm m$) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при введении кварцетина в начальном периоде сочетанной ЧМТ (%)*

| Наименование серии опыта | Типы посттравматической реакции | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|
| | I тип (возбудимый) | II тип (промежуточный) | III тип (тормозной) |
| Продолжительность жизни, час \pm sd | 54,6 \pm 4,7 | 29,3 \pm 3,0* | 19,5 \pm 2,9* |
| Частотное распределение, % (n) | 28 (n=9) | 28 (n=9) | 44 (n=14) |

Примечание: * - данные по продолжительности жизни крыс по сравнению с I типом посттравматической реакции статистически различаются ($p < 0,05$).

Полученные данные указывают на высокую лечебную эффективность кварцетина при ЧМТ, причем на эффективность с селективной избирательностью в отношении типов посттравматической реакции.

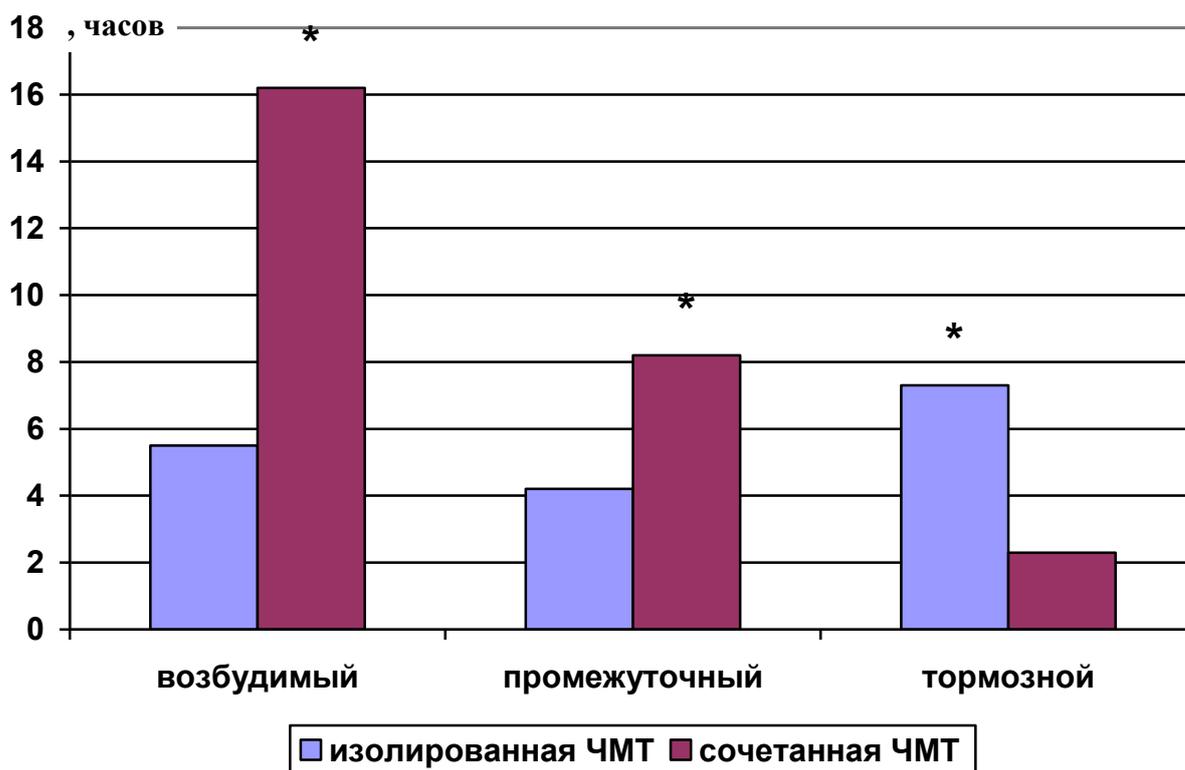


Рис. 5.1. Увеличение продолжительности жизни в часах при введении кварцетина у крыс с тремя типами посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ.

Примечание: * - достоверные различия в продолжительности жизни по сравнению с нелечеными животными.

Введение препарата при изолированной ЧМТ не изменяет частотное соотношение типов – возбудимый : промежуточный : тормозной = 3 : 3 : 4 (распределение как в контроле без лечения). При сочетанной ЧМТ кверцетин изменяет соотношение типов в сторону относительно благоприятного типа – возбудимого и уменьшает частоту относительно неблагоприятного – тормозного (соотношение упомянутых типов 1 : 3 : 7 изменяется на 4 : 4 : 2). Такое влияние кверцетина на характер посттравматической реакции крыс свидетельствует о том, что кверцетин способен не только увеличивать продолжительность жизни, но и изменять в благоприятном направлении реактивность крыс.

Таким образом, лечебная эффективность кверцетина подтверждается увеличением продолжительности жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ. В частности, при изолированной ЧМТ и тормозном типе, продолжительность жизни животных увеличивается на 7,3 часов ($p < 0,05$), при сочетанной травме и возбудимом типе на 16,2 часов ($p < 0,05$), а при этом виде травмы и промежуточном типе – на 8,2 часов ($p < 0,05$). Вместе с увеличением продолжительности жизни крыс внутри того или иного типа посттравматической реакции кверцетин при изолированной ЧМТ не изменяет частотное распределение типов этой реакции, а при сочетанной травме увеличивает частоту относительно благоприятного типа посттравматической реакции – возбудимого – на 19% ($p < 0,05$), и снижает частоту относительно неблагоприятного типа – тормозного – на 22% ($p < 0,05$).

Влияние кверцетина на показатели оксидативного стресса при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме.

Особенности развития оксидативного стресса при изолированной и сочетанной ЧМТ в зависимости от индивидуальной реактивности и эндотоксемии нами описаны в разделе 3.

Целью настоящего исследования явилось дальнейшее изучение лечебной эффективности кверцетина в отношении влияния препарата на

показатели оксидативного стресса и индивидуальной реактивности организма крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ.

Кверцетин (корвитин) вводили крысам внутривенно в дозе 200 мг/кг через 30 мин. после моделирования в соответствующей серии опытов изолированной или сочетанной ЧМТ. В сыворотке крови определяли 6 основных показателей оксидативного стресса и эндотоксемии: ДК, МДА, СОД, Кат, α -ТФ, МСМ. Кровь на исследование брали через 5 часов после моделирования ЧМТ.

Результаты исследования представлены в таблицах 10-11 приложения и на рис. 5.2-5.7.

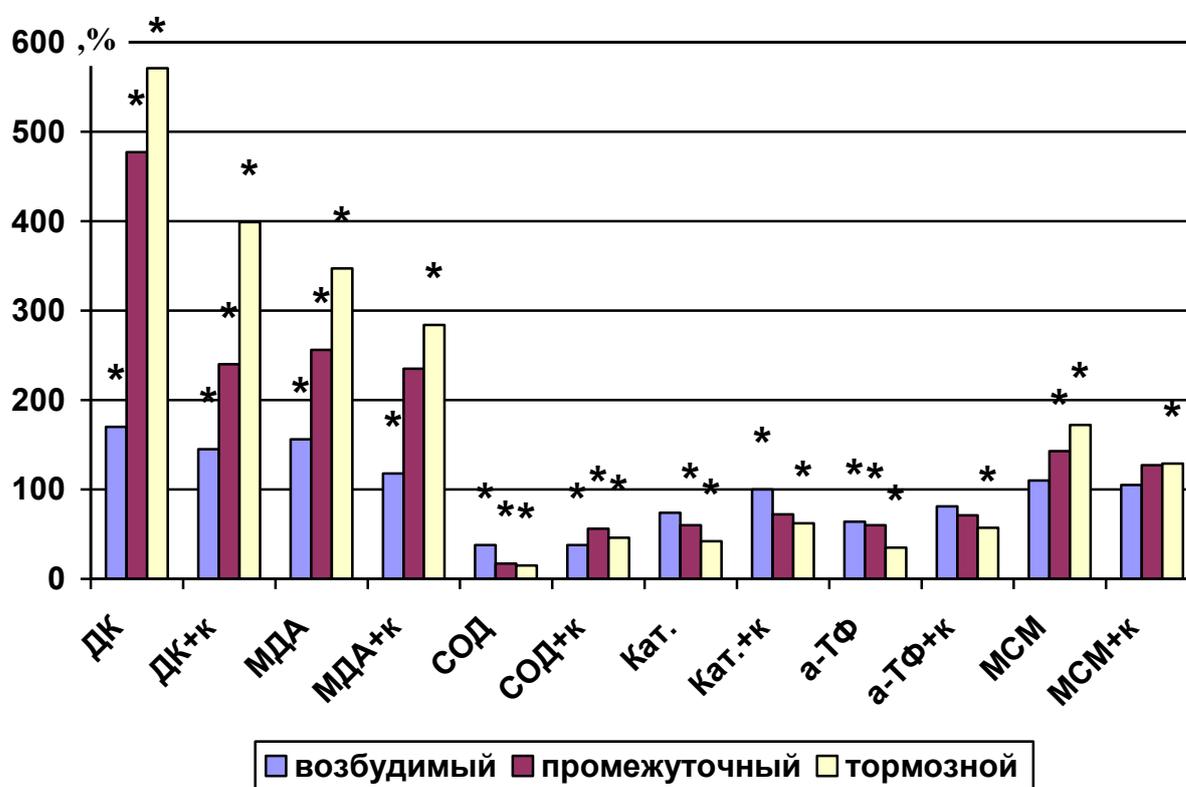


Рис. 5.2. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии у животных с тремя типами посттравматической реакции при изолированной черепно-мозговой травме без и после введения (+к) кверцетина (%).

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

При изолированной ЧМТ, как видно из рисунка 5.2, введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса у крыс всех трех типов посттравматической реакции.

Изменения этих показателей были равномерно выражены при возбудимом, промежуточном и тормозном типах. Они касались как показателей эндотоксемии, ПОЛ, так и АОЗ. В среднем кверцетин уменьшал, за исключением ДК, показатели эндотоксемии и ПОЛ на 20-60% и увеличивал на 20-25% показатели АОЗ ($p < 0,05$). Уровень ДК при промежуточном типе ЧМТ кверцетин снижал в 2,4 раза ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Полученные данные об изменении показателей эндотоксемии, ПОЛ и АОЗ свидетельствуют о выраженном лечебном и антиоксидантном действии кверцетина при возбудимом, промежуточном и тормозном типах ЧМТ.

Показатели оксидативного стресса у крыс с сочетанной ЧМТ, которым вводили кверцетин, представлены в таблице 11 приложения и на рис. 5.3-5.5.

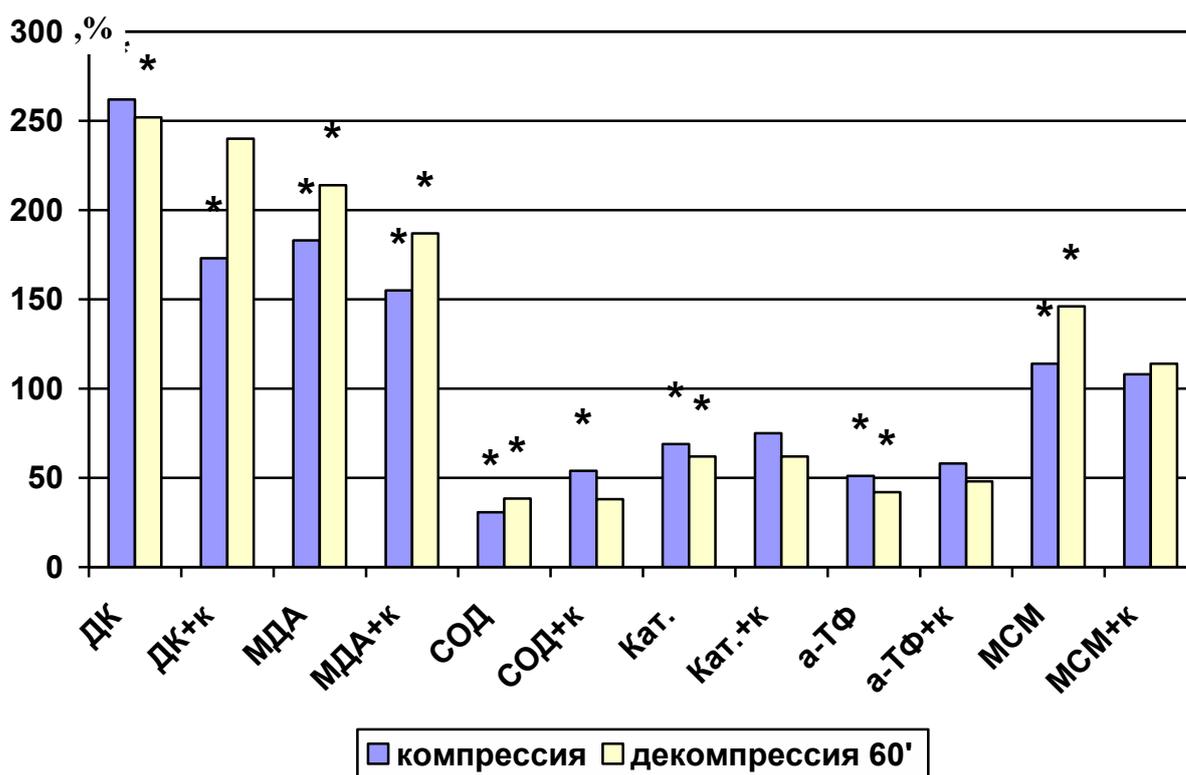


Рис. 5.3. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии без и после введения (+к) кверцетина у животных с возбудимым типом сочетанной черепно-мозговой травмы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

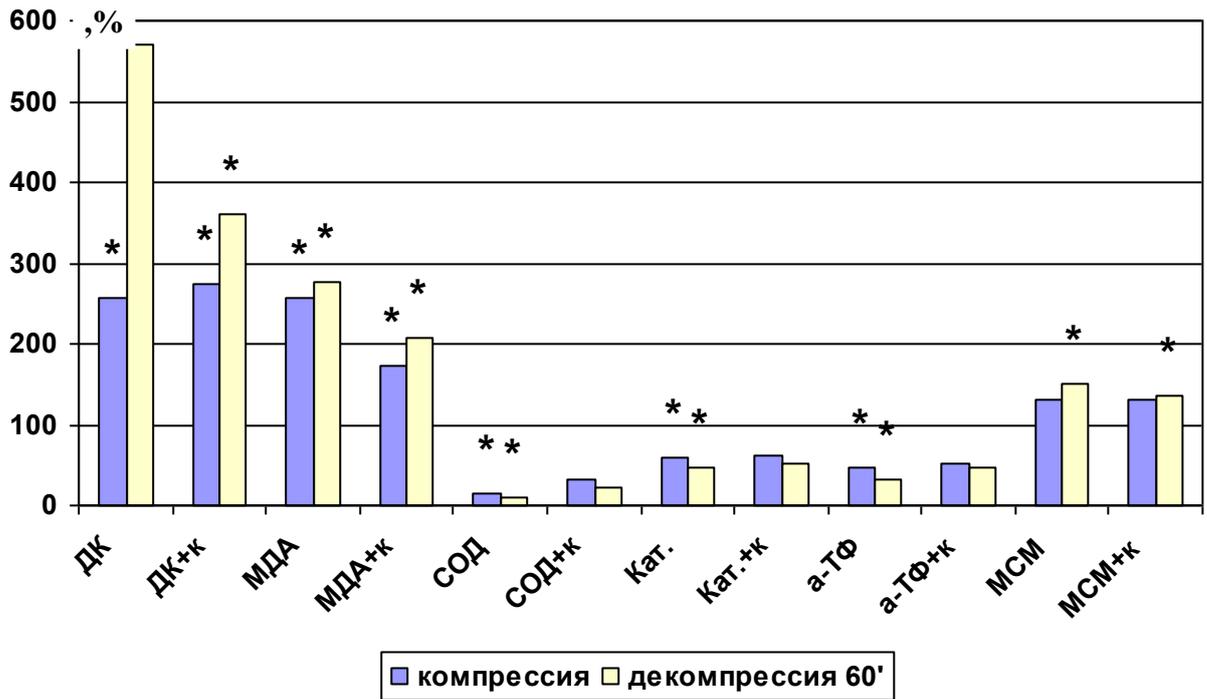


Рис. 5.4. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии без и после введения (+к) кверцетина у животных с промежуточным типом сочетанной черепно-мозговой травмы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

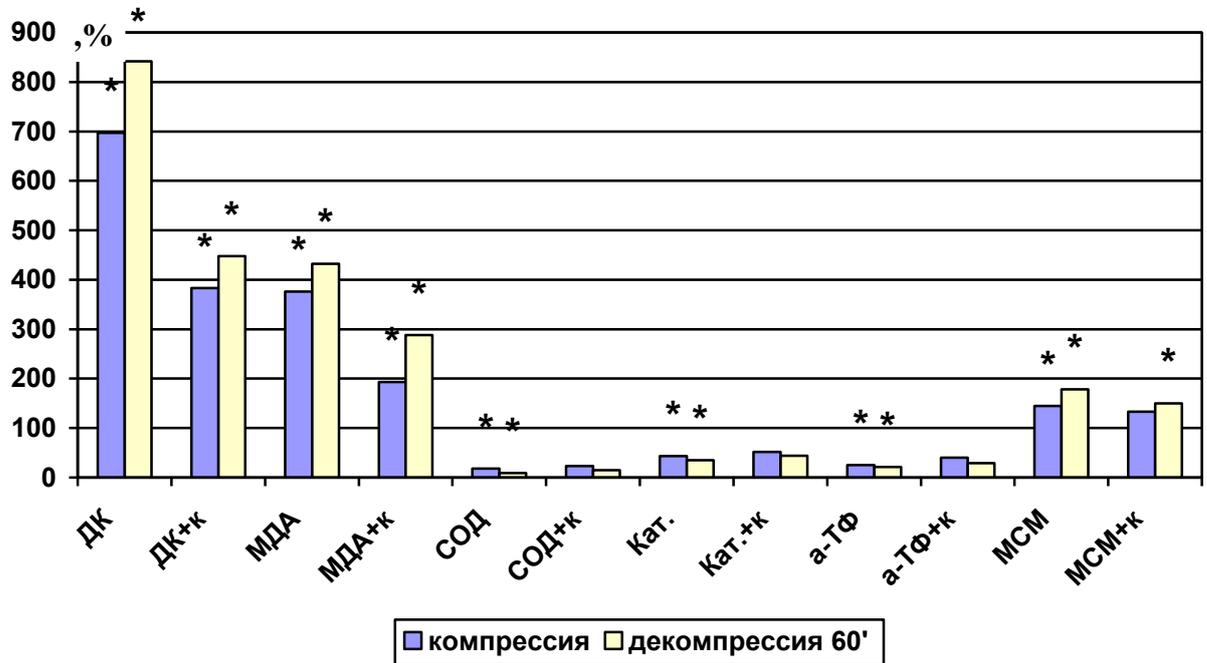


Рис. 5.5. Изменение показателей оксидативного стресса и эндотоксемии без и после введения (+к) кверцетина у животных с тормозным типом сочетанной черепно-мозговой травмы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

Примечание: * – достоверность по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, кверцетин при сочетанной ЧМТ проявлял свою активность в отношении всех типов посттравматической реакции при сочетанной ЧМТ как в компрессионном, так и в декомпрессионном периодах турникета. При возбудимом типе кверцетин (по сравнению с животными без лечения) уменьшал показатели ПОЛ на 27-89% ($p < 0,05$). При промежуточном типе эти показатели уменьшались в большей мере – от 68% до 2,5 раз как в компрессионном, так и в декомпрессионном периодах турникета ($p < 0,05$). При тормозном типе кверцетин снижал показатели ПОЛ в еще большей степени – от 44% до 3,9 раза. Уровень МСМ кверцетин снижал лишь у животных с промежуточным и тормозным типом посттравматической реакции в декомпрессионном периоде турникета на 15-28% ($p < 0,05$). Активность ферментов АОЗ кверцетин изменял у крыс с тремя типами посттравматической реакции примерно одинаково и очень незначительно. Имела место незначительная тенденция к увеличению α -ТФ ($p < 0,05$). Изменения в показателях оксидативного стресса, как видно из представленных данных, касались, в основном, показателей ПОЛ, а не повышения потенциала систем АОЗ. Такое влияние кверцетина на ПОЛ характеризует препарат с позиции умеющего эффективно подавлять образование свободных радикалов при ЧМТ. Снижение показателей ПОЛ в декомпрессионном периоде турникета у крыс с сочетанной ЧМТ свидетельствует о том, что кверцетин способен также блокировать эффекты токсинов эндогенного происхождения, образуемые при сдавлении задних конечностей.

Таким образом, в механизме лечебного действия кверцетина при сочетанной ЧМТ и турникетном сдавлении задних лап крыс лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на «тушение» свободно-радикального окисления и блокирование эффектов эндотоксемии, вызванной гипоксией тканей и декомпрессией задних конечностей животных.

Влияние кверцетина на показатели иммунной системы при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме.

Особенности нарушений в деятельности иммунной системы при изолированной и сочетанной ЧМТ в зависимости от индивидуальной реактивности и эндотоксемии нами были описаны в разделе 4.

Целью настоящего фрагмента исследования явилось дальнейшее изучение лечебной эффективности кверцетина в отношении влияния препарата на показатели клеточного и гуморального иммунитета при моделируемой черепно-мозговой травме.

Кверцетин (корвитин), как и в предыдущих сериях, вводили внутривенно в дозе 200 мг/кг через 30 мин. после моделирования в соответствующих сериях опыта изолированной или сочетанной ЧМТ. В крови крыс определяли общее число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, ФИ, ФЧ (нейтрофилов и моноцитов), а также концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) основных классов.

Полученные результаты исследования представлены на рис. 5.6 и в таблицах 4-7 приложения.

При изолированной ЧМТ (рис. 5.6, таб. 4 приложения) и возбудимом типе посттравматической реакции введение кверцетина приводило к уменьшению лейкоцитоза, по сравнению с группой нелеченных животных (контроль) на 23% ($p < 0,05$), нормализации лейкоцитарной формулы крови с тенденцией к увеличению числа лимфоцитов и моноцитов, а также к увеличению поглотительной способности фагоцитов на 48% ($p < 0,05$).

У крыс с изолированной ЧМТ и промежуточным типом посттравматической реакции также снижалось общее число лейкоцитов на 89% ($p < 0,05$), нормализовывалась лейкоцитарная формула крови, увеличивалась в два раза фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов ($p < 0,05$).

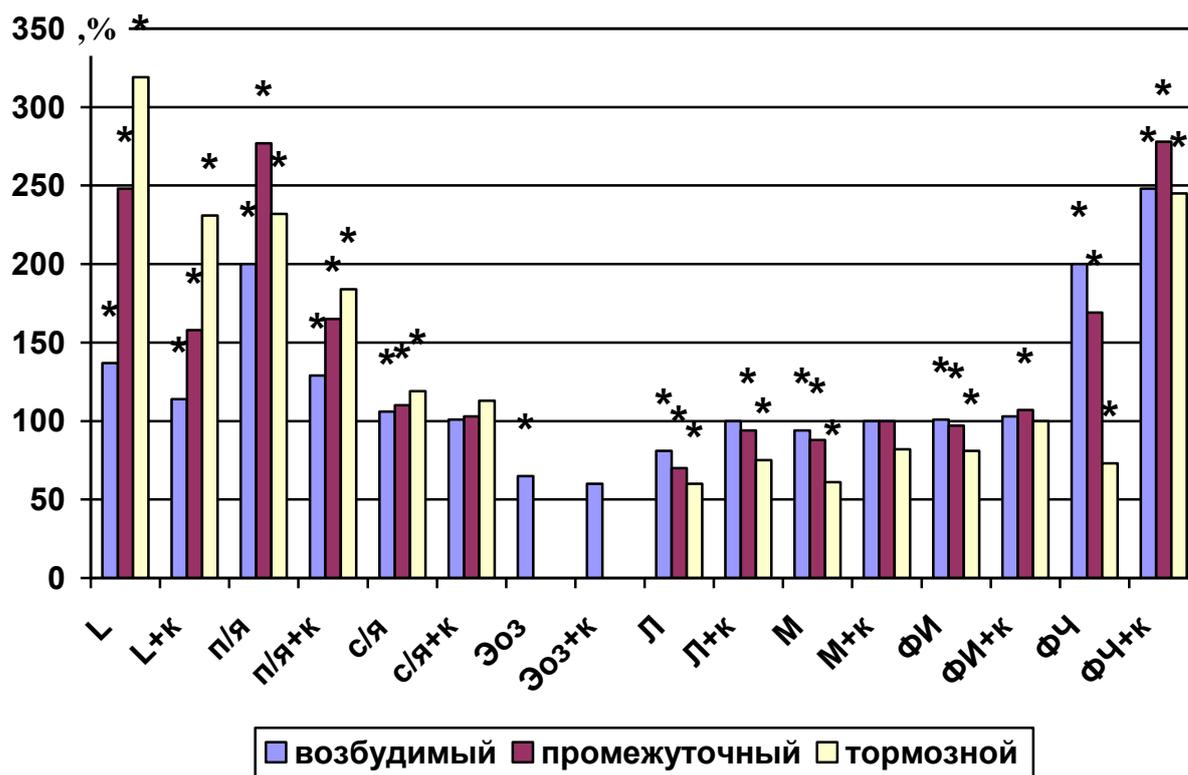


Рис. 5.6. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы при введении (+к) кверцетина по сравнению с контролем при изолированной черепно-мозговой травме у животных с тремя типами посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных. * - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

У крыс с тормозным типом посттравматической реакции после введения кверцетина происходили аналогичные изменения в клеточном составе и фагоцитарной функции иммунных клеток крови как и при промежуточном типе посттравматической реакции.

Полученные результаты влияния кверцетина на показатели клеточного иммунитета свидетельствуют о том, что препарат обладает иммуномодулирующим действием. Особенно следует отметить его прямое влияние на поглотительную способность нейтрофилов и моноцитов, заключающееся в активации этой функции клеток.

Изменение показателей гуморального звена иммунной системы у крыс с изолированной ЧМТ после введения кверцетина на рис. 5.7 и таб. 5 приложения.

Как видно из представленных данных, введение кверцетина снижало уровень гиперцитокинемии и не изменяло концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс с возбудимым, промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции. Обращало на себя внимание то, что кверцетин более сильно воздействовал на показатели гиперцитокинемии у крыс с промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции.

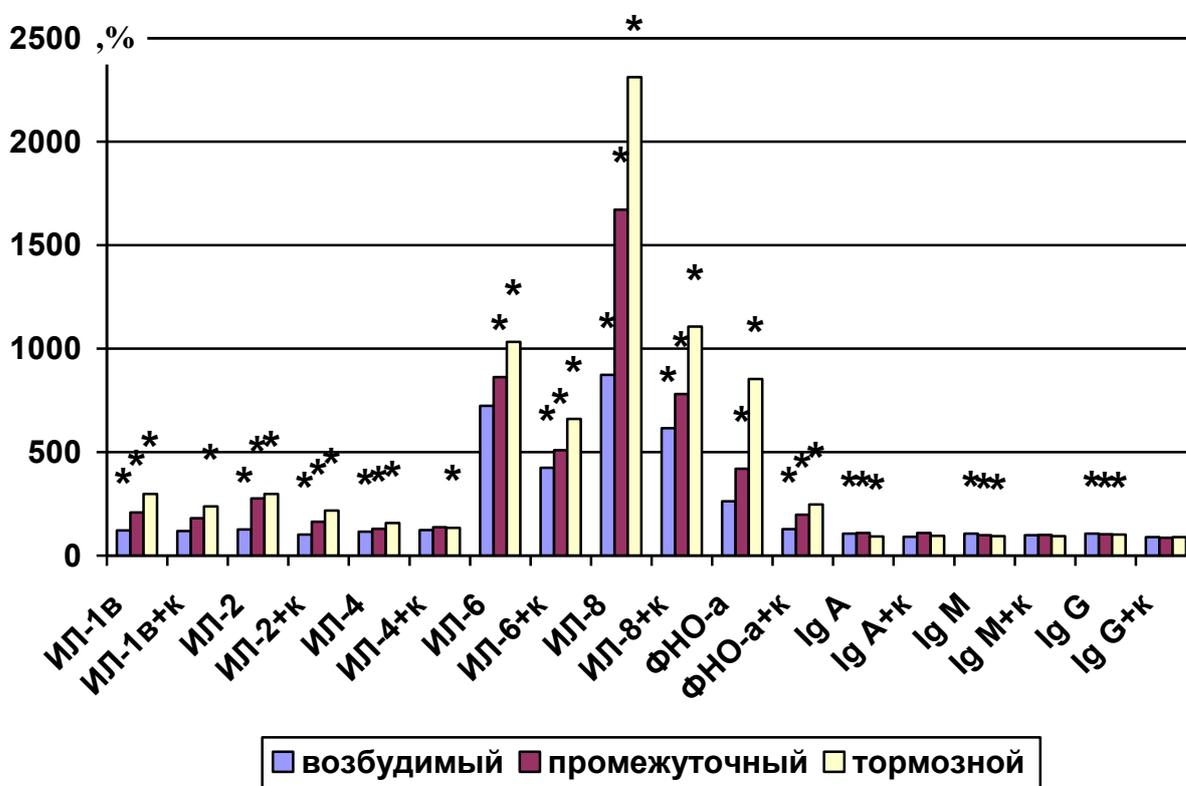


Рис. 5.7. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы при введении кверцетина по сравнению с контролем при изолированной черепно-мозговой травме у животных с тремя типами посттравматической реакции (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

* - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

Препарат влиял в наибольшей степени также на провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Уровень этих цитокинов снижался в 3-12 раз ($p < 0,05$).

Полученные результаты действия кверцетина на показатели гиперцитокинемии свидетельствуют о положительном прямом влиянии препарата на цитокинпродуцирующие иммунные клетки. Вместе с тем, кверцетин не изменял концентрацию иммуноглобулинов основных типов. Это указывает на то, что в его механизме действия нет влияния на В-лимфоциты или на плазмоциты клетки.

При сочетанной ЧМТ введение крысам кверцетина показало, что препарат, как и при изолированной ЧМТ, положительно влиял на все изученные иммунные показатели (рис. 5.8-5.13, таб. 6-7 приложения). В частности, остановимся более подробно на действии кверцетина в отношении показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

На рис. 5.8-5.10 видно, что у крыс с возбудимым, промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции, в компрессионном периоде турникета, кверцетин уменьшал лейкоцитоз, восстанавливал лейкоцитарную формулу крови, активировал поглотительную функцию фагоцитов крови. В наибольшей степени до уровня нормы восстанавливались, под влиянием препарата, лишь иммунные показатели возбудимого типа посттравматической реакции. Однако кверцетин в таком же направлении влиял и на показатели иммунной системы крыс промежуточного и тормозного типов. Разница заключалась в первично более тяжелых нарушениях иммунной системы у крыс с промежуточным и тормозным типами. Нарушения в деятельности иммунной системы у крыс с этими типами уменьшались, но не происходило их восстановления, как у крыс с возбудимым типом.

В частности, показатели лейкоцитоза у крыс с тремя типами посттравматической реакции в компрессионном периоде турникета в среднем уменьшались на 51-88% ($p < 0,05$), в лейкоцитарной формуле

увеличивалась доля моноцитов на 26-64% ($p<0,05$), а также увеличивалось ФЧ на 62-79% ($p<0,05$).

Изменения показателей клеточного звена иммунной системы у крыс с тремя типами посттравматической реакции в декомпрессионном периоде турникета отражали однонаправленные реакции, связанные с уменьшением лейкоцитоза, с уменьшением сдвига нейтрофилов влево и повышения числа лимфо- и моноцитов крови, а также с увеличением поглотительной способности фагоцитов ($p<0,05$)

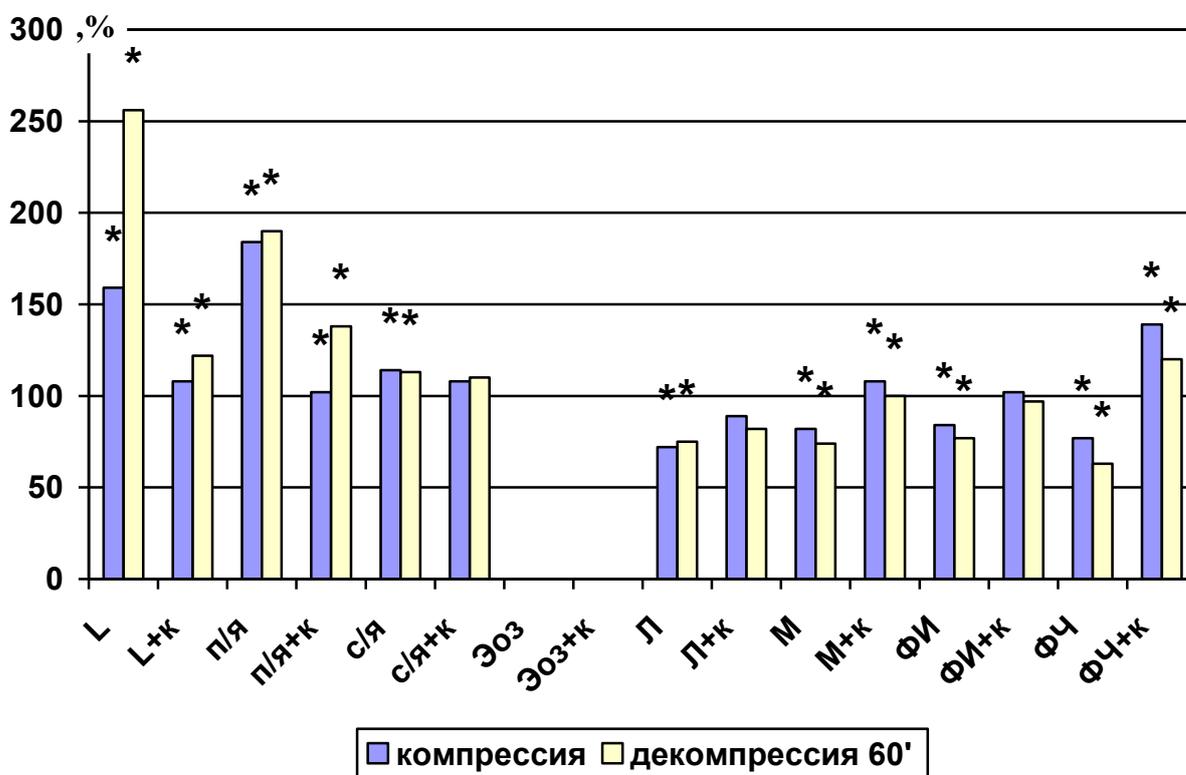


Рис. 5.8. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с черепно-мозговой травмой при возбудимом типе посттравматической реакции в контроле и при введении (+к) кверцетина (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных. * - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p<0,05$).

В большей степени иммунокорригирующая активность кверцетина проявлялась на возбудимом типе посттравматической реакции. В меньшей степени, соответственно, на промежуточном и тормозном типах

посттравматической реакции. В частности уровень лейкоцитоза при возбудимом типе уменьшался в 2,34 раза ($p < 0,05$), в 2,04 раза ($p < 0,05$) – при промежуточном и на 66% ($p < 0,05$) – при тормозном типе посттравматической реакции.

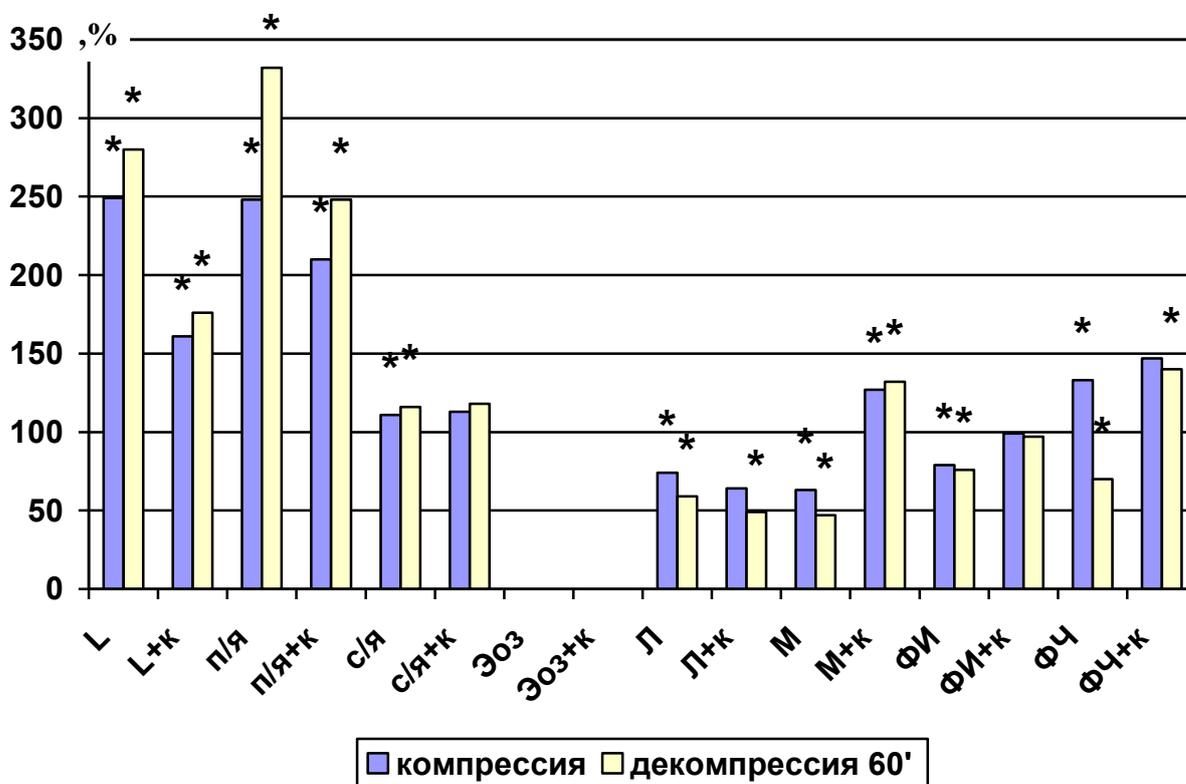


Рис. 5.9. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с черепно-мозговой травмой при промежуточном типе посттравматической реакции в контроле и при введении (+к) кверцетина (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных. * - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

Полученные данные показывают, что кверцетин способен осуществлять иммунокоррекцию и в условиях эндотоксемии, хотя и в меньшей степени, чем вне этого действия.

Изменения в показателях гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета сочетанной ЧМТ после введения кверцетина показано на рис. 5.11-5.13 и таблице 7 приложения.

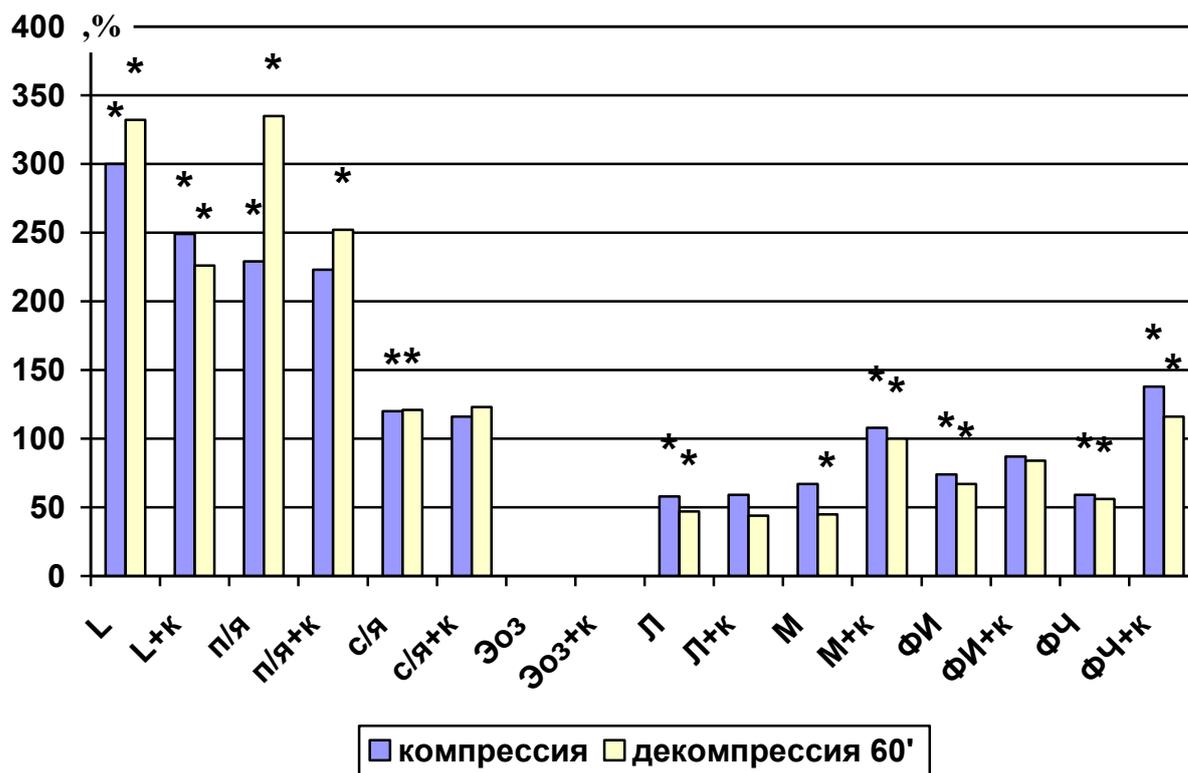


Рис. 5.10. Изменение показателей клеточного звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с черепно-мозговой травмой при тормозном типе посттравматической реакции в контроле и при введении (+к) кверцетина (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

* - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

Как видно из представленных данных, кверцетин в компрессионном периоде эффективно снижал уровень гиперцитокинемии у крыс с тремя типами посттравматической реакции. Препарат не влиял на показатели иммуноглобулинов крови у этих животных. Обращает на себя внимание, что у животных с тремя типами посттравматической реакции показатели гиперцитокинемии снижались примерно на одинаковый уровень. Исключение составляет величина снижения ИЛ-8. У крыс с возбудимым типом она снижалась в 3 раза ($p < 0,05$), у крыс с промежуточным типом – в 11 раз ($p < 0,05$), а у крыс с тормозным типом – в 9 раз ($p < 0,05$).

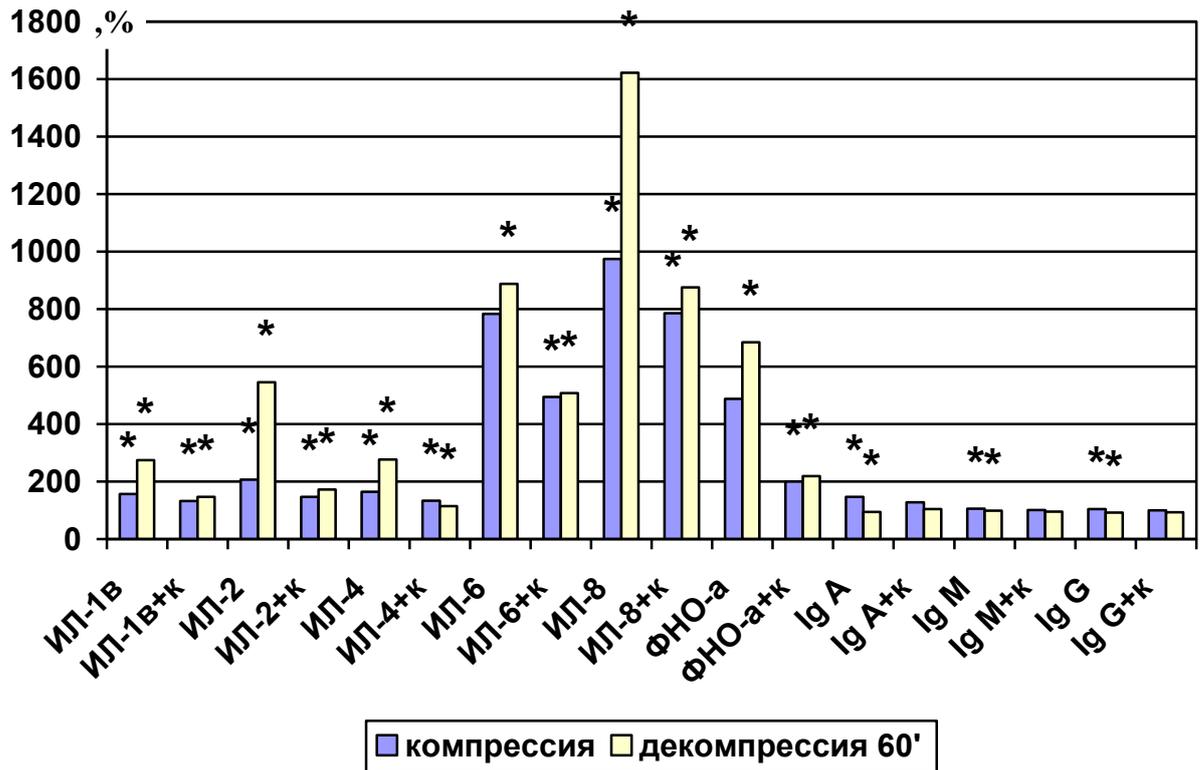


Рис. 5.11. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с черепно-мозговой травмой при возбудимом типе посттравматической реакции в контроле и при введении (+к) кверцетина (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных.

* - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

Такие изменения в динамике ИЛ-8 указывают на прямую блокаду синтеза и секреции этого цитокина кверцетином.

В декомпрессионном периоде турникета сочетанной ЧМТ у крыс с тремя типами посттравматической реакции кверцетин эффективно снижал показатели гиперцитокинемии у животных с возбудимым промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции. Как видно из рисунков, кверцетин снижал в большей мере показатели провоспалительных цитокинов у крыс с промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции.

Уровень ИЛ-6, в частности, у крыс с тормозным типом посттравматической реакции снижался в 20 раз ($p < 0,05$), уровень ИЛ-8

снижался у крыс с промежуточным типом в 21 раз ($p < 0,05$), у крыс с тормозным типом – в 24 раза ($p < 0,05$).

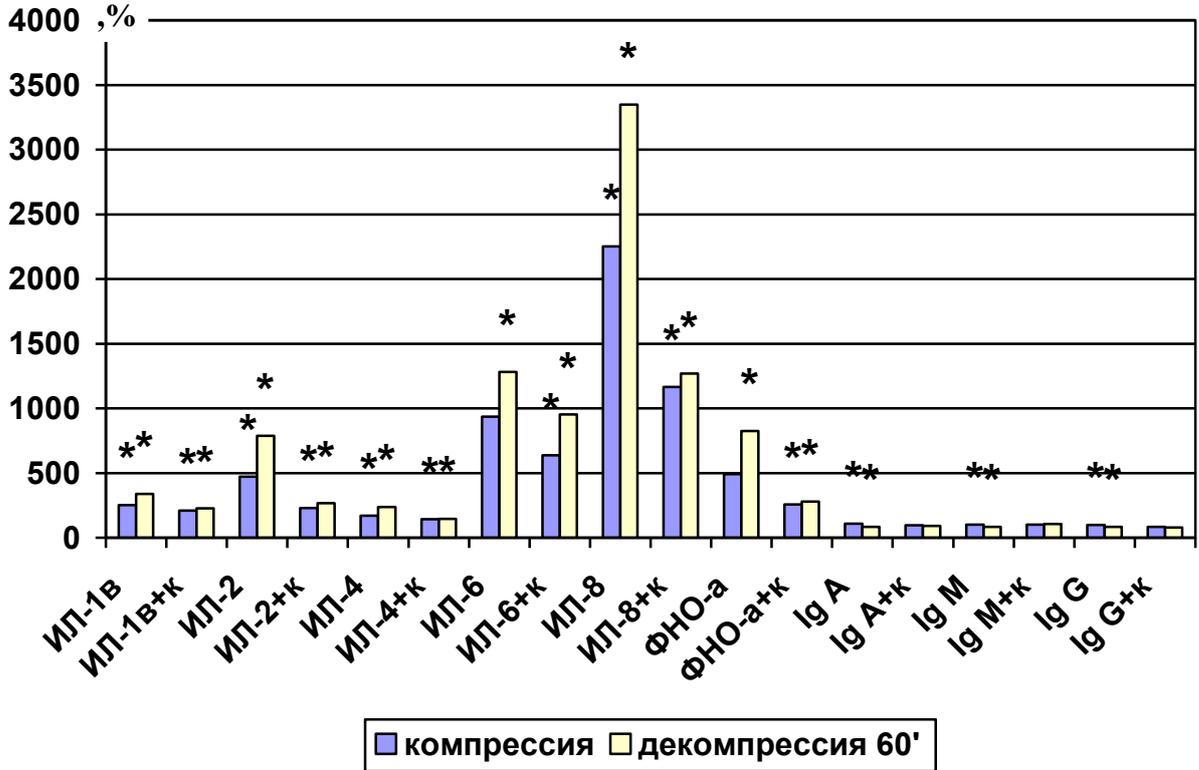


Рис. 5.12. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с черепно-мозговой травмой при промежуточном типе посттравматической реакции в контроле и при введении (+к) кверцетина (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных. * - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

В противоположность провоспалительным цитокинам, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4, снижался у крыс с возбудимым типом в 2,6 раза ($p < 0,05$), а у крыс с промежуточным и тормозным типами на 28% и 69% ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G у крыс с тремя типами посттравматической реакции достоверно не изменялась.

Только у крыс с тормозным типом посттравматической реакции имело место повышение концентрации Ig M на 27% ($p < 0,05$).

Полученные данные об изменении активности гуморального звена иммунной системы при сочетанной ЧМТ в декомпрессионном периоде турникета свидетельствуют о выраженном лечебном действии кверцетина. Препарат имеет сложный механизм действия.

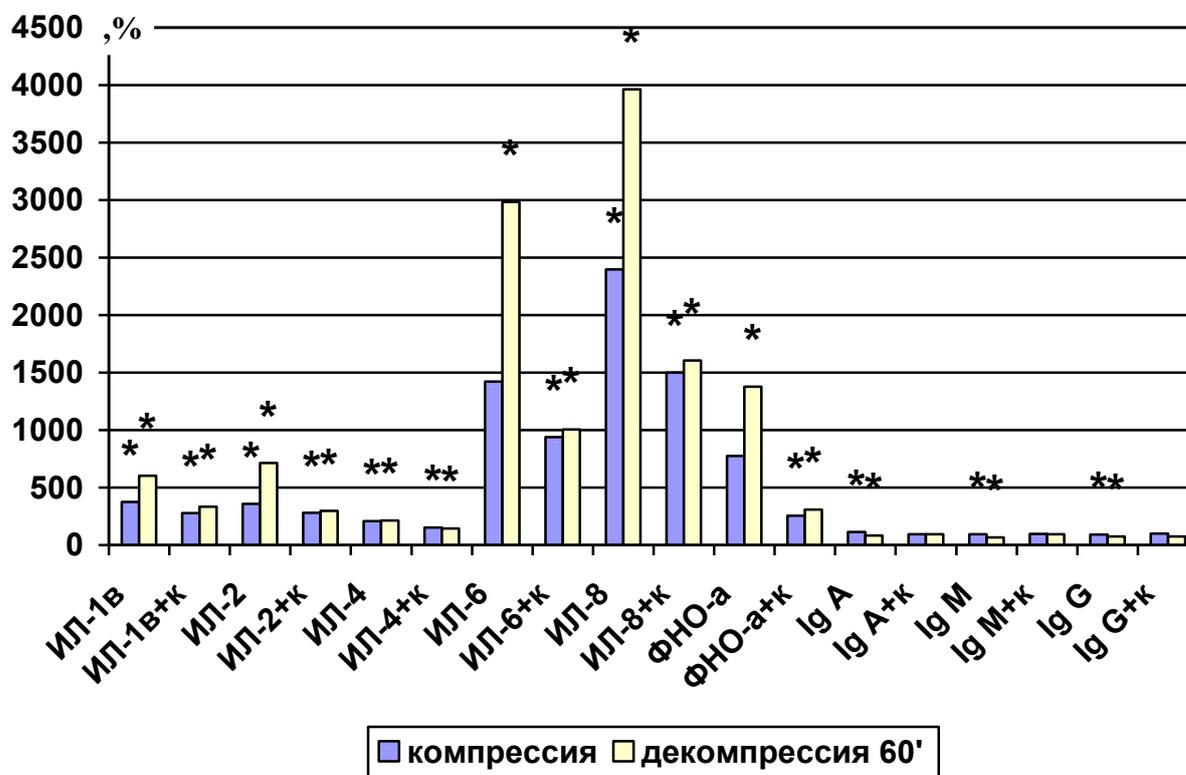


Рис. 5.13. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета у крыс с черепно-мозговой травмой при тормозном типе посттравматической реакции в контроле и при введении (+к) кверцетина (%).

Примечание: за 100% приняты показатели интактных животных. * - достоверность по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

Он, во-первых, угнетает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, во-вторых, препятствует проявлению действия токсических полипептидов ишемизированных мышц. Поиск точки приложения кверцетина в таком блокировании эндотоксемии должен составить специальную задачу исследования в будущем. В настоящем исследовании мы только зафиксировали существенный момент в механизме лечебного действия кверцетина при сочетанной травме, который заключается в блокаде

действия токсических метаболитов. Из результатов исследования вытекает и то, что иммуномодуляция кверцетина не связана с процессом выработки иммуноглобулинов основных типов, во всяком случае она не связана со стимуляцией их выработки на начальном этапе посттравматической реакции.

Таким образом, кверцетин в дозе 200 мг/кг при изолированной и сочетанной травме обладает выраженной лечебной эффективностью, которая заключается в увеличении продолжительности жизни крыс. При изолированной ЧМТ и тормозном типе посттравматической реакции увеличение продолжительности жизни, по сравнению с контрольной серией животных, составляло 7,3 часа ($p < 0,05$). При сочетанной травме увеличение продолжительности жизни было у крыс с возбудимым типом и промежуточным, превышая продолжительность жизни контрольных крыс на 16,2 и 8,2 часа соответственно ($p < 0,05$). Вместе с увеличением продолжительности жизни крыс, эффективность кверцетина проявлялась в изменении частоты распределения типов посттравматической реакции. Эта частота изменялась только при сочетанной ЧМТ в сторону преобладания развития относительно благоприятного типа посттравматической реакции – возбудимого – на 19% ($p < 0,05$) и в снижении частоты развития относительно неблагоприятного типа посттравматической реакции – тормозного – на 22% ($p < 0,05$).

Установлено, что в механизме лечебного действия препарат обладает ярко выраженным антистрессовым и иммуномодулирующим действием. В механизме лечебного действия кверцетина при сочетанной ЧМТ и турникетном сдавлении задних лап крыс лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на «тушение» свободно-радикального окисления и блокирование эффектов эндотоксемии, вызванной гипоксией тканей и декомпрессией задних конечностей животных.

Иммуномодулирующее действие кверцетина проявлялось как в отношении клеточного, так и в отношении гуморального звеньев иммунной системы. При изолированной ЧМТ и возбудимом типе посттравматической

реакции препарат восстанавливал уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови. При других типах посттравматической реакции, в том числе и при сочетанной ЧМТ, препарат уменьшал лейкоцитоз и существенно снижал сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево. Выявлено также, что кверцетин положительно влиял на фагоцитоз нейтрофилов и моноцитов. Во всех случаях изолированной и сочетанной ЧМТ препарат увеличивал поглотительную функцию нейтрофилов и моноцитов от 50% до 2-х кратной ($p < 0,05$).

Влияние кверцетина на показатели гуморального иммунитета приводило к существенному снижению уровня гиперцитокинемии как при изолированной, так и при сочетанной ЧМТ. Препарат в большей степени воздействовал на уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Уровень этих цитокинов при изолированной и сочетанной ЧМТ снижался в 3-12 раз ($p < 0,05$). В меньшей степени изменялась концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4. На показатели иммуноглобулинов существенного воздействия кверцетин не оказывал. Помимо угнетающего синтеза и (или) секрецию провоспалительных цитокинов установлено блокирующее действие кверцетина в отношении эндотоксинов, образующихся в ишемизированных мышцах сдавливаемых турникетом конечностей.

Полученные данные служат основанием для апробации кверцетина в условиях оказания медицинской помощи горнякам с сочетанной ЧМТ на догоспитальном этапе медицинской эвакуации.

По материалам раздела 5 опубликованы следующие работы:

1. *Нечепорчук А. В.* Эффективность кверцетина при черепно-мозговой травме по данным изменений показателей оксидативного стресса / *А. В. Нечепорчук* // Питання клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – Випуск 17, Том 4. – С. 125-132.

2. *Нечепорчук А. В.* Эффективность применения кверцетина при черепно-мозговой травме в эксперименте / *А. В. Нечепорчук* // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Том 8, № 1. – С. 31-36.
3. *Золотухин С. Е.* Лечебная эффективность кверцетина при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме в эксперименте / *С. Е. Золотухин, А. В. Нечепорчук, Н. Н. Шпаченко, Ю. Я. Крюк* // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, Випуск 4 (44). – С. 111-114. (*Дисертант виконав біохімічні дослідження, аналіз впливу препарату*).

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее частой травмой в условиях шахтного производства является ЧМТ [30, 33, 191]. Она всегда сопровождается потерей сознания, вынужденным обездвиживанием, а при обрушении породы в это время приводит еще и к сдавлению тела или его частей, что способствует в дальнейшем развитию либо синдрома позиционного сдавления, либо синдрома длительного сдавления (раздавливания, СДР) мягких тканей [45, 188]. При обрушении породы даже кратковременное нарушение сознания препятствует устранению сдавления тканей и оказанию самопомощи пострадавшим. Развившийся СДР утяжеляет любую сопутствующую патологию, и в том числе ЧМТ, увеличивает летальность и частоту осложнений травмы во всех периодах травматической болезни [45, 158].

Поскольку на современном этапе развития медицины оксидативному стрессу отводится важная роль в патогенезе ЧМТ [12, 44, 114], а сведения о слабых патогенетических звеньях перекисного окисления липидов (ПОЛ), проницаемости клеточных мембран, антиоксидантной защиты (АОЗ) и других важных нарушений клеточного обмена помогают в поиске необходимых лекарственных средств и в оценке их вклада в целостную стратегию выздоровления пострадавших, нами проведено изучение этой патологии. В выделенной проблеме мы более подробно исследовали механизмы индивидуальной реактивности организма на сложную шахтную травму, включающую отягощение ее токсемией, обусловленной освобождением конечностей от завалов угольной породой, а также поиску средств, адекватно ослабляющих негативные влияния токсемии и ее последствий.

Целью настоящего исследования явилось определение патогенетической значимости расстройств оксидантно-антиоксидантных

отношений при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне травматического токсикоза в зависимости от индивидуальной реактивности организма и оценка эффективности его фармакологической коррекции кверцетином.

В работе использованы физиологические (оценка электропроводности тканей), патофизиологические (моделирование черепно-мозговой травмы и турникетной токсемии), биохимические (определение в сыворотке крови показателей ПОЛ - ДК, МДА, антиоксидантной системы - α -ТФ, СОД, КАТ, эндогенной интоксикации - МСМ), иммунологические (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, концентрация иммуноглобулинов основных классов - А, G, М), иммуноферментные (определение в крови концентрации ИЛ-1, -2, -4, -6, -8, ФНО- α), статистические.

На первом этапе исследования для выявления особенностей нарушения ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии у животных с тремя типами посттравматической реакции при ЧМТ проведены следующие эксперименты.

У животных 3-х основных серий опыта определяли 6 биохимических показателей. В первой серии экспериментов использованы крысы, у которых моделировали типы посттравматической реакции, возникавшие при изолированной ЧМТ. Во второй серии определяли эти показатели в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. В третьей серии – при сочетанной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Забор крови на исследование осуществляли через 4 часа после моделирования травмы, а в опытах, в которых изучали роль эндотоксемии – через 30 и 60 минут после декомпрессии.

При изолированной ЧМТ установлено, что в наибольшей степени отклонения показателей оксидативного стресса и эндотоксемии от уровня показателей контроля (интактных крыс) имели место при тормозном типе посттравматической реакции. Наименьшие отклонения регистрировались при возбудимом типе. Среднего отклонения от показателей контроля достигали

значения исследованных параметров при промежуточном типе посттравматической реакции. Так, при тормозном типе ЧМТ ДК превышали показатели контроля в 5,7 раза, при промежуточном типе – в 4,7, а при возбудимом – в 1,7 раза ($p < 0,05$). Параллельно уровню ДК изменялись показатели МДА, превышая значения контроля соответственно в 3,5, в 2,6 и в 1,6 раза ($p < 0,05$). Параметры АОС, наоборот, снижались. В наибольшей степени это снижение было представлено при тормозном типе посттравматической реакции, затем при промежуточном и возбудимом ($p < 0,05$). Из самих показателей АОЗ больше всего снижалась активность СОД, затем уровень α -ТФ и в меньшей мере активность каталазы. Величина МСМ при тормозном типе достигала наивысшей отметки роста в 1,7 раза. При промежуточном типе уровень МСМ превышал контроль на 43% ($p < 0,05$). При возбудимом типе этот уровень не изменялся.

Представленные данные свидетельствовали о глубоких нарушениях обмена веществ в организме при ЧМТ и в полной мере характеризовались термином «оксидативный стресс» с активацией процессов ПОЛ и снижения уровня антиоксидантной защиты. Более выраженные изменения показателей оксидативного стресса приходились на тормозной тип посттравматической реакции, затем на промежуточный и, наконец, наименьшие – на возбудимый. С учетом данных о продолжительности жизни крыс, представленных в разделе 2, следует, что глубина оксидативного стресса при ЧМТ сокращает продолжительность жизни крыс. Показатели оксидативного стресса и эндотоксемии при ЧМТ могут быть использованы для оценки тяжести состояния животных. При этом сами звенья оксидативного стресса и эндотоксемии могут и должны быть использованы в качестве важнейших мишеней фармакотерапии ЧМТ. С таким заключением согласуются результаты успешной фармакотерапии пострадавших с ЧМТ [16, 27, 31, 32, 57].

Показатели ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии у крыс в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета изменялись менее показательно, чем

при изолированной ЧМТ. Изменения указанных показателей, в основном, касались декомпрессионного периода. При компрессии и ранней декомпрессии можно было лишь отметить незначительную тенденцию к увеличению показателей ПОЛ и эндотоксемии, а также некоторому снижению активности СОД. Однако через 1 час после декомпрессии показатели ДК увеличивались на 43% ($p<0,05$), МДА – на 32% ($p<0,05$), а МСМ – на 35% ($p<0,05$).

Указанные изменения показателей ПОЛ свидетельствовали о том, что нарушения при турникете развивались лишь в декомпрессионном периоде, вызывая активацию процессов ПОЛ. Однако эти изменения компенсировались системой АОЗ.

Далее мы исследовали показатели оксидативного стресса и эндотоксемии при сочетанной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета.

При возбудимом типе в компрессионном периоде показатели ПОЛ – ДК и МДА по сравнению с данными контроля повышались соответственно в 2,6 раза и на 83% ($p<0,05$). Уровень МСМ также повышался на 14% ($p<0,05$). При декомпрессии эти показатели оставались на таком же уровне с недостоверной тенденцией к снижению на 30-й минуте декомпрессии и повторного повышения до уровня компрессии в позднем декомпрессионном периоде на 60-й минуте. Показатели АОЗ были снижены в 2-3 раза в компрессионном и декомпрессионном периодах ($p<0,05$). В раннем декомпрессионном периоде посттравматической реакции при возбудимом типе сочетанной ЧМТ имелась достоверная тенденция увеличения активности СОД и уровня α -ТФ ($p<0,05$). В позднем декомпрессионном периоде наблюдалось повторное снижение всех показателей АОЗ.

При промежуточном типе посттравматической реакции, развивавшемся при сочетанной ЧМТ, все показатели ПОЛ и АОЗ изменялись более рельефно как в компрессионном, так и в декомпрессионном периодах турникета, чем

при возбудимом типе. Колебания этих показателей примерно в 2 раза были более выраженными при промежуточном типе посттравматической реакции.

При тормозном типе посттравматической реакции (рис. 3.5) изменения в выраженности показателей ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии были еще контрастнее. Величина ДК и МДА в компрессионном периоде превышала уровень контроля в 6,9 раза ($p < 0,05$) и 2,8 раза ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация МСМ на 45% превышала контроль ($p < 0,05$). После недостоверной тенденции к снижению в раннем декомпрессионном периоде турникета эти показатели снова повышались в позднем периоде турникета ($p < 0,05$). Активность показателей АОЗ оставалась сниженной в 2-4 раза ($p < 0,05$). В позднем декомпрессионном периоде турникета показатели АОЗ были ниже, чем в периоде компрессии (кроме α -ТФ) ($p < 0,05$).

При сравнении показателей ПОЛ, АОЗ и эндотоксемии при сочетанной травме с аналогичными показателями изолированной ЧМТ внутри каждого одного типа посттравматической реакции видно, что эти показатели имеют более глубокие отклонения от данных контроля, т.е. сочетанная травма характеризуется более выраженными оксидативными нарушениями. Из полученных данных видно, что выраженность показателей оксидативного стресса при сочетанной ЧМТ по абсолютной величине превышала суммарную величину показателей, которые определяли при изолированной ЧМТ и турникете (в компрессионном периоде). Такое соотношение показателей оксидативного стресса при сочетанной ЧМТ, изолированной ЧМТ и турникета указывало на наличие синдрома взаимного отягощения повреждений при сочетанной травме. Именно наличие такого синдрома часто ограничивает эффективность используемых стандартных схем фармакотерапии [33, 44].

Поскольку для адекватной оценки эндотоксемии и разработки способов ее коррекции при сочетанной ЧМТ важными представлялись знания об изменении функциональной активности иммунной системы, нами уточнены эти особенности на втором этапе исследования.

Для выявления иммунологических нарушений у животных с тремя типами посттравматической реакции при изолированной черепно-мозговой травме определяли отдельные показатели клеточного иммунитета, выявляли функциональную активность и число фагоцитов, а также оценивали показатели гуморального иммунитета (иммуноглобулины и цитокины).

Установлено, что при изолированной ЧМТ показатели клеточного звена иммунной системы изменялись при трех типах посттравматической реакции по-разному. Минимальными были отклонения изученных показателей от значений контроля у животных с возбудимым типом. Далее по степени увеличения градиента этих изменений следовали крысы с промежуточным и тормозным типами. При возбудимом типе, в частности, общее число лейкоцитов увеличивалось на 37% ($p < 0,05$), при промежуточном оно увеличивалось в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тормозном – в 3,2 раза ($p < 0,05$). Из лейкоцитарной формулы при промежуточном и тормозном типах исчезали эозинофилы, уменьшалась доля лимфо- и моноцитов, но увеличивалась доля сегментоядерных нейтрофилов. Это может быть объяснено активацией кортикоадреналовой системы при стрессе. У крыс с этими двумя типами посттравматической реакции снижались ФИ и ФЧ. Указанные изменения в числе лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови характеризовались лейкоцитозом со сдвигом формулы крови влево и отражали увеличивающуюся в этом направлении тяжесть состояния организма травмированных крыс.

Показатели гуморального иммунитета при трех типах посттравматической реакции также отражали разную степень отклонения от значений контроля. Минимальными были отклонения иммунологических показателей при возбудимом типе, средними – при промежуточном и максимальными при тормозном типе. В структуре цитокинов наибольшие изменения происходили с ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Указанные цитокины, в зависимости от типа посттравматической реакции, повышались в 7-20 раз ($p < 0,05$). Существенных отклонений в числе и структуре иммуноглобулинов

исследованных типов мы не увидели. Наблюдалась лишь тенденция к снижению концентрации иммуноглобулинов, причем за счет показателей Ig A и Ig M ($p < 0,05$). В направлении от возбудимого типа к тормозному увеличение концентрации цитокинов происходило с теми, которые характеризовали состояние воспалительного ответа. Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α был максимальным при тормозном типе посттравматической реакции. Изменения в концентрации и структуре исследованных цитокинов указывали на бурный характер воспалительной реакции, развивающейся у крыс с ЧМТ, причем в наибольшей степени у крыс с тормозным типом посттравматической реакции.

В целом изменения в иммунных показателях при ЧМТ свидетельствовали о развитии выраженной ответной иммунологической реакции организма на травму. Эта реакция у крыс с возбудимым типом была умеренной, при промежуточном типе сильной, а при тормозном, видимо, чрезмерной. Такое заключение напрашивается с учетом знания продолжительности жизни травмированных животных. В частности, при возбудимом типе продолжительность жизни крыс составила, как мы уже указывали в разделе 2 – 3-е суток, при промежуточном – 2-е, а при тормозном – сутки. Сведения о характере воспалительной реакции и нарушениях в иммунной системе, в зависимости от индивидуальной реактивности животных, при стандартной, по силе, ЧМТ дополняют известные представления о течении этой травмы у пострадавших и не противоречат данным литературы [33, 44, 69, 139, 184].

При иммобилизационном стрессе и турникете в компрессионном и декомпрессионном периодах имелись незначительные изменения в иммунных показателях только в структуре лейкоцитарной формулы. В ней увеличивалась на 39% ($p < 0,05$) лишь доля палочкоядерных нейтрофилов. Практически не было существенных изменений и при декомпрессии на 30-й минуте. В этом периоде достигалось снижение на 22% ($p < 0,05$) моноцитов и

увеличивалась на 40% ($p < 0,05$) величина ФЧ. Однако, к 60-й минуте декомпрессионного периода увеличивалось количество лейкоцитов на 34% ($p < 0,05$). Достигали в лейкоцитарной формуле изменения величины палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов ($p < 0,05$). ФЧ снижалось на 33% ($p < 0,05$). Указанные изменения могли свидетельствовать о том, что при декомпрессии в кровотоки поступали токсические метаболиты, образующиеся в ишемизированных тканях во время их сдавления турникетом. Выход этих тканевых продуктов был постепенным. На действие токсических веществ организм отвечал стандартной реакцией иммунной системы – лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижением фагоцитарной способности моноцитов.

Анализ изменения показателей гуморального звена иммунной системы показал, что во время компрессии тканей в кровотоки в основном поступали цитокины аварийного регулирования – ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Их количество возрастало на 39% ($p < 0,05$) за счет ФНО- α , на 88% ($p < 0,05$) за счет ИЛ-6 и в 2,8 раза ($p < 0,05$) за счет ИЛ-8. При декомпрессии на 30-й минуте концентрация всех цитокинов практически не изменялась. Однако, на 60-й минуте декомпрессии уровень аварийных цитокинов вырос в 2-4 раза, а других на 50-80% ($p < 0,05$). Концентрация иммуноглобулинов практически не изменялась в компрессионном и декомпрессионных периодах турникета, только уровень Ig G на 60-й минуте возрос на 12% ($p < 0,05$).

Изменения в числе и составе цитокинов и иммуноглобулинов в динамике турникета свидетельствовали о некоторой неспецифической активации гуморального звена иммунной системы в компрессионном и раннем декомпрессионном периодах турникета и о существенной активации этого звена в позднем декомпрессионном периоде. Характер активации иммунной системы соответствовал стандартной воспалительной реакции. Этот характер был обусловлен как состоянием стресса, так и действием токсических веществ, поступивших в кровотоки из ишемизированных тканей

конечностей в декомпрессионном периоде. Эндотоксемия, вызванная ишемией конечностей, хорошо описана в литературе, посвященной СДР.

Иммунологические нарушения при сочетанной черепно-мозговой травме у крыс с разными типами посттравматической реакции в динамике компрессионного периода турникета показали, что показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были в меньшей степени изменены при возбудимом типе, чуть в большей степени – при промежуточном и в максимальной степени при тормозном типе. В частности, число лейкоцитов при возбудимом типе превышало значения контроля на 59% ($p < 0,05$), при промежуточном типе – в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 3 раза ($p < 0,05$). В таком же направлении увеличивался сдвиг формулы лейкоцитов, уменьшалась фагоцитарная активность. В крови увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-6 при возбудимом типе превышал значения контроля в 7 раз ($p < 0,05$), при промежуточном типе – в 9 раз ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 16 раз ($p < 0,05$). С такой же динамикой увеличивались значения ИЛ-8 и ФНО- α . Концентрация иммуноглобулинов в компрессионном периоде у крыс трех типов посттравматической реакции не изменялись.

Показатели иммунной системы в декомпрессионном периоде на 30-й минуте были практически такими же, как и во время компрессии. На 60-й минуте декомпрессионного периода происходило резкое увеличение лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, угнетение фагоцитоза, гиперцитокинемия, происходило угнетение синтеза антител. Максимальные изменения в иммунной системе происходили у крыс тормозного типа в позднем декомпрессионном периоде. Так число лейкоцитов возрастало до 3-х кратной отметки контроля ($p < 0,05$). Фагоцитоз у этих крыс снижался в 2 раза ($p < 0,05$). Величина ИЛ-1 β была в 6 раз выше, чем у крыс контроля ($p < 0,05$), ИЛ-2 – в 7 раз ($p < 0,05$). Показатели ИЛ-6 превышали отметку контрольного уровня в 29 раз ($p < 0,05$), ИЛ-8 – в 39 раз ($p < 0,05$), ФНО- α – в 13 раз ($p < 0,05$). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 была увеличена

только в 2 раза ($p < 0,05$). На таком же уровне ИЛ-4 был и у крыс с другими типами посттравматической реакции. Видимо такой уровень этого цитокина был максимальным и не мог сдерживать выраженность чрезмерного воспаления, наблюдаемого у крыс, особенно в позднем декомпрессионном периоде. Наличие максимальной токсемии на 60-й минуте декомпрессионного периода согласуется с данными литературы [28, 33, 45].

Изменения всех иммунологических показателей при сочетанной ЧМТ были выражены сильнее, чем при изолированной травме и турникете. Эти изменения превышали значения даже суммарных показателей при ЧМТ и турникете. Такой характер нарушения иммунологической защиты организма наглядно отражал характер синдрома взаимного отягощения.

На рис. 1 представлены изученные нами патогенетические факторы сочетанной ЧМТ, которые модифицируются реактивностью организма и приводят к трем типам посттравматической реакции с характерными для них оксидативными и иммунологическими нарушениями. Как видно из этого рисунка, при возбудимом типе имеет место меньшая, при промежуточном типе средняя, а при тормозном типе посттравматической реакции наибольшая выраженность оксидативного стресса. Выраженность расстройств иммунологической реакции при возбудимом типе ЧМТ носит умеренный характер, сильный при промежуточном и чрезмерный при тормозном типе. Она также коррелирует с продолжительностью жизни травмированных животных. Турникет задних конечностей отягощает течение всех типов посттравматической реакции ЧМТ.

Изменения, связанные с моделируемой патологией у крыс, имеют место в условиях частой производственной травмы у рабочих горно-рудной промышленности. ЧМТ и сдавление конечностей у шахтеров – патология, которая вызывает затруднения при оказании медицинской помощи на всех этапах, особенно на догоспитальном [30, 48, 69]. На наш взгляд, воздействие фармакологических средств на звенья оксидативного стресса и иммунореактивность на начальном этапе изолированной и сочетанной ЧМТ

окажется эффективным лечебным мероприятием в комплексной терапии пострадавших.

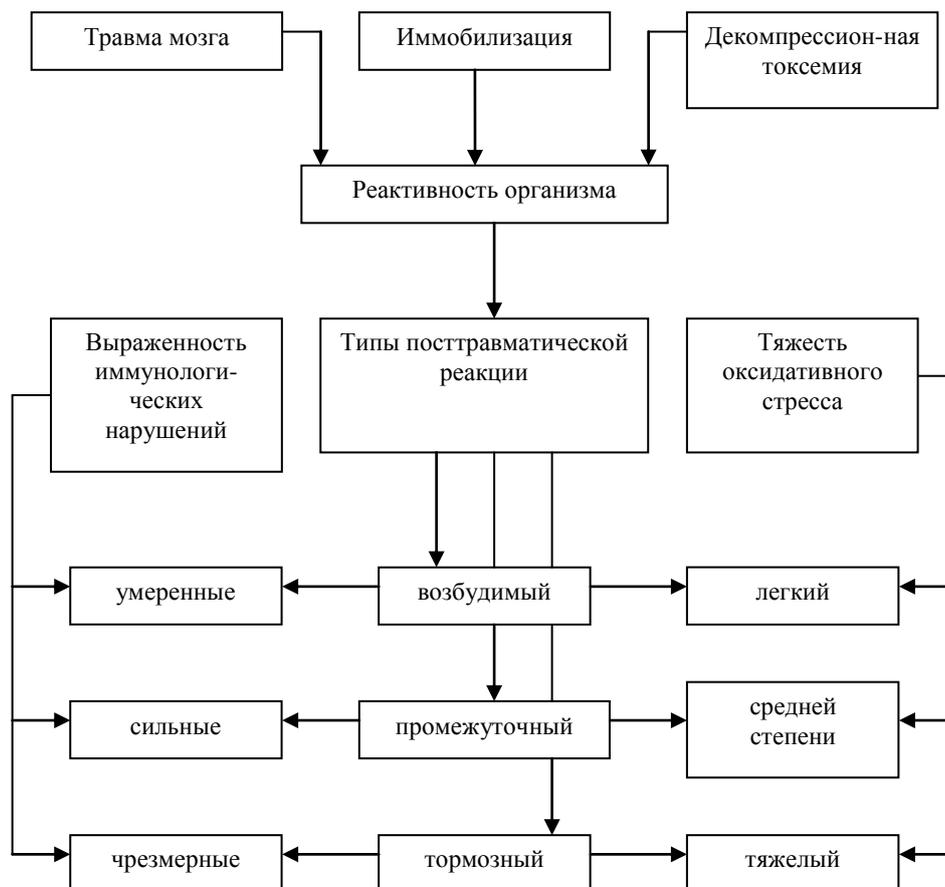


Рис. 1. Патогенетические факторы сочетанной ЧМТ, модифицируемые реактивностью организма.

Таким образом, при изолированной и сочетанной ЧМТ развиваются изменения, характерные для тяжелого оксидативного стресса. Проявления оксидативного стресса в зависимости от индивидуальной реактивности крыс лежат в широком диапазоне значений. Однако, только механизмами этой реактивности устранить оксидативный стресс организму не удастся. Отягощает проявления оксидативного стресса эндотоксемия, вызванная восстановлением кровотока в ишемизированных конечностях и поступлением в кровоток токсинов. Токсины усиливают проявления системного воспаления, угнетая клеточный и гуморальный иммунитет.

Целью наших дальнейших исследований явилось изучение лечебной эффективности отечественного антиоксидантного препарата «кверцетин» при изолированной и сочетанной ЧМТ в эксперименте.

В работе использован кверцетин, входящий в состав препарата «Корвитин» (ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина). Препарат вводили крысам с моделируемой ЧМТ в дозе, применяемой в реаниматологической практике для лечения больных с острым инфарктом миокарда [10, 68, 147] и с коррекцией этой дозы для крыс – 200 мг/кг (в объеме 0,2-0,25 мл). Корвитин вводили через 30 минут после нанесения ЧМТ и наложения на конечности турникета.

Поставлено 3 основных серии экспериментов и одна контрольная. В первой основной серии изучали продолжительность жизни крыс и частотное распределение основных типов посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ после введения кверцетина. Во второй и третьей сериях определяли соответствующие показатели оксидативного стресса и иммунной системы. В контрольной серии изучали продолжительность жизни и частотное распределение типов посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ.

По результатам серии экспериментов без лечения установлено, что продолжительность жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ лежала в широком диапазоне значений. Максимальной она была при изолированной ЧМТ и возбудимом типе, минимальной – при сочетанной ЧМТ и тормозном типе. В целом, при изолированной ЧМТ крысы жили дольше, чем при сочетанной. Так, при возбудимом типе они жили на 15,5 часов ($p < 0,05$), при промежуточном на 13,2 часа ($p < 0,05$) больше. При тормозном типе имелась лишь тенденция к увеличению продолжительности жизни ($p > 0,05$). Большая продолжительность жизни при изолированной ЧМТ, по сравнению с сочетанной ЧМТ, указывала на то, что турникетное сдавление задних лап крыс имеет важное патогенетическое значение для развития сочетанной ЧМТ. Отягощение ЧМТ турникетом также влияет на

процентное распределение крыс по типам посттравматической реакции. В этом распределении при сочетанной ЧМТ уменьшается доля возбудимого (более легкого по течению) и увеличивается доля тормозного (более тяжелого по течению) типов посттравматической реакции ($p < 0,05$).

После введения кверцетина продолжительность жизни и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ существенно изменялись. Введение кверцетина при изолированной и сочетанной ЧМТ увеличивало продолжительность жизни крыс и благоприятным образом влияло на частотное распределение типа посттравматической реакции. В частности, при изолированной ЧМТ и тормозном типе продолжительность жизни животных увеличивается на 7,3 часа ($p < 0,05$), при сочетанной травме и возбудимом типе на 16,2 часа ($p < 0,05$), а при этом виде травмы и промежуточном типе – на 8,2 часа ($p < 0,05$). Вместе с увеличением продолжительности жизни крыс внутри того или иного типа посттравматической реакции, кверцетин при изолированной ЧМТ не изменял частотное распределение типов этой реакции, а при сочетанной травме увеличивал частоту относительно благоприятного типа посттравматической реакции – возбудимого – на 19% ($p < 0,05$), и снижал частоту относительно неблагоприятного типа – тормозного – на 22% ($p < 0,05$). Влияние препарата на характер индивидуальной реактивности организма, при которой модифицировалось течение посттравматической реакции при ЧМТ, в литературе не описано.

Для изучения механизмов лечебной эффективности кверцетина, в частности, влияния препарата на показатели оксидативного стресса и индивидуальной реактивности организма крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ, в сыворотке крови определяли 6 основных показателей оксидативного стресса и эндотоксемии: ДК, МДА, СОД, Кат, α -ТФ, МСМ. Кровь на исследование брали через 5 часов после моделирования ЧМТ.

При изолированной ЧМТ введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса у крыс всех трех типов посттравматической реакции. Изменения этих показателей были равномерно выражены при возбудимом, промежуточном и тормозном типах. Они касались как показателей эндотоксемии, ПОЛ, так и АОЗ. В среднем кверцетин уменьшал, за исключением ДК, показатели эндотоксемии и ПОЛ на 20-60% и увеличивал на 20-25% показатели АОЗ ($p < 0,05$). Уровень ДК при промежуточном типе ЧМТ кверцетин снижал в 2,4 раза ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Полученные данные об изменении показателей эндотоксемии, ПОЛ и АОЗ свидетельствовали о выраженном лечебном и антиоксидантном действии кверцетина при возбудимом, промежуточном и тормозном типах изолированной ЧМТ. Наличие у препарата антиоксидантного действия согласуется с данными литературы [58, 60, 68, 147].

При сочетанной ЧМТ кверцетин проявлял свою активность в отношении всех типов посттравматической реакции как в компрессионном, так и в декомпрессионном периодах турникета. При возбудимом типе кверцетин (по сравнению с животными без лечения) уменьшал показатели ПОЛ на 27-89% ($p < 0,05$). При промежуточном типе эти показатели уменьшались в большей мере – от 68% до 2,5 раз как в компрессионном, так и в декомпрессионном периодах турникета ($p < 0,05$). При тормозном типе кверцетин снижал показатели ПОЛ в еще большей степени – от 44% до 3,9 раза. Уровень МСМ кверцетин снижал лишь у животных с промежуточным и тормозным типом посттравматической реакции в декомпрессионном периоде турникета на 15-28% ($p < 0,05$). Активность ферментов АОЗ кверцетин изменял у крыс с тремя типами посттравматической реакции примерно одинаково и очень незначительно. Имела место незначительная тенденция к увеличению α -ТФ ($p < 0,05$). Изменения в показателях оксидативного стресса, как видно из представленных данных, касались в основном показателей ПОЛ, а не повышения потенциала систем АОЗ. Такое влияние кверцетина на

ПОЛ характеризует препарат с позиции умеющего эффективно подавлять образование свободных радикалов при ЧМТ. Снижение показателей ПОЛ в декомпрессионном периоде турникета у крыс с сочетанной ЧМТ свидетельствует о том, что кверцетин способен также блокировать эффекты токсинов эндогенного происхождения, образуемых при сдавлении задних конечностей.

При изучении влияния кверцетина на иммунологические показатели при изолированной и сочетанной ЧМТ в крови крыс определяли общее число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, ФИ, ФЧ (показатели клеточного звена иммунной системы), а также концентрацию цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) основных классов (показатели гуморального звена иммунной системы).

Установлено, что при изолированной ЧМТ и возбудимом типе посттравматической реакции введение кверцетина приводило к уменьшению лейкоцитоза, по сравнению с группой не леченных животных (контроль) на 23% ($p < 0,05$). Оно также нормализовало лейкоцитарную формулу и увеличило поглотительную способность фагоцитов на 48% ($p < 0,05$).

У крыс с изолированной ЧМТ и промежуточным типом посттравматической реакции также уменьшалось общее число лейкоцитов на 89% ($p < 0,05$), нормализовалась лейкоцитарная формула крови, увеличивалась на 100% фагоцитарная активность и на 109% поглотительная способность фагоцитов ($p < 0,05$).

У крыс с тормозным типом посттравматической реакции после введения кверцетина происходили аналогичные изменения в клеточном составе и фагоцитарной функции иммунных клеток крови как и при промежуточном типе посттравматической реакции.

Полученные результаты влияния кверцетина на показатели клеточного иммунитета свидетельствовали о том, что препарат обладал иммуномодулирующим действием. Особенно следует отметить его прямое влияние на поглотительную способность фагоцитов, заключающееся в

активации этой функции клеток. Иммунокорректирующее действие кверцетина согласуется с данными литературы, а влияние препарата на функцию макрофагов дополняет известный его механизм действия [15, 156].

Введение кверцетина снижало уровень гиперцитокинемии и не изменяло концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс с возбудимым, промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции. Обращало на себя внимание то, что кверцетин более сильно воздействовал на показатели гиперцитокинемии у крыс с промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции. Препарат влиял в наибольшей степени также на провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Уровень этих цитокинов снижался в 3-12 раз ($p < 0,05$).

Полученные результаты действия кверцетина на показатели гиперцитокинемии свидетельствовали о положительном прямом влиянии препарата на цитокинпродуцирующие иммунные клетки. Вместе с тем, кверцетин не изменял концентрацию иммуноглобулинов основных типов. Это указывало на то, что в его механизме действия не было влияния на В-лимфоциты или на плазмацитарные клетки. Подавление кверцетином продукции провоспалительных цитокинов согласуется с известным его механизмом действия [124, 164].

При сочетанной ЧМТ введение крысам кверцетина показало, что препарат, как и при изолированной ЧМТ, положительно влиял на все изученные иммунологические показатели. В частности, остановимся более подробно на действии кверцетина в отношении показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы.

Нами показано, что у крыс с возбудимым, промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции в компрессионном периоде турникета кверцетин уменьшал лейкоцитоз, восстанавливал лейкоцитарную формулу крови, активировал поглотительную функцию фагоцитов крови. В наибольшей степени до уровня нормы восстанавливались под влиянием препарата лишь иммунные показатели возбудимого типа посттравматической

реакции. Однако кверцетин в таком же направлении влиял и на показатели иммунной системы крыс промежуточного и тормозного типов. Разница заключалась в первично более тяжелых нарушениях иммунной системы у крыс с промежуточным и тормозным типами. Нарушения в деятельности иммунной системы у крыс с этими типами уменьшались, но не происходило их восстановления, как у крыс с возбудимым типом.

В частности, показатели лейкоцитоза у крыс с тремя типами посттравматической реакции в компрессионном периоде турникета в среднем уменьшались на 51-88% ($p < 0,05$), в лейкоцитарной формуле увеличивалась доля моноцитов на 26-64% ($p < 0,05$), а также увеличивалось ФЧ на 62-79% ($p < 0,05$).

Изменения показателей клеточного звена иммунной системы у крыс с тремя типами посттравматической реакции в декомпрессионном периоде турникета отражали однонаправленные реакции, связанные с уменьшением лейкоцитоза, с уменьшением сдвига нейтрофилов влево и повышения числа лимфо- и моноцитов крови, а также увеличением поглотительной способности фагоцитов ($p < 0,05$). В большей степени иммунокорректирующая активность кверцетина проявлялась на возбудимом типе посттравматической реакции. В меньшей степени, соответственно, на промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции. В частности уровень лейкоцитоза при возбудимом типе уменьшался в 2,34 раза ($p < 0,05$), в 2,04 раза ($p < 0,05$) – при промежуточном и на 66% ($p < 0,05$) – при тормозном типе посттравматической реакции.

Полученные данные показывают, что кверцетин способен осуществлять иммунокоррекцию и в условиях эндотоксемии, хотя и в меньшей степени, чем вне этого действия.

Нами показано также, что кверцетин в компрессионном периоде эффективно снижал уровень гиперцитокинемии у крыс с тремя типами посттравматической реакции. Препарат не влиял на показатели иммуноглобулинов крови у этих животных. Обращало на себя внимание, что

у животных с тремя типами посттравматической реакции показатели гиперцитокинемии снижались примерно на одинаковый уровень. Исключение составляла величина снижения ИЛ-8. У крыс с возбудимым типом она снижалась в 3 раза ($p < 0,05$), у крыс с промежуточным типом – в 11 раз ($p < 0,05$), а у крыс с тормозным типом – в 9 раз ($p < 0,05$). Такие изменения в динамике ИЛ-8 указывают на прямую блокаду синтеза и секреции этого цитокина кверцетином.

В декомпрессионном периоде турникета сочетанной ЧМТ у крыс с тремя типами посттравматической реакции кверцетин эффективно снижал показатели гиперцитокинемии у животных с возбудимым промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции. Уровень ИЛ-6, в частности, у крыс с тормозным типом посттравматической реакции снижался в 20 раз ($p < 0,05$), уровень ИЛ-8 снижался у крыс с промежуточным типом в 21 раз ($p < 0,05$), у крыс с тормозным типом – в 24 раза ($p < 0,05$). В противоположность провоспалительным цитокинам, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4, снижался у крыс с возбудимым типом в 2,6 раза ($p < 0,05$), а у крыс с промежуточным и тормозным типами всего лишь на 28% и 69% ($p < 0,05$) соответственно. Концентрация иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G у крыс с тремя типами посттравматической реакции практически не изменялась. Только у крыс с тормозным типом посттравматической реакции имело место незначительное повышение концентрации Ig M на 27% ($p < 0,05$). Антицитокинное действие препарата в условиях выраженной эндотоксемии указывает на блокаду в реализации эффекта эндотоксинов. Этот факт согласуется с имеющимися в литературе данными о механизме действия препарата. Сведения об эффективности препарата в условиях эндотоксемии расширяют представления о детоксицирующих свойствах препарата [15, 156].

На рис. 2 представлены звенья лечебного действия кверцетина, который в наших опытах увеличивал продолжительность жизни травмированных животных и, изменяя реактивность их организма,

способствовал перераспределению в благоприятном направлении типов посттравматической реакции. Как видно из этого рисунка, кверцетин проявлял высокий антистрессовый и иммуномодулирующий эффекты. Антистрессовый механизм реализовался за счет угнетения свободно-радикального окисления, активации систем АОЗ и блокировки эффектов эндотоксемии. Иммуномодулирующий механизм обуславливался снижением лейкоцитоза, нормализацией лейкоцитарной формулы крови, активацией поглотительной способности макрофагов, снижением уровня провоспалительных цитокинов.

Таким образом, кверцетин в дозе 200 мг/кг при изолированной и сочетанной травме обладал выраженной лечебной эффективностью, которая заключалась в увеличении продолжительности жизни крыс и в благоприятном изменении частоты распределения типов посттравматической реакции. Установлено, что в механизме лечебного действия препарат обладает ярко выраженным антистрессовым и иммуномодулирующим действием. В механизме лечебного действия кверцетина при сочетанной ЧМТ и турникетном сдавлении задних лап крыс лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на «тушение» свободно-радикального окисления и блокирование эффектов эндотоксемии, вызванной гипоксией тканей и декомпрессией задних конечностей животных. Иммуномодулирующее действие кверцетина проявлялось как в отношении клеточного, так и в отношении гуморального звеньев иммунной системы.

Полученные данные об изменении активности гуморального звена иммунной системы при сочетанной ЧМТ в декомпрессионном периоде турникета свидетельствовали о выраженном лечебном действии кверцетина. Препарат имеет сложный механизм действия.

Он, во-первых, угнетает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов, во-вторых, препятствует проявлению действия токсических полипептидов ишемизированных мышц.



Рис. 2. Патогенетические звенья лечебного действия кверцетина при сочетанной ЧМТ.

Поиск точки приложения кверцетина в таком блокировании эндотоксемии должен составить специальную задачу исследования в будущем. В настоящем исследовании мы только зафиксировали существенный момент в механизме лечебного действия кверцетина при сочетанной травме, который заключался в блокаде действия токсинов. Из результатов исследования вытекало и то, что иммуномодуляция кверцетина не связана с процессом выработки иммуноглобулинов основных типов, во всяком случае, она не связана со стимуляцией их выработки на начальном этапе посттравматической реакции.

Полученные данные служат основанием для апробации кверцетина в условиях оказания медицинской помощи горнякам с сочетанной ЧМТ на догоспитальном этапе медицинской эвакуации.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение актуальной научной задачи – в эксперименте на основании изучения расстройств оксидантно-антиоксидантных отношений в зависимости от индивидуальных особенностей типа течения посттравматической реакции, развивающейся при черепно-мозговой травме и протекающей на фоне травматического токсикоза, обосновано применение и определена лечебная эффективность коррекции этих нарушений кверцетином.

1. Разработанная нами модель ЧМТ, сочетанная с наложением на бедра крыс турникета, адекватно отражает основные звенья патогенеза одного из видов наиболее частой шахтной травмы. Снятие турникета с бедер крыс приводит к постепенному восстановлению кровотока в конечностях и вымыванию из них токсинов. Такой же механизм эндотоксемии имеет место при освобождении пострадавших из-под завалов в шахте.
2. В начальном периоде изолированной и сочетанной ЧМТ у травмированных животных развивается оксидативный стресс. При возбудимом типе посттравматической реакции имеет место наименьшая, при промежуточном типе средняя, а при тормозном - наибольшая выраженность оксидативного стресса. В частности, при сочетанной ЧМТ и возбудимом типе в компрессионном периоде турникета показатели ПОЛ – ДК и МДА превышают показатели интактных животных соответственно в 2,6 раза ($p < 0,05$) и на 83 % ($p < 0,05$), а при тормозном - в 6,9 и 2,8 раза ($p < 0,05$). Показатели АОЗ – СОД, Кат и α -ТФ при возбудимом типе снижаются в среднем в 2-3 раза ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 2- 4 раза ($p < 0,05$). Токсемия в декомпрессионном

периоде турникета при всех типах посттравматической реакции через 30 мин ослабляет, а через 60 мин усиливает проявления оксидативного стресса.

3. Иммунологические нарушения при моделируемой травме обусловлены воспалительной реакцией организма. Они развиваются синхронно с оксидативным стрессом. На модели турникета иммунологические нарушения незначительны. При возбудимом типе посттравматической реакции расстройства в иммунной системе выражены умеренно, при промежуточном типе сильнее, а при тормозном – оказываются чрезмерными. Так при возбудимом типе число лейкоцитов превышает значения контроля на 59% ($p < 0,05$), при промежуточном типе в 2,5 раза ($p < 0,05$), при тормозном – в 3 раза ($p < 0,05$). При возбудимом типе концентрация провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α превышает контроль в 7 раз ($p < 0,05$), при промежуточном типе - в 9 раз ($p < 0,05$), при тормозном – в 16 раз ($p < 0,05$). Уровень иммуноглобулинов не изменяется. Токсемия отягощает иммунологические нарушения.
4. Кверцетин в дозе 200 мг/кг при изолированной и сочетанной ЧМТ обладает выраженной лечебной эффективностью. При изолированной ЧМТ кверцетин увеличивает продолжительность жизни животных с тормозным типом на 7,3 часа ($p < 0,05$), увеличивает также частоту развития возбудимого типа на 16 % ($p < 0,05$), тормозного снижает на 22% ($p < 0,05$). При сочетанной ЧМТ препарат при возбудимом типе увеличивает продолжительность жизни на 16,2 часа ($p < 0,05$), увеличивает также на 19 % ($p < 0,05$) частоту возбудимого типа и снижает на 22% ($p < 0,05$) частоту тормозного типа посттравматической реакции.
5. Кверцетин обладает антиоксидантным, иммуномодулирующим и детоксикационным действием. При возбудимом типе посттравматической реакции сочетанной ЧМТ он уменьшает показатели ПОЛ на 60% ($p < 0,05$), при промежуточном и тормозном типе – в 1.7 – 2,4 раза ($p < 0,05$), показатели АОЗ препарат увеличивает незначительно.

Кверцетин при всех типах посттравматической реакции уменьшает лейкоцитоз, в лейкоцитарной формуле уменьшает сдвиг нейтрофилов влево, активирует поглотительную функцию нейтрофилов и моноцитов (от 50 % до 2-х кратной величины, $p < 0,05$), снижает гиперцитокинемию. В частности, показатели ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α он уменьшает в 3-12 раз ($p < 0,05$), а на уровень иммуноглобулинов не влияет. При всех типах посттравматической реакции кверцетин проявляет детоксикационные свойства, снижая на 15 – 28 % ($p < 0,05$) уровень МСМ, а также блокируя эффекты ишемических токсинов, образуемых при декомпрессии в бедрах крыс, что предотвращает гиперцитокинемию.

6. Более широкое использование кверцетина при сочетанной ЧМТ и СДР в реанимационной травматологии будет способствовать снижению частоты и тяжести неблагоприятных исходов и осложнений у пострадавших.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. L-лизина эсцинат в комплексе интенсивной терапии полиэтиологического поражения головного мозга / В.И. Черний, А.Н. Колесников, Е.В. Черний [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 3(7). – С. 91-98.
2. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксантаы в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / Абрамченко В.В. – С-Пб., 2001. – 400с.
3. Алгоритм диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии при полиэтиологическом поражении центральной нервной системы методами искусственного интеллекта / [Черний В.И., Шевченко А.И., Городник Г.А. и др.]. – Донецьк: ІПШІ «Наука і освіта», 2009. – 252 с.
4. Алгоритмы оказания помощи при неотложных состояниях на догоспитальном этапе / [Новикова Р.И., Черний В.И., Шраменко Е.К. и др.] . – Донецк, 2000. – 117 с.
5. Бабов К.Д. Санаторно-курортне лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію в поєднанні з дисциркуляторною енцефалопатією з застосуванням електрфорезу мексидола та інгаліцій глутаргіну / К. Д. Бабов, О.С. Іванюк // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. - 2010. – № 3. - С. 40-41.
6. Бадинов О.В. Современные представления о патогенезе эндотоксикоза посттравматического генеза / О.В. Бадинов, В.Д. Лукьянчук, Л.В. Савченкова // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. – № 4. – С. 37-42.
7. Башкиров М.В. Внутричерепное давление и внутричерепная гипертензия / М.В. Башкиров, А.Р. Шахнович, А.Ю. Лубнин //

Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. – №1. – С. 4-11.

8. Безручко Н.В. Клинико-биохимическая оценка выраженности эндогенной интоксикации у больных с неотложной абдоминальной патологией / Н.В. Безручко, Н.Ю. Келина, В.Г. Васильков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. - 2011. – № 1. - С. 23-28.
9. Бердиев Р.Н. Особенности распределения гидратаций и ионов электролитов в структурах головного мозга у пациентов, умерших от тяжелой черепно-мозговой травмы / Р.Н. Бердиев, В.П. Берснев // Вестник хирургии. – 2006. – №7. – С. 30-34.
10. Белік Г.В. Досвід використання кверцетину в кардіології //Клінічна фармація.-2005.-Т. 9.-№1.-С. 4-7.
11. Важнича О.М. Дослідження екстрацеребральних ефектів мексидолу в експерименті та клініці / О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна // Фармакологія та лікарська токсикологія. - К., 2009. – № 4. - С. 47-55.
12. Васильева И.Г. Особенности обмена липидов в посттравматический период и их значение в патогенезе черепно-мозговой травмы / И.Г. Васильева // Бюллетень Украинской ассоциации нейрохирургов. –1998. – №5. – С. 21-22.
13. Верховский А.И. Прогностические критерии при тяжелой черепно-мозговой травме / А.И. Верховский, М.Р. Маматханов, А.Я. Бумай // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 22-23.
14. Виноградов В.М. Фармакологическая защита мозга от гипоксии / В.М. Виноградов, Б.И. Криворучко // Психофармакология и биол. наркологию. – 2001. – №1. – С. 27-37.
15. Вишівська О.А., Загородний М.І., Горчакова Н.О., Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину // Ліки.-2004.-№1-2.- С.8-12.

16. Владимиров Ю.А. Роль нарушений липидного слоя мембран в развитии патологического процесса / Ю.А. Владимиров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – № 4. – С. 9-19.
17. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. – М., 1998. – №7. – С. 43-51.
18. Власов А.П. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации при остром панкреатите / А.П. Власов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - М., 2010. – № 5. - С. 60-64.
19. Влияние унитиола на интенсивность ПОЛ в крови и структурно-функциональные свойства эритроцитов в эксперименте и у больных ИБС и атеросклерозом при ГБО-терапии / [Внуков В.В., Милютин Н.П., Николаева Е.Е. и др.]. – Ростов-н/Д, 1995. – 24 с.
20. Городник Г.А. Алгоритм выбора антибактериального препарата в отделении интенсивной терапии / Г.А. Городник, Т.П. Кабанько, С.Г. Тюменцева // Антибактериальная терапия в медицине критических состояний / [под. ред. В.И. Черний, Т.П. Кабанько, С.Г. Тюменцевой]. – Донецк: Новый мир, 2005. – Гл. 6. – С. 121–162.
21. Девяткина Т.А. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени. / Т.А. Девяткина, Р.В. Луценко, Е.М. Важничая //Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – №3. – С. 56-58.
22. Денисюк О.М. Порівняльний вплив флокаліну та мексидолу на перебіг біоенергетичних процесів при гострій експериментальній ішемії головного мозку / О.М. Денисюк // Буковинський медичний вісник. - Чернівці, 2011. – Т. 15, № 1. - С. 131-134.
23. Диагностика и лечение тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы / В.И. Черний, Г.А. Городник, Е.В. Островой [и др.] // Травма, 2003. – № 6. – С. 671-675.
24. Долгов В.В. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей / Долгов В.В., Морозова В.Т., Марцишевская Р.Л. [и др.]. – М.: Медицина, 1995. – 211 с.

25. Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, С.В. Зяблинцев. – Донецк: Новый Мир, 2008. – 140 с.
26. Ельский В.Н. Нейрогуморальные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / Ельский В.Н., Зяблинцев С.В. – Донецк: Из-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
27. Ельский В.Н. Патология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы: руководство для врачей / Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. ; под ред. В.И. Черния. – Донецк, 2004. – 200 с.
28. Ельский В.Н. Патология, диагностика и интенсивная терапия политравмы у шахтеров / Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. : Под ред. Черния В.И. – Донецк: Изд-во, 2009. – 187 с.
29. Зайцев В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Эксперим. и клин. фармакология. – 2003. – №4. – С. 66-70.
30. Золотухин С.Е. Особенности метаболизма при травматическом шоке, протекающем в условиях глубоких угольных шахт / С.Е. Золотухин, В.Н. Ельский, Ю.Я. Крюк [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1997. – Т. 6, № 2. – С. 142-144.
31. Золотухин С.Е. Связь показателей свободно-радикального гомеостаза с тиреоидными гормонами при гипотиреозе, при тяжелой механической травме и при их сочетании / С.Е. Золотухин, А.В. Махнева, Н.Н. Шпаченко [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - Полтава, 2010. – Т. 10. - Вып. 4. - С. 82-87.
32. Зяблинцев С.В. Патогенез функционирования нейрогуморальных регуляторных систем в остром периоде травматической болезни при черепно-мозговой травме : автореферат дис. на здоб. наук. ступ. д-ра

- мед. наук : спец. 14.03.04 – «Патологічна фізіологія» / С.В. Зяблицев. – Донецк, 2005. – 42 с.
33. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др.]. – Донецк: ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.
34. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция. (патофизиология, терминология, характеристика препаратов): метод. рек. / [Черний В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А. и др.]. – Киев, 2007. – 72 с.
35. Калинин О.Г. К патогенезу травматической болезни / О.Г. Калинин, А.О. Калинин // Проблемы военного здравоохранения. – Киев: Янтар, 2002. – С. 34-43.
36. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца / В.И. Капелько // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, №21. - С. 1185-1188.
37. Кардаш А.М. Лечение отека и набухания L-лизинном эсцинатом у пациентов с опухолями головного мозга / А.М. Кардаш, В.И. Черний, Г.А. Городник // Український нейрохірургічний журнал. – 2003. – № 3. – С. 37-41.
38. Кардаш А.М. Принципы и опыт хирургического лечения термического и механического повреждения мягких тканей и костей черепа / А.М. Кардаш, Э.Я. Фисталь, К.А. Кардаш [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. - Київ, 2011. – № 1. - С. 44-49.
39. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга / Квитницкий-Рыжов Ю.Н. – Киев: Здоровье, 1988. – 184 с.
40. Клебанов Г.И. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Васильева [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2001. – №3. – С.25-27.

41. Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления / Н.А. Клименко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 1998. – № 1. – С. 8-14.
42. Климовицкий В. Г. Основные закономерности нарушений кальциевого обмена при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза / В. Г. Климовицкий [и др.] // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можая. - Луганськ: ЛДМУ. - 2009. – Т. 10, № 4. - С. 27-33.
43. Климовицкий В.Г. Пути повышения эффективности лечения больных с тяжелой механической травмой / В.Г. Климовицкий, О.Г. Калинин, Е.И. Гридасова // Материалы XIII съезда травматологов-ортопедов Украины. – Донецк, 2001. – С. 15-18.
44. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / [под ред. акад. РАМН А. Н. Коновалова]. – М.: Антидор, 2001. – Т. 2. – 675 с.
45. Клиническое руководство по лечению синдрома длительного раздавливания / [под ред. акад. РАМН А. Н. Коновалова]. – М.: Антидор, 2006. – Т.2. – 535 с.
46. Концепция травматической болезни на современном этапе и аспекты прогнозирования ее исходов / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12. - № 1. – С. 87-92.
47. Копцов С.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / С.В. Копцов, А.Е. Вахрушев, Ю.В. Павлов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.- 2002.- №2.- С. 54-56.
48. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология: Черепно-мозговая травма / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – М.: Из-во ИП «Андреева Т.М.», 2006. – Разд. 11. – С. 871-969.

49. Короткоручко А.А. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии / А.А. Короткоручко, Н.Е. Полищук. – Киев: Из-во «Четверта хвиля», 2004. – 525 с.
50. Косолапов В.А. Антиоксиданты: современное состояние, проблемы. Создание на их основе церебропротекторных средств / В.А. Косолапов, А.В. Степанов, А.А. Спасов // Сбор тезисов 2-го Съезда Росс. Науч. Общ. фармакологов.-М., 2003.-с.263.
51. Костюченко А.Л. Современные реальности клинического применения антигипоксантов / А.Л. Костюченко, Н.Ю. Семиголовский // ФАРМиндекс: ПРАКТИК.- 2002.- Вып. 3. - С. 102-122.
52. Котляров А.А. Исследование влияния мексидола, эмоксипина и димефосфона на электрофизиологические эффекты нибентана / Котляров А.А., Куркина Н.В., Смирнова Л.Э. [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология.- 2002.-№2.-с.27-30.
53. Кривенко С.Н. Особенности метаболических процессов острого периода множественной травмы конечностей / Кривенко С.Н., Рушай А.К., Донченко Л.Л. [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4. - № 4. – С. 39-40.
54. Кривенко С.Н. Сочетанная и множественная травма конечностей / С.Н. Кривенко, А.К. Рушай // Травма. – 2009. – Т. 9, № 3. – С. 18-25.
55. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство / Крыжановский Г.Н. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
56. Крыжановский Г.Н. Патологические интеграции в центральной нервной системе. Мозг. Теоретические и клинические аспекты / Крыжановский Г.Н. – М.: Медицина, 2003. – С. 52-67.
57. Крюк Ю.Я. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови и мозга при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе / Ю. Я. Крюк, А. В. Махнева, С. Е. Золотухин, А. А. Башко // Экспериментальна і клінічна медицина. -Х., 2010. – № 4. - С. 14-20.

58. Кугач В. В. Лекарственные формы флавоноидов/ В. В. Кугач, Н. И. Никульшина, В. И. Ищенко // Хим.-фармацевт. журнал.— 1988.— Т. 22.— № 8.— С. 1018–1025.
59. Кудрин А.Н. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиоксидантов - селенита натрия и его комбинации с витамином Е / А.Н. Кудрин, А.Х. Коган, В.В. Королев [и др.] // Кардиология.- Т. 18, №2.- С. 115-118.
60. Кулагин К.Н. Сравнительная оценка антиоксидантной активности некоторых производных 3-ОП на модели черепно-мозговой травмы / К.Н. Кулагин, В.Е. Новиков, Л.Д. Смирнов // Сбор.тезисов 2-го Съезда Росс. науч. общ. фармакологов. - М., 2003. - с. 285.
61. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel /Лапач С.Н. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
62. Левит Д.А. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 2006. - № 2. – С. 9-14.
63. Лейдерман И.Н. Синдром гиперметаболизма - универсальное звено патогенеза критических состояний / И.Н. Лейдерман, В.А. Руднов, А.В. Клейн, Э.К. Николаева // Вестник интенсивной терапии. - 1997. - №3. - С. 17-23.
64. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. - 1999. - №3. - С. 19-20.
65. Лечение бронхопневмоний у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, А.И. Кардаш, Г.А. Городник [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2000. – № 3 (11). – С. 20-25.

66. Лукьянчук В.Д. Антигипоксанты: состояние и перспективы / В.Д. Лукьянчук, Л.В. Савченкова // Эксперим. и клин. фармакол. - 1998. - №4. - с. 72-79.
67. Лунова С. Н. Перекисное окисление липидов и эндогенная интоксикация при лечении пациентов с гонартрозом методом гирудотерапии / С. Н. Лунова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - М., 2011. – № 4. - С. 14-16.
68. Максютин Н.П. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин)/ Н.П.Максютин, А.А. Мойбенко, Н.А. Мохорт . - К.: Наукова думка. – 2012. - 274 с.
69. Маргуза Р. Черепно-мозговая травма / Р. Маргуза, М. Проктор // Неврология / [под ред. М. Самуэльса; пер. с англ.]. – М.: Практика, 1997. – С. 355-384.
70. Место современных многоатомных спиртов (Реосорбилакт, Сорбилакт, Ксилат) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание): методические рекомендации / [Черний В.И., Шлапак И.П., Хижняк А.А. и др.]. – Киев, 2006. – 57 с.
71. Мокляк Є.В. Вплив мексидолу на еритропоез при хронічній крововтраті/ Є.В. Мокляк, О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. - Вінниця, 2011. - Т. 15. – № 1. - С. 19-21.
72. Нагорная Н.В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н.В. Нагорная, Н.А. Четверик // Здоровье ребенка. - Донецк, 2010. – № 2. - С. 140-145.
73. Налапко Ю.И. Использование оценочных систем в определении тяжести травмы - первый шаг к стандарту интенсивной терапии (обзор) / Ю.И. Налапко // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. - 1999. - №2. - С. 16-26.

74. Неговский В.А. Постреанимационная болезнь. / Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. – [2-е изд. перераб. и доп.] . - М.: Медицина, 1987. – 480 с.
75. Нейрофизиологический мониторинг интенсивной терапии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / В.И. Черний, Г.А. Городник, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. Специализированный научно-практический журнал. – 2008. – № 2(15). – С. 72-76.
76. Неполное парентеральное питание с использованием аминокислотных растворов Аминосол и Аминосол КЕ у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, Г.А. Городник, И.А. Андропова [и др.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 337-339.
77. Никонов В.В. Системный ответ организма на тяжелую травму – взгляд на проблему / В.В. Никонов, А.Э. Феськов, А.Н. Нудьга // Травма. – 2003. – Т. 4, № 3. – С. 332-336.
78. Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Эксперим. и клинич. фармакол. - 2001. - Т. 64, № 3. - С. 76-80.
79. Острый геморрагический инсульт: Роль блокаторов кальциевых каналов L-типа в комплексном лечении вазоспазма: Украинский Междисциплинарный Консенсус / [А.А. Бабанин, О.В. Глоговяк, Ф.С. Глумчер и др.] . – Киев, 2007. – 24 с.
80. Пастернак В.Н. Гемостаз – современные аспекты проблемы / В.Н. Пастернак, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко // Травма. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 3-13.
81. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга / А.П. Ромоданов, О.В. Копьев, Е.Г. Педаченко [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 1990. – № 6. – С. 10-13.
82. Патофизиология, диагностика, нейрофизиологический мониторинг интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / В.И. Черний,

- Г.А. Городник, А.М. Кардаш [и др.] // Патологія. – 2005. – Т. 2, №3. – С. 29-31.
83. Перепеч Н.Б. Олифен в терапии ишемической болезни сердца - первые результаты и перспективы клинического применения / Н.Б. Перепеч, И.Е. Михайлова, А.О. Недошивин [и др.] // Международные медицинские обзоры.- 1993.- Т. 1, №4. - С. 328-333.
84. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год)/ В.И. Перцов, Д.С. Ивахненко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. - Київ, 2010. – № 2. - С. 77-80.
85. Петриков С.С. Тактика инфузионной терапии в остром периоде внутримозговых кровоизлияний / С.С. Петриков, А.А. Солодов, Ю.В. Титова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 2. – С. 36-39.
86. Петрович Ю.А. Проксиданты, мексидол и другие антиоксиданты при герпетическом стоматите, гингивостоматите и хроническом генерализованном пародонтите / Ю.А. Петрович, Н.А. Терехина, С.Э. Реук, Т.В. Сухова // Российский стоматологический журнал. - 2010. – № 3. - С. 29-33.
87. Пищулина С.В. Прогнозування завершення гострого періоду травматичної хвороби за допомогою методів математичного моделювання / С.В. Пищулина // Травма. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 402-406.
88. Поєднана травма з пошкодженням грудинно-реберного каркасу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / А. Ю. Філь; Донец. нац. мед. ун-т ім. М.Горького. — Донецьк, 2010. — 20 с. — укр.
89. Применение пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза / В.И. Черний, Г.А.

- Городник, И.А. Андропова [и др.] // Український журнал екстренної медицини ім. Г.О.Можаєва. – 2008. – № 2. – С. 26-31.
90. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (методические рекомендации) / З.А. Суслина, Н.Н. Яхно, В.И. Скворцова [и др.] // Міжнар. неврол. журн. – 2005. – № 1. – С. 64-66.
91. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии: методические рекомендации / [Черний В.И., Городник Г.А., Колесников А.Н. и др.] . – Донецк, 2008. – 66 с.
92. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга у пациентов с острой церебральной недостаточностью и у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. – Сборник статей. – 2008. – С. 4-26.
93. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга: методические рекомендации / [Черний В.И., Городник Г.А., Кардаш А.М. и др.]. – Донецк, 2003. – 55 с.
94. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы: Методические рекомендации / [Черний В.И., Кардаш А.М., Городник Г.А. и др.]. – Донецк, 2003. – 58 с.
95. Проблемные вопросы натриевого и осмотического гомеостаза у крайне тяжелых нейрохирургических больных / В.И. Черний, К.Н. Олейников, Т.И. Колесникова [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2008. – № 4. – С. 25–32.
96. Программированная клеточная гибель / [под ред. В.С. Новикова]. – СПб., 1996. – 276 с.
97. Разумная Н.Н. Особенности реоэнцефалографических показателей у больных с черепно-мозговой травмой / Н.Н. Разумная, Г.А. Городник, О.В. Сенченко // Здравоохранение Донбасса. – 1998. – №1(3). – С. 30-32.

98. Раннее неполное парентеральное питание в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / В.И. Черний, Г.А. Городник, Т.В. Островая [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – № 2. – С. 59–64.
99. Раннее неполное парентеральное питание в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы / В.И. Черний, Г.А. Городник, И.А. Андропова [и др.] // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. – 2005. – Т. 6, № 1(д). – С. 99–102.
100. Рекомендации по профилактике назокомиальной инфекции и антибактериальной терапии в нейрохирургии / В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. – № 1 (д). – С. 66-69.
101. Рошин Г.Г. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой / Г.Г. Рошин, Н.Р. Малыш, И.П. Шлапак, О.В. Сахно // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 27-32.
102. Рынденко В.Г. Состояние оказания помощи пострадавшим с политравмой / В.Г. Рынденко, А.Е. Зайцев, В.В. Бойко [и др.] // Сборник научных трудов ХГКБСНП. - Харьков: Основа, 2000. -Вып. 3. - С. 40-43.
103. Селезнев С.А. Исследование уровня гидратации модельных мембран как возможного фактора в механизмах мозговых нарушений при экстремальных воздействиях / С.А. Селезнев, В.П. Мартаков // Терминальные и экстремальные состояния. – Новосибирск, 1980. – С. 40-44.
104. Селезнев С.А. Травматическая болезнь (30 лет размышлений) / С.А. Селезнев, Ю.Б. Шапот, С.Ф. Багненко // Скорая медицинская помощь. – 2003. – Т. 4. - № 4. – С. 6-7.
105. Семенова І.О., Гудзенко О.П., Савченкові Л.В., Лук'янчук В.Д. Добові ритми фармакотерапевтичної активності ацетилсаліцилової кислоти в

комбінації з кверцетином при гіпоксичному синдромі // Фармацевтичний журнал.-1998.-№1.-С. 84-86.

106. Сингалевский А.Б. Летальность при различных видах тяжелой сочетанной травмы / А.Б. Сингалевский, И.Ю. Малых // Всероссийская научная конференция. -Санкт-Петербург, 2001. - С. 106-107.
107. Смирнов А.В. Антигипоксантаы в неотложной медицине / А.В. Смирнов, Б.И. Криворучко // Анестезиология и реаниматология.-1998. - № 2.-с.50-55.
108. Современные рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы / А.А. Потапов, В.В. Крылов, Л.Б. Лихтерман [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2006. – № 1. – С. 3–8.
109. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии.- М: Медицина, 1977.- С. 63-64.
110. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Д. Горишвили // Современные методы в биохимии. -М: Медицина, 1977.- С. 66-68.
111. Стародубцев А.А. Вторичная профилактика травматической энцефалопатии мексидолом / А.А. Стародубцев // Казанский медицинский журнал. - 2010. – Т. 91. – № 1. - С. 26-31.
112. Стешенко М.М. Вплив мексидолу на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз та процеси окисного фосфорилування в мітохондріях міокарда щурів за умов гострої гіпоксії / М.М. Стешенко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. - К., 2010. – № 4. - С. 64-69.
113. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із невідкладною нейрохірургічною патологією (черепно-мозкова травма): методичні рекомендації / [Педаченко Є.Г., Гук А.П., Каджая Н.В., Білошицький В.В. та ін.]. – Київ, 2005. – 47с.

114. Таланов С.А. Окисний стрес у серцево-судинній системі щурів з хронічним дефіцитом церебрального дофаміну / С.А. Таланов, А.В. Коцюруба, Ю.П. Коркач, В.Ф. Сагач // Фізіол. журн. - 2009. - Т. 55, № 4. - С. 32-40.
115. Титов В.Н. Антиокислительная активность плазмы крови - тест нарушения биологических функций эндоекологии, экзотрофии и реакции воспаления / В.Н. Титов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - М., 2010. - № 7. - С. 3-14.
116. Хоменко І.П. Ускладнення гострих ерозивно-виразкових уражень у постраждалих з травматичним шоком / І.П. Хоменко, Д.П. Ніколюк, О.І. Мащенко // Військова медицина України. - К., 2009. – Т. 9, № 3. - С. 35-38.
117. Хрусталева Ю.А. Критерии установления причинно-следственной связи между механической травмой и летальным исходом в случаях смерти пострадавших на месте происшествия / Ю.А. Хрусталева // Судебно-медицинская экспертиза. - М., 2010. – Т. 53. – № 3. - С. 17-19.
118. Цибуляк Г.Н. Лечение тяжелых повреждений / Цибуляк Г.Н. - СПб: Гиппократ, 2005. - 424 с.
119. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: навчально- метод. посіб / [Педаченко Є.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М.]. – К.: Варта, 2007. – 311 с.
120. Черний В. И. Прогнозирование исхода тяжёлой черепно-мозговой травмы на основании изменений функции функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы / В.И. Черний, Г.А. Городник, И.И. Ребковец // Українській журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2004. – Т. 5, №1 (д.). – С. 89-91.
121. Черний В.И. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью / В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 3(16). – С. 81-84.

122. Черний В.И. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью / В.И. Черний, А.Н. Колесников, Г.А. Городник // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 326-329.
123. Черний В.И. Пентоксифиллин в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза / В.И. Черний, Г.А. Городник, И.А. Андропова // Український хіміотерапевтичний журнал: І Міжнародний Конгрес „Сучасні досягнення інфузійної терапії”, Черкаси, Україна. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 330-333.
124. Черний В.И. Роль синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе травматической болезни головного мозга / В.И. Черний, Г.А. Городник // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 1998. – № 3 (4). – С. 50-54.
125. Шанин В.Ю. Возможности улучшения тканевого дыхания медикаментозными средствами при тяжелой сочетанной травме / В.Ю. Шанин, А.И. Карпищенко, А.А. Будко и др. // Клини. медицина и патофизиология. - 1996. - N 1. - С. 56-60.
126. Шано В.П. Синдром эндогенной интоксикации / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. - К., 2011. – № 1. - С. 35-41.
127. Шлапак И.П. Черепно-мозговая травма: клинико-физиологические и патобиохимические особенности, диагностика и неотложная помощь (Обзор литературы) / И.П. Шлапак, М.Н. Пилипенко // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 1999. – № 4. – С. 47-54.
128. A novel lab-on-a-tube for multimodality neuromonitoring of patients with traumatic brain injury (TBI) / С. Li, P.M.Wu, W. Jung [et al.] // Lab Chip. – 2009. – Vol. 9, № 14. – P. 1988 - 1990.

129. Acerini C.L. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury / C.L. Acerini, R.C.Tasker // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 21, № 7. – P. 611 - 619.
130. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study / M. Klose, A. Juul, J. Struck [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2007. – Vol. 67, № 4. – P. 598 - 606.
131. Alted López E. Updates on severe traumatic brain injury management / Lopez E. Alted, S.B. Aznárez, M.C. Fernández // *Med. Intensiva.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 16 - 30.
132. Ansari M.A. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury / M.A. Ansari, K.N.Roberts, S.W.Scheff // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 443 - 452.
133. Armin S.S. Traumatic subarachnoid hemorrhage: our current understanding and its evolution over the past half century / S.S.Armin, A.R. Colohan, J.H. Zhang // *Neurol. Res.* – 2006. – Vol. 28, № 4. – P. 445 - 452.
134. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury / S.C. Stein, D.I. Graham, X.H. Chen [et al.] // *Neurosurgery.* – 2004. – Vol. 54, № 3. – P. 687 - 691.
135. Auer L. Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma / L. Auer // *J. Acta Neurochirurg.* – 1978. – Vol. 43. – P. 51 - 59.
136. Bigler E.D. Traumatic brain injury and forensic neuropsychology / E.D.Bigler, M.J.Brooks // *Head Trauma Rehabil.* – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 76 - 87.
137. Biochemical, structural, and biomarker evidence for calpain-mediated cytoskeletal change after diffuse brain injury uncomplicated by contusion / M.J. McGinn, B.J. Kelley, L. Akinyi [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2009. – Vol. 68. № 3. – P. 241-249.

138. Cell death in the injured brain: roles of metallothioneins / M. Pedersen, A. Larsen, M. Stoltenberg [et al.] // *Prog. Histochem. Cytochem.* – 2009. – Vol. 44, № 1. – P. 22-27.
139. Cerebral hemodynamic predictors of poor 6-month Glasgow Outcome Score in severe pediatric traumatic brain injury / O. Chaiwat, D. Sharma, Y. Udomphorn [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 657 - 663.
140. Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury / L. Rangel-Castilla, J. Gasco, H.J. Nauta [et al.] // *Neurosurg. Focus.* – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 7- 12.
141. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming / A. Lavinio, I. Timofeev, J. Nortje [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 237 - 244.
142. Christiansen T. Trauma systems and early management of severe injuries in Scandinavia: Review of current state / T. Christiansen, K. Soreide, K. Ringdal // *Injury. Int. J. Care Injured.* – 2009. – Vol. 12. – P. 234 - 240.
143. Classification of traumatic brain injury for targeted therapies. Workshop Scientific Team and Advisory Panel Members / K.E. Saatman, A.C. Duhaime, R. Bullock [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2008. – Vol. 25, № 7. – P. 719 - 738.
144. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study / P. Talving, R. Benfield, P. Hadjizacharia [et al.] // *J. Trauma.* – 2009. – Vol. 66, № 1. – P. 55 - 61.
145. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonist montelukast decreases blood-brain barrier permeability but does not prevent oedema formation in traumatic brain injury / N. Biber, H.Z. Toklu, S. Solakoglu [et al.] // *Brain Inj.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 577 - 584.
146. Edema and brain trauma / A.W. Unterberg, J. Stover, B. Kress [et al.] // *Neuroscience.* – 2004. – Vol. 129, № 4. – P. 1021 - 1029.
147. Egert S. Daily quercetin supplementation dose-dependently increases plasma quercetin concentrations in healthy humans/ S. Egert, S. Wolffram, A. Bosy-Westphal. et al.// *J. Nutr.* – 2008. - V. 138. –P. 1615-1621.

148. Endocrine failure after traumatic brain injury in adults / D.J.Powner, C. Boccalandro, M.S. Alp [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 61 - 70.
149. Endothelial progenitor cell infusion induces hematopoietic stem cell reconstitution in vivo / A.B. Salter, S.K. Meadows, G.G. Muramoto [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 26, № 113. – P. 2104-2107.
150. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage / J. León-Carrión, M.R. Domínguez-Morales, J.M. Barroso y Martín [et al.] // *Pituitary.* – 2005. – Vol. 8, № 3-4. – P. 197 - 202.
151. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury / N. Marklund, A. Bakshi, D.J. Castelbuono [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2006. – Vol. 12, № 13. – P. 1645 - 1680.
152. Experimental models of traumatic brain injury / N. Prieto, R. Gutiérrez-González, J.M. Pascual [et al.] // *Neurocirugia (Astur).* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 225 - 244.
153. Fructose -1,6- difosfate preserves intracellular glutathione and protects cortical neurons against oxidative stress / Z.S. Vexler, A. Wong, C. Francisco [et al.] // *Brain Res.* – 2003. – Vol. 960, № 1-2. – P. 90-98.
154. Fructose-1,6 difosfate as a protective agent for experimental ischemic acute renal failure / N. Antunes, C.A. Martinusso, C.M.Takiya [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 1. – P. 68 - 72.
155. Gao X. Conditional knockout of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus increases death of adult-born immature neurons following traumatic brain injury / X. Gao, J. Chen // *J. Neurotrauma.* – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 443 -456.
156. Gitika B. Quercetin protects C6 glial cells from oxidative stress induced by tertiary-butylhydroperoxide/ B. Gitika, M. Sai Ram, S.K. Sharma // *Free Radic. Res.* – 2006. – V.40. – P. 95–102.
157. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W.Greve, B.J. Zink // *Mt Sinai J. Med.* – 2009. – Vol. 76, № 2. – P. 97 - 104.

158. Heegaard W. Traumatic brain injury / W. Heegaard, M. Biros // *Emerg Med Clin North Am.* – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 655 - 678.
159. Hutchinson P. Surgery for brain edema / P. Hutchinson, I. Timofeev, P. Kirkpatrick // *Neurosurg Focus.* – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 14.
160. Hypoxia-inducible factor-1alpha signaling in aquaporin upregulation after traumatic brain injury / J.Y. Ding, C.W. Kreipke, S.L. Speirs [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2009. – Vol. 453, № 1. – P. 68 - 72.
161. Ioku K. Antioxidative activity of quercetin and quercetin monoglucosides in solution and phospholipid bilayers/ K. Ioku, T. Tsushida, Y. Takei // *Biochimica and Biophysica Acta.* – 1995. – № 1. – P. 99-104.
162. Kapadia R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists / R. Kapadia, J.H. Yi, R. Vemuganti // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 1, № 13. – P. 1813 - 1826.
163. L-Arginine reverses radiation-induced immune dysfunction: the need for optimum treatment window / J. Shukla, S. Chatterjee, V.S. Thakur [et al.] // *Radiat Res.* – 2009. – Vol. 171, № 2. – P. 180 - 187.
164. Lee K.H. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers/ K.H. Lee, E. Park, H.J. Lee // *Nutrition Research and Practice (Nutr Res Pract).* - 2011. - №5(1). – P. 28-33.
165. Lescot T. Exploring altered consciousness states by magnetic resonance imaging in brain injury / T. Lescot, D. Galanaud, L. Puybasset // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1157. – P. 71 - 80.
166. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology / J. Liepert // *Curr. Opin. Neurol.* – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 639 - 643.
167. Margulies S. Combination therapies for traumatic brain injury: prospective considerations / S. Margulies, R. Hicks // *Journal of neurotrauma.* – 2009. – Vol. 26. – P. 925 - 939.
168. Mechanism-based MRI classification of traumatic brainstem injury and its relationship to outcome / R.J. Mannion, J. Cross, P. Bradley [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 128 - 135.

169. Nichol A. D. Can we improve neurological outcomes in severe traumatic brain injury? Something old (early prophylactic hypothermia) and something new (erythropoietin) / A.D.Nichol, D.J. Cooper // *Injury Int. J. Care Injured.* – 2009. – Vol. 40. – P. 471 - 478.
170. Nijboer J.M. Patients beyond salvation? Various categories of trauma patients with a minimal Glasgow Coma Score / J.M. Nijboer, J. van der Naalt, H.J. Ten Duis // *Injury.* – 2009. – Vol. 23. – P. 29 - 32.
171. Oxidative lipidomics of gamma-irradiation-induced intestinal injury / Y.Y. Tyurina, V.A. Tyurin, M.W. Epperly [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 299 – 314.
172. Pang Z., Geddes J.W. Mechanisms of cell death induced by the mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid: acute excitotoxic necrosis and delayed apoptosis / Z. Pang, J.W. Geddes // *J. Neurosci.* – 1997. – Vol. 17, № 9. – P. 3064-3073.
173. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of endoperoxide antimalarials / A. Gautam, T. Ahmed, V. Batra [et al.] // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 289 - 306.
174. Pineda J.A. Biomarkers of proteolytic damage following traumatic brain injury / J.A. Pineda, K.K.Wang, R.L. Hayes // *Brain Pathol.* – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 202-209.
175. Posttraumatic vasospasm detected by continuous brain tissue oxygen monitoring: treatment with intraarterial verapamil and balloon angioplasty / K. Shahlaie, J.E. Boggan, R.E. Latchaw [et al.] // *Neurocrit Care.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 61-69.
176. Povlishock J.T. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 3rd Edition. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons (AANS), Congress of Neurological Surgeons (CNS), AANS/CNS Joint Section on Neurotrauma and Critical Care / J.T.Povlishock, M.R. Bullock // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, № 1. – P. 10 - 106.

177. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration / A.F. De Nicola, F. Labombarda, M.C. Deniselle [et al.] // *Front Neuroendocrinol.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 173-187.
178. Prolonged microgliosis in the rhesus monkey central nervous system after traumatic brain injury / K. Nagamoto-Combs, D.W. McNeal, R. J. Morecraft // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, № 11. – P. 1719 - 1742.
179. Proteolysis of multiple myelin basic protein isoforms after neurotrauma: characterization by mass spectrometry / A.K. Ottens, E.C. Golden, L. Bustamante // *J. Neurochem.* – 2008. – Vol. 104, № 5. – P. 1404-1414.
180. Ragaisis V. Brain contusion: morphology, pathogenesis and treatment / V. Ragaisis // *Medicina (Kaunas).* – 2002. – Vol. 38, № 3. – P. 243-249.
181. Stahel P.F. Traumatic brain injury: impact on timing and modality of fracture care / P.F. Stahel, W. Ertel, C.E. Heyde // *Orthopade.* – 2005. – Vol. 34, № 9. – P. 852 - 864.
182. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury / S.N. Niogi, P. Mukherjee, J. Ghajar // *Brain.* – 2008. – Vol. 131, № 12. – P. 3209-3221.
183. Systemic inflammatory response following acute traumatic brain injury / J. Lu, S.J. Goh, P.Y. Tng [et al.] // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 1, № 14. – P. 3795 - 3813.
184. The mayo classification system for traumatic brain injury severity / J.F. Malec, A.W. Brown, C.L. Leibson, J.T. Flaada [et al.] // *J. Neurotrauma.* – 2007. – Vol. 24, № 9. – P. 1417 - 1424.
185. Timmons S.D. The life-saving properties of blood: mitigating cerebral insult after traumatic brain injury / S.D. Timmons // *Neurocrit Care.* – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 1-3.
186. Tumor necrosis factor alpha expression produces increased blood-brain barrier permeability following temporary focal cerebral ischemia in mice / G.Y. Yang, C. Gong, Z. Qin [et al.] // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 1999. – Vol. 69, № 1. – P. 135-143.

187. Valadka A.B. Surgery of cerebral trauma and associated critical care / A.B.Valadka, C.S.Robertson // Neurosurgery. – 2007. – Vol. 61, № 1. – P. 203 - 220.
188. Vink R. Multifunctional drugs for head injury / R. Vink, A. Nimmo // J. Neurotherapeutics. – 2009. – Vol.6, № 1. – P. 28 - 42.
189. Ziai W.C. Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema? / W.C. Ziai, T.J. Toung, A. Bhardwaj // J Neurol Sci. – 2007. – Vol. 261, № 1-2. – P. 157-166.
190. Ziino C. Vigilance and fatigue following traumatic brain injury / C. Ziino, J. Ponsford // J. Int europsychol Soc. – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 100 - 110.
191. Zimmer A. Diagnostic imaging of traumatic brain injury / A. Zimmer, W. Reith // Radiologe. – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 503 - 516.
192. Zweckberger K. Anatibant, a selective non-peptide bradykinin B2 receptor antagonist, reduces intracranial hypertension and histopathological damage after experimental traumatic brain injury / K. Zweckberger, N. Plesnila // Neurosci Lett. – 2009. – Vol. 454, № 2. – P. 115 - 117.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1

Показатели оксидативного стресса и эндотоксемии у животных в контроле и при изолированной черепно-мозговой травме (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы ЧМТ | | |
|-------|---------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | | | возбудимый (n=8) | промежуточный (n=8) | тормозный (n=8) |
| 1 | ДК, ЕД/мл | 1,64±0,16 | 2,78±0,21 ¹⁾ | 7,82±0,23 ^{1,2)} | 9,37±0,32 ^{1,2,3)} |
| 2 | МДА, мкмоль/г белка | 5,42±0,18 | 8,43±0,75 ¹⁾ | 13,85±1,39 ¹⁾ | 18,8±1,74 ^{1,2,3)} |
| 3 | СОД, Е/мг белка | 0,13±0,02 | 0,05±0,005 ¹⁾ | 0,022±0,005 ^{1,2)} | 0,02±0,001 ^{1,2)} |
| 4 | Каталаза, мкат/л | 30,4±2,3 | 22,73±2,24 | 18,32±1,71 ¹⁾ | 12,83±0,42 ^{1,2,3)} |
| 5 | α-ТФ, мкмоль/л | 3,38±0,35 | 2,17±0,09 ¹⁾ | 2,04±0,12 ¹⁾ | 1,17±0,09 ^{1,2,3)} |
| 6 | МСМ, Е/мл | 0,221±0,01 | 0,243±0,02 | 0,317±0,02 ¹⁾ | 0,381±0,02 ^{1,2)} |

Примечание: обозначена достоверность по сравнению с ¹⁾ – контролем (p<0,05);

²⁾ –возбудимым типом (p<0,05);

³⁾ –промежуточным типом (p<0,05).

Таблица 2

Показатели оксидативного стресса и эндотоксемии у животных в контроле и при турникете в его компрессионном и декомпрессионном периоде (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Периоды турникета | | |
|-------|---------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|
| | | | компрессия (n=8) | декомпрессия, мин. | |
| | | | | 30 (n=8) | 60 (n=8) |
| 1 | ДК, ЕД/мл | 1,64±0,16 | 1,94±0,11 | 1,73±0,12 | 2,34±0,22 ^{1,2,3)} |
| 2 | МДА, мкмоль/г белка | 5,42±0,18 | 6,63±0,31 | 5,84±0,22 | 7,14±0,34 ¹⁾ |
| 3 | СОД, Е/мг белка | 0,13±0,02 | 0,09±0,021 | 0,14±0,03 | 0,09±0,01 |
| 4 | Каталаза, мкат/л | 30,4±2,3 | 31,4±1,93 | 30,86±2,22 | 32,84±2,13 |
| 5 | α-ТФ, мкмоль/л | 3,38±0,35 | 3,54±0,28 | 3,49±0,27 | 2,87±0,16 ²⁾ |
| 6 | МСМ, Е/мл | 0,221±0,01 | 0,231±0,01 | 0,221±0,015 | 0,299±0,02 ¹⁾ |

Примечание: обозначена достоверность по сравнению с ¹⁾ – контролем (p<0,05);

²⁾ –компрессионным периодом турникета (p<0,05);

³⁾ –декомпрессионным периодом турникета в 30 мин. (p<0,05).

Таблица 3

Показатели оксидативного стресса и эндотоксемии у животных в контроле и при сочетанной черепно-мозговой травме в компрессионном и декомпрессионном периоде турникета (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы сочетанной ЧМТ | | | | | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | возбудимый (n=24) | | | промежуточный (n=24) | | | тормозный (n=24) | | |
| | | | Периоды турникета | | | | | | | | |
| | | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | |
| 30' | 60' | 30' | | 60' | 30' | | 60' | | | | |
| 1 | ДК, ЕД/мл | 1,64±0,16 | 4,29±0,25 ¹⁾ | 3,37±0,32 ^{1,2)} | 4,13±0,33 ^{1,2,3)} | 8,36±0,72 ^{1,2,5)} | 7,11±0,58 ^{1,3)} | 9,34±0,83 ^{1,4)} | 11,43±1,02 ^{1,2,5)} | 9,32±0,81 ^{1,3,6)} | 13,81±0,94 ^{1,4,7)} |
| 2 | МДА, мкмоль/г белка | 5,42±0,18 | 9,91±0,77 ¹⁾ | 8,31±0,79 ^{1,2)} | 11,6±0,93 ^{1,2,3)} | 13,95±1,12 ^{1,2,5)} | 10,62±0,92 ^{1,3)} | 14,94±1,11 ¹⁾ | 20,33±1,82 ^{1,2,5)} | 17,63±1,28 ^{1,3,6)} | 23,43±2,13 ^{1,4,7)} |
| 3 | СОД, Е/мг белка | 0,13±0,02 | 0,04±0,003 ¹⁾ | 0,08±0,01 ^{1,2)} | 0,05±0,076 ^{1,2,3)} | 0,02±0,005 ^{1,2,5)} | 0,02±0,005 ^{1,3)} | 0,011±0,009 ^{1,4)} | 0,024±0,001 ^{1,2)} | 0,03±0,002 ^{1,3)} | 0,011±0,001 ^{1,4)} |
| 4 | Каталаза, мкат/л | 30,4±2,3 | 20,65±1,84 ¹⁾ | 23,82±2,03 | 18,97±1,16 ^{1,2,3)} | 17,92±1,34 ^{1,2)} | 18,43±1,29 ^{1,3)} | 14,65±1,06 ^{1,4)} | 13,21±1,18 ^{1,2,5)} | 16,94±1,26 ^{1,3)} | 10,74±1,03 ^{1,4,7)} |
| 5 | α-ТФ, мкмоль/л | 3,38±0,35 | 1,73±0,06 ¹⁾ | 2,24±0,07 ^{1,2)} | 1,41±0,09 ^{1,2,3)} | 1,54±0,08 ^{1,2)} | 2,10±0,06 ^{1,3)} | 1,13±0,06 ¹⁾ | 0,84±0,06 ^{1,2,5)} | 1,14±0,04 ^{1,3,6)} | 0,72±0,02 ^{1,4,7)} |
| 6 | МСМ, Е/мл | 0,221±0,01 | 0,252±0,02 ¹⁾ | 0,255±0,02 ^{1,2)} | 0,323±0,03 ^{1,2,3)} | 0,289±0,03 ^{1,2)} | 0,230±0,02 ^{1,3)} | 0,334±0,01 ¹⁾ | 0,321±0,02 ^{1,2,5)} | 0,301±0,03 ^{1,3,6)} | 0,393±0,02 ^{1,7)} |

Примечание: обозначена достоверность по сравнению с ¹⁾ – контролем (p<0,05); ²⁾ – показателями компрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ³⁾ – показателями 30' декомпрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ⁴⁾ – 60' декомпрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ⁵⁾ – компрессионного периода промежуточного типа (p<0,05); ⁶⁾ – 30' декомпрессионного периода промежуточного типа (p<0,05); ⁷⁾ – 60' декомпрессионного периода промежуточного типа (p<0,05).

Таблица 4

Показатели клеточного звена иммунной системы интактных животных и при изолированной черепно-мозговой травме (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы ЧМТ | | |
|-------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | | возбудимый (n=8) | промежуточный (n=8) | тормозный (n=8) |
| 1 | Общее кол-во лейкоцитов, 10^9 | 5,9±0,25 | 8,1±0,33 ¹⁾ | 14,6±0,85 ^{1,2)} | 18,8±0,4 ^{1,2,3)} |
| 2 | Нейтрофилы палочкоядерные, % | 3,1±0,2 | 6,2±0,4 ¹⁾ | 8,6±0,22 ^{1,2)} | 7,2±0,23 ^{1,2,3)} |
| 3 | Нейтрофилы сегментоядерные, % | 60,5±2,4 | 63,9±3,5 ¹⁾ | 66,4±3,7 ¹⁾ | 72,2±2,6 ^{1,3)} |
| 4 | Эозинофилы, % | 2,0±0,3 | 1,3±0,1 ¹⁾ | - | - |
| 5 | Лимфоциты, % | 29,5±0,9 | 24,0±0,32 ¹⁾ | 20,7±2,1 ¹⁾ | 17,6±0,9 ^{1,2,3)} |
| 6 | Моноциты, % | 4,9±0,3 | 4,6±0,37 | 4,3±0,23 | 3,0±0,4 ^{1,2)} |
| 7 | ФИ, % | 68,3±3,3 | 68,9±4,4 | 66,4±3,9 | 55,2±5,1 ^{1,2,3)} |
| 8 | ФЧ, % | 6,4±0,4 | 12,8±0,34 ¹⁾ | 10,8±0,93 ¹⁾ | 4,7±0,43 ^{1,2,3)} |

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 5

Показатели гуморального звена иммунной системы интактных животных и при изолированной черепно-мозговой травме (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы ЧМТ | | |
|-------|-----------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | | | возбудимый (n=8) | промежуточный (n=8) | тормозный (n=8) |
| 1 | ИЛ-1β, пг/мл | 25,4±2,77 | 30,9±2,54 | 52,8±3,62 ^{1,2)} | 75,6±4,82 ^{1,2,3)} |
| 2 | ИЛ-2, пг/мл | 12,5±1,23 | 15,8±1,11 | 34,6±1,93 ^{1,2)} | 37,3±2,0 ^{1,2)} |
| 3 | ИЛ-4, пг/мл | 28,3±2,62 | 32,4±2,72 | 36,9±3,03 ¹⁾ | 44,7±2,85 ^{1,2,3)} |
| 4 | ИЛ-6, пг/мл | 8,74±0,81 | 63,3±2,65 ¹⁾ | 75,4±3,06 ^{1,2)} | 90,3±3,64 ^{1,2,3)} |
| 5 | ИЛ-8, пг/мл | 8,0±0,6 | 69,9±5,14 ¹⁾ | 133,7±10,6 ^{1,2)} | 184,9±10,9 ^{1,2,3)} |
| 6 | ФНО-α, пг/мл | 37,9±2,4 | 99,8±7,1 ¹⁾ | 159,4±11,8 ^{1,2)} | 323,4±22,5 ^{1,2,3)} |
| 7 | Ig A, г/л | 1,58±0,07 | 1,69±0,13 | 1,72±0,09 | 1,46±0,12 |
| 8 | Ig M, г/л | 1,42±0,36 | 1,51±0,22 | 1,40±0,20 | 1,34±0,26 |
| 9 | Ig G, г/л | 13,75±1,25 | 14,7±0,93 | 14,1±1,2 | 14,0±0,92 |

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 6

Показатели клеточного звена иммунной системы у животных в контроле и при турникете в его компрессионном и декомпрессионном периоде (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Периоды турникета | | |
|----------|--|-------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| | | | компрессия (n=8) | декомпрессия, мин. | |
| | | | | 30 (n=8) | 60 (n=8) |
| 1 | Общее кол-во лейкоцитов, 10 ⁹ | 5,9±0,25 | 6,9±0,2 ¹⁾ | 6,2±0,3 | 7,9±0,28 ^{1,3)} |
| 2 | Нейтрофилы п/я, % | 3,1±0,2 | 4,3±0,1 ¹⁾ | 3,4±0,1 | 5,4±0,2 ¹⁾ |
| 3 | Нейтрофилы с/я, % | 60,5±2,4 | 61,4±4,4 | 61,3±3,3 | 67,1±3,7 |
| 4 | Эозинофилы, % | 2,0±0,3 | 1,5±0,2 | 2,0±0,2 | - |
| 5 | Лимфоциты, % | 29,5±0,9 | 28,7±0,86 | 29,5±1,1 | 24,5±0,9 ^{1,2)} |
| 6 | Моноциты, % | 4,9±0,3 | 4,1±0,3 | 3,8±0,22 ¹⁾ | 3,0±0,2 ¹⁾ |
| 7 | ФИ, % | 68,3±3,3 | 69,2±2,7 | 69,4±2,4 | 59,3±2,9 ^{1,2,3)} |
| 8 | ФЧ, % | 6,4±0,4 | 5,7±0,3 | 9,0±0,4 ¹⁾ | 4,3±0,3 ^{1,3)} |

Примечание: ¹⁾ – обозначена достоверность по сравнению с контролем (p<0,05);

²⁾ – обозначена достоверность по сравнению с компрессионным периодом турникета (p<0,05);

³⁾ – обозначена достоверность по сравнению с декомпрессионным периодом турникета в 30 мин. (p<0,05).

Таблица 7

Показатели гуморального звена иммунной системы у животных в контроле и при турникете в его компрессионном и декомпрессионном периоде (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Периоды турникета | | |
|-------|-----------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | | компрессия (n=8) | декомпрессия, мин. | |
| | | | | 30 (n=8) | 60 (n=8) |
| 1 | ИЛ-1β, пг/мл | 25,4±2,77 | 26,3±2,7 | 25,9±2,6 | 40,5±3,3 ^{1,2,3)} |
| 2 | ИЛ-2, пг/мл | 12,5±1,23 | 12,8±0,94 | 13,6±1,1 | 22,6±2,0 ^{1,2,3)} |
| 3 | ИЛ-4, пг/мл | 28,3±2,62 | 29,1±1,71 | 30,7±2,0 | 40,1±3,3 ^{1,2,3)} |
| 4 | ИЛ-6, пг/мл | 8,74±0,81 | 16,4±0,94 ¹⁾ | 19,7±1,6 ¹⁾ | 28,6±2,2 ^{1,2,3)} |
| 5 | ИЛ-8, пг/мл | 8,0±0,6 | 22,4±1,96 ¹⁾ | 19,5±1,8 ¹⁾ | 33,7±2,4 ^{1,2,3)} |
| 6 | ФНО-α, пг/мл | 37,9±2,4 | 52,5±2,04 ¹⁾ | 49,4±3,3 ¹⁾ | 99,3±4,5 ^{1,2,3)} |
| 7 | Ig A, г/л | 1,58±0,07 | 1,62±0,12 | 1,41±0,10 | 1,52±0,93 |
| 8 | Ig M, г/л | 1,42±0,36 | 1,44±0,27 | 1,45±0,15 | 1,48±0,28 |
| 9 | Ig G, г/л | 13,75±1,25 | 14,6±1,2 | 14,2±0,94 | 15,4±0,93 |

Примечание: ¹⁾ – обозначена достоверность по сравнению с контролем (p<0,05);

²⁾ – обозначена достоверность по сравнению с компрессионным периодом турникета (p<0,05);

³⁾ – обозначена достоверность по сравнению с декомпрессионным периодом турникета в 30 мин. (p<0,05).

Таблица 8

Показатели клеточного звена иммунной системы у животных в контроле и при сочетанной черепно-мозговой травме в компрессионном и декомпрессионном периоде турникета (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы сочетанной ЧМТ | | | | | | | | |
|-------|---------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | | | возбудимый (n=24) | | | промежуточный (n=24) | | | тормозный (n=24) | | |
| | | | Периоды турникета | | | | | | | | |
| | | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | |
| 30' | 60' | 30' | | 60' | 30' | | 60' | | | | |
| 1 | Общее кол-во лейкоцитов, 10^9 | 5,9±0,25 | 9,4±0,31 ¹⁾ | 8,2±0,30 ^{1,2)} | 15,1±0,8 ^{1,2,3)} | 14,7±0,5 ^{1,2)} | 9,2±0,3 ^{1,3)} | 16,5±0,9 ¹⁾ | 17,7±0,7 ^{1,2,5)} | 10,4±0,80 ^{1,3)} | 19,6±0,84 ¹⁾ |
| 2 | Нейтрофилы п/я, % | 3,1±0,2 | 5,7±0,2 ¹⁾ | 4,4±0,1 ^{1,2)} | 5,9±0,2 ^{1,2,3)} | 7,7±0,3 ^{1,2)} | 6,5±0,2 ^{1,3)} | 10,3±0,3 ¹⁾ | 7,1±0,33 ^{1,2)} | 5,8±0,22 ^{1,3,6)} | 10,4±0,34 ¹⁾ |
| 3 | Нейтрофилы с/я, % | 60,5±2,4 | 69,2±3,8 ¹⁾ | 64,1±4,1 | 68,3±3,4 | 67,3±3,3 | 63,4±3,5 | 69,9±3,3 ¹⁾ | 72,6±3,8 ^{1,2)} | 68,1±3,0 | 73,4±4,1 ¹⁾ |
| 4 | Лимфоциты, % | 29,5±0,9 | 21,1±0,8 ¹⁾ | 27,2±0,69 | 22,2±0,95 ^{1,2,3)} | 21,9±0,73 ^{1,2)} | 26,6±0,93 | 17,5±0,68 | 17,0±0,73 ^{1,2,5)} | 22,1±0,81 ^{1,3)} | 14,0±0,94 ¹⁾ |
| 5 | Моноциты, % | 4,9±0,3 | 4,0±0,2 ¹⁾ | 4,3±0,3 | 3,6±0,2 ^{1,2,3)} | 3,1±0,2 ^{1,2)} | 3,5±0,3 ^{1,3)} | 2,3±0,2 ¹⁾ | 3,3±0,3 ^{1,2)} | 4,0±0,3 ^{1,3)} | 2,2±0,2 ¹⁾ |
| 6 | ФИ, % | 68,3±3,3 | 57,4±2,4 ¹⁾ | 63,4±2,73 | 52,8±1,92 ^{1,2,3)} | 54,2±2,0 ^{1,2)} | 60,1±2,3 ^{1,3)} | 51,8±2,4 ¹⁾ | 50,6±2,2 ^{1,2)} | 54,9±2,1 ^{1,3)} | 46,0±1,86 ¹⁾ |
| 7 | ФЧ, % | 6,4±0,4 | 4,9±0,2 ¹⁾ | 5,83±0,31 ^{1,2)} | 4,0±0,26 ^{1,2,3)} | 8,5±0,33 ^{1,2)} | 10,3±0,27 ^{1,3)} | 4,5±0,30 ¹⁾ | 3,8±0,27 ^{1,2,5)} | 4,2±0,30 ^{1,3,6)} | 3,6±0,25 ¹⁾ |

Примечание: обозначена достоверность по сравнению с ¹⁾ – контролем (p<0,05); ²⁾ – показателями компрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ³⁾ – 30' декомпрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ⁴⁾ – 60' декомпрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ⁵⁾ – компрессионного периода промежуточного типа (p<0,05); ⁶⁾ – 30' декомпрессионного периода промежуточного типа (p<0,05); ⁷⁾ – 60' декомпрессионного периода промежуточного типа (p<0,05).

Таблица 9

Показатели гуморального звена иммунной системы у животных в контроле и при сочетанной черепно-мозговой травме в компрессионном и декомпрессионном периоде турникета (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы сочетанной ЧМТ | | | | | | | | |
|-------|-----------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | возбудимый (n=24) | | | промежуточный (n=24) | | | тормозный (n=24) | | |
| | | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | |
| | | | | 30' | 60' | | 30' | 60' | | 30' | 60' |
| 1 | ИЛ-1β, пг/мл | 25,4±2,77 | 39,8±2,8 ¹⁾ | 37,6±3,2 ^{1,2)} | 69,6±5,7 ^{1,2,3)} | 64,3±4,9 ^{1,2)} | 59,7±5,1 ^{1,3)} | 85,9±7,4 ^{1,4)} | 94,9±8,1 ^{1,2,5)} | 87,9±6,9 ^{1,3,6)} | 153,0±10,4 ^{1,4,7)} |
| 2 | ИЛ-2, пг/мл | 12,5±1,23 | 25,9±1,83 ¹⁾ | 24,4±1,86 ^{1,2)} | 68,3±5,34 ^{1,2,3)} | 58,9±4,82 ^{1,2)} | 41,9±3,79 ^{1,3)} | 98,4±8,43 ^{1,4)} | 44,6±3,36 ^{1,2,5)} | 52,3±4,9 ^{1,3,6)} | 89,2±7,34 ^{1,4)} |
| 3 | ИЛ-4, пг/мл | 28,3±2,62 | 46,7±3,2 ¹⁾ | 40,3±3,1 ^{1,2)} | 78,4±6,9 ^{1,2,3)} | 48,5±3,7 ^{1,2)} | 49,3±3,7 ^{1,3)} | 66,9±4,1 ¹⁾ | 58,8±5,0 ^{1,2,5)} | 59,9±4,6 ^{1,3)} | 60,4±5,2 ^{1,4)} |
| 4 | ИЛ-6, пг/мл | 8,74±0,81 | 68,4±4,7 ¹⁾ | 49,5±3,8 ^{1,2)} | 77,6±6,3 ^{1,2,3)} | 81,9±7,7 ^{1,2)} | 70,6±6,2 ^{1,3)} | 112,0±9,3 ^{1,4)} | 124,3±10,4 ^{1,2,5)} | 130,4±11,4 ^{1,3,6)} | 260,8±17,9 ^{1,4,7)} |
| 5 | ИЛ-8, пг/мл | 8,0±0,6 | 77,9±5,3 ¹⁾ | 70,8±6,6 ^{1,2)} | 129,8±10,7 ^{1,2,3)} | 180,2±13,4 ^{1,2)} | 164,3±13,1 ^{1,3)} | 267,9±20,1 ^{1,4)} | 191,8±17,3 ^{1,2)} | 188,5±16,8 ^{1,3)} | 317,2±25,5 ^{1,4,7)} |
| 6 | ФНО-α, пг/мл | 37,9±2,4 | 184,9±11,4 ¹⁾ | 125,4±11,7 ^{1,2)} | 259,4±20,5 ^{1,2,3)} | 186,6±11,8 ^{1,2)} | 179,8±13,4 ^{1,3)} | 312,4±26,4 ^{1,4)} | 294,7±20,1 ^{1,2,5)} | 311,8±26,1 ^{1,3,6)} | 522,3±37,9 ^{1,4,7)} |
| 7 | Ig A, г/л | 1,58±0,07 | 2,33±0,13 ¹⁾ | 2,06±0,11 ^{1,2)} | 1,48±0,093 ^{2,3)} | 1,73±0,11 ^{1,2)} | 1,67±0,09 | 1,34±0,12 | 1,82±0,11 ^{1,2,5)} | 1,79±0,12 | 1,33±0,09 |
| 8 | Ig M, г/л | 1,42±0,36 | 1,50±0,13 ¹⁾ | 1,52±0,11 | 1,40±0,09 | 1,43±0,13 | 1,52±0,1 ^{1,3)} | 1,21±0,09 ¹⁾ | 1,34±0,1 | 1,26±0,09 | 0,95±0,08 ¹⁾ |
| 9 | Ig G, г/л | 13,75±1,25 | 14,3±1,15 | 14,9±0,92 | 12,6±1,14 | 13,8±1,10 | 12,9±1,13 | 11,4±1,09 ¹⁾ | 12,8±0,97 | 13,0±1,15 | 10,4±1,1 ¹⁾ |

Примечание: обозначена достоверность по сравнению с ¹⁾ – контролем (p<0,05); ²⁾ – показателями компрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ³⁾ – 30' декомпрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ⁴⁾ – 60' декомпрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ⁵⁾ – компрессионного периода промежуточного типа (p<0,05); ⁶⁾ – 30' декомпрессионного периода промежуточного типа (p<0,05); ⁷⁾ – 60' декомпрессионного периода промежуточного типа (p<0,05).

Таблица 10

Показатели оксидативного стресса и эндотоксемии у животных в контроле и при введении кверцетина в начальном периоде изолированной черепно-мозговой травмы (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы ЧМТ | | |
|-------|---------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | | | возбудимый (n=8) | промежуточный (n=8) | тормозный (n=8) |
| 1 | ДК, ЕД/мл | 1,64±0,16 | 2,38±0,22 ¹⁾ | 3,93±0,28 ^{1,2)} | 6,54±0,49 ^{1,2,3)} |
| 2 | МДА, мкмоль/г белка | 5,42±0,18 | 6,39±0,67 | 12,75±1,14 ¹⁾ | 15,41±1,27 ^{1,2)} |
| 3 | СОД, Е/мг белка | 0,13±0,02 | 0,08±0,005 ¹⁾ | 0,073±0,005 ¹⁾ | 0,06±0,002 ^{1,2)} |
| 4 | Каталаза, мкат/л | 30,4±2,3 | 29,41±2,14 | 21,95±2,03 ¹⁾ | 18,72±1,62 ^{1,2)} |
| 5 | α-ТФ, мкмоль/л | 3,38±0,35 | 2,75±0,09 | 2,39±0,08 ^{1,2)} | 1,93±0,08 ^{1,2)} |
| 6 | МСМ, Е/мл | 0,221±0,01 | 0,233±0,01 | 0,281±0,01 ¹⁾ | 0,284±0,01 ^{1,2)} |

Примечание: ¹⁾ – обозначена достоверность по сравнению с контролем (p<0,05);
²⁾ – обозначена достоверность по сравнению с возбудимым типом (p<0,05);
³⁾ – обозначена достоверность по сравнению с промежуточным типом (p<0,05).

Таблица 11

Показатели оксидативного стресса и эндотоксемии у животных в контроле и при сочетанной черепно-мозговой травме в компрессионном и декомпрессионном периоде турникета (M±m)

| № п/п | Показатели, ед. | Контроль (интактные) (n=8) | Типы сочетанной ЧМТ | | | | | | | | |
|-------|---------------------|----------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------|------------------------------|--------------|----------------------------|
| | | | возбудимый (n=24) | | | промежуточный (n=24) | | | тормозный (n=24) | | |
| | | | Периоды турникета | | | | | | | | |
| | | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | | компрессия | декомпрессия | |
| 30' | 60' | 30' | | 60' | 30' | | 60' | | | | |
| 1 | ДК, ЕД/мл | 1,64±0,16 | 2,84±0,21 ¹⁾ | | 3,93±0,28 ¹⁾ | 4,52±0,56 ^{1,2)} | | 5,92±0,63 ¹⁾ | 6,29±0,61 ^{1,2)} | | 7,35±0,82 ¹⁾ |
| 2 | МДА, мкмоль/г белка | 5,42±0,18 | 8,41±0,69 ¹⁾ | | 10,16±0,85 ¹⁾ | 9,34±1,13 ^{1,2)} | | 11,28±1,21 ¹⁾ | 10,44±1,34 ^{1,2,4)} | | 15,62±1,67 ^{1,5)} |
| 3 | СОД, Е/мг белка | 0,13±0,02 | 0,07±0,004 ¹⁾ | | 0,05±0,006 ¹⁾ | 0,04±0,003 ^{1,2)} | | 0,03±0,002 ¹⁾ | 0,03±0,002 ^{1,2)} | | 0,02±0,002 ¹⁾ |
| 4 | Каталаза, мкат/л | 30,4±2,3 | 22,93±1,94 ¹⁾ | | 18,87±1,66 ¹⁾ | 18,94±1,61 ¹⁾ | | 15,81±1,28 ¹⁾ | 15,73±1,14 ^{1,2)} | | 13,31±1,11 ¹⁾ |
| 5 | α-ТФ, мкмоль/л | 3,38±0,35 | 1,95±0,076 ¹⁾ | | 1,63±0,09 ¹⁾ | 1,72±0,08 ¹⁾ | | 1,54±0,08 ¹⁾ | 1,34±0,06 ^{1,2)} | | 0,97±0,07 ^{1,5)} |
| 6 | МСМ, Е/мл | 0,221±0,01 | 0,240±0,015 | | 0,252±0,02 | 0,292±0,02 ^{1,2)} | | 0,301±0,02 ¹⁾ | 0,294±0,01 ^{1,2)} | | 0,332±0,02 ¹⁾ |

Примечание: обозначена достоверность по сравнению с ¹⁾ – контролем (p<0,05); ²⁾ – показателями компрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ³⁾ – 60' декомпрессионного периода возбудимого типа (p<0,05); ⁴⁾ – компрессионного периода промежуточного типа (p<0,05); ⁵⁾ – 60' декомпрессионного периода промежуточного типа (p<0,05).