

Выводы

1. КФБ не вызывают прямую кальцификацию;
2. КФБ не изменяют конформацию антикальцифицирующих белков;
3. единственным на данный момент выявленным механизмом патогенности КФБ является токсичность для эндотелиальных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu C.Y., Young L., Young D. et al. Bions: a family of biomimetic mineral-organic complexes derived from biological fluids. PLoS One. 2013. Vol. 8. № 9. 75501 p.

2. Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Глушкова Т.В. и др. Сходство минерало-органических наночастиц, выделенных из атеросклеротических бляшек, и искусственно синтезированных минерало-органических наночастиц. Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 15. № 4. С. 57-63.

Kutikhin A. G., Velikanova E.A., Glushkova T.V. i dr. Skhodstvo mineralo-organicheskikh nanochastits, vydelennykh iz ateroskleroticheskikh blyazhek, i iskusstvenno sintezirovannykh mineralo-organicheskikh nanochastits. Medicina v Kuzbasse. 2015. T. 15. № 4. S. 57-63.

3. Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Филиппов Д.Е. и др. Роль кальций-фосфатных бионов в патогенезе атеросклероза: токсичность для эндотелия. Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 6. С. 57-63.

Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Filip'ev D.E. i dr. Rol' kal'ciy-fosfatnykh bionov v patogeneze ateroskleroza: toksichnost' dlya endoteliya. Permskiy medicinskiy zhurnal. 2015. T. 32. № 6. S. 57-63.

4. Sin'kov M. A., Filip'ev D. E., Sevost'yanova V. V. et al. Experimental model of rat aorta angioplasty with a Paclitaxel releasing balloon catheter. Bull Exp Biol Med. 2014. Vol. 156. № 3. P. 413-415.

5. Miller V. M., Rodgers G., Charlesworth J. A. et al. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004. Vol. 287. № 3. P. 1115-1124.

6. Pusk s L. G., Tiszlavicz L., R zga Z. et al. Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerotic plaques. Acta Biol Hung. 2005. Vol. 56. № 3-4. P. 233-245.

7. Lee Y. S. Morphogenesis of calcification in porcine bioprosthesis: insight from high resolution electron microscopic investigation at molecular and atomic resolution. J Electron Microsc (Tokyo). 1993. Vol. 42. № 3. P. 156-165.

8. Delogne C., Lawford P. V., Habesch S. M. et al. Characterization of the calcification of cardiac valve bioprosthesis by environmental scanning electron microscopy and vibrational spectroscopy. J Microsc. 2007. Vol. 228. P. 62-77.

9. Weska R. F., Aimoli C. G., Nogueira G. M. et al. Natural and prosthetic heart valve calcification: morphology and chemical composition characterization. Artif Organs. 2010. Vol. 34. № 4. P. 311-318.

10. Schlieper G., Grotemeyer D., Aretz A. et al. Analysis of calcifications in patients with coral reef aorta. Ann Vasc Surg. 2010. Vol. 24. № 3. P. 408-414.

11. Schlieper G., Aretz A., Verberckmoes S. C. et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 21. № 4. P. 689-696.

12. Bertazzo S., Gentleman E., Cloyd K. L. et al. Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification. Nat Mater. 2013. Vol. 12. № 6. P. 576-583.

13. Heiss A., DuChesne A., Denecke B. et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. J Biol Chem. 2003. Vol. 278. № 15. P. 13333-13341.



УДК: 615.03:616.831-001:616-005.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Г.А. Бояринов¹, Л.В. Бояринова¹, А.В. Дерюгина², Р.Р. Зайцев¹, О.Д. Соловьева¹, Е.И. Яковлева¹,

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Бояринов Геннадий Андреевич – e-mail: boyarin46@mail.ru

Результаты экспериментально-клинического исследования показали, что формирующиеся при черепно-мозговой травме гипоксиркуляция кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов вызывают нарушение цитоскелета эндотелиальных клеток и микроциркуляции в микрососудах миокарда. Эти изменения сопровождаются развитием тромбоцитопении. Применение мексикора в посттравматическом периоде сдерживает интенсивность формирования неспецифических факторов активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны эндотелиоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, цитопротектор мексикор.

The results of experimental and clinical studies have shown that gipocirculation, hypoxia, acidosis and increased production of free radicals formed by traumatic brain injury cause disruption of the cytoskeleton of endothelial cells and microcirculation in the microvessels of the myocardium. These changes are accompanied by the development of thrombocytopenia. The use of mexicor in the posttraumatic period constrains the intensity of the formation of nonspecific activation of vascular-platelet hemostasis and provides a stabilizing influence on the membranes of endothelial cells, platelets and red blood cells.

Key words: traumatic brain injury, the state of the vascular-platelet hemostasis, cytoprotector mexicor.

Введение

Расстройство физиологических функций организма при травме головного мозга носят чрезвычайно разнообразный характер и протекают в рамках динамического стереотипа, названного болезнью поврежденного мозга. Воздействие механической энергии приводит к первичным структурно-функциональным повреждениям мозга, которые, в свою очередь, запускают целый каскад вторичных реакций на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях. Эти реакции вовлекают в патогенез травматической болезни не только первично поврежденные, но и изначально интактные структуры, развивается дисфункция основных функциональных систем, участвующих в поддержании гомеостаза [1–3].

Отдельные авторы указывают, что в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) наблюдается системное повреждение сосудистого эндотелия [4, 5], которое имеет неспецифический характер [2, 6]. Основными факторами, вызывающими перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток, являются сопровождающие сочетанную ЧМТ гемодинамические сдвиги, гипоксия и окислительный стресс [2, 7–9]. Формирующиеся системные структурные повреждения в сосудах микроциркуляторного русла способствуют агрегации, сладжированию и тромбообразованию форменных элементов крови. Неспецифическое повреждение сосудистого эндотелия сопровождается синтезом и экспрессией эндотелиоцитами основных индукторов агрегации тромбоцитов: тромбоксан А2, фактор агрегации тромбоцитов и АДФ [2, 7]. Все это приводит к активации сосудистотромбоцитарного звена гемостаза и является основой развития ДВС-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности [10, 11]. Поэтому для оптимизации терапии травматической болезни мозга необходимо использовать препараты, обладающие способностью корригировать эндотелиальную дисфункцию, а также проявляющие противогипоксическую и антиоксидантную активность, что позволит улучшить энергетический обмен в клетках и уменьшить последствия оксидативного стресса. В этой связи особый интерес представляет отечественный цитопротектор Мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат), способный улучшать клеточный энергообмен за счет активации энергосинтезирующей функции митохондрий, переключая его на менее кислородзатратный путь синтеза молекул АТФ. Энергосинтезирующий эффект препарата связан с увеличением доставки и потребления клетками сукцината, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой [8, 12, 13]. Антиоксидантные свойства мексикора определяются, образующимся в результате диссоциации производным 3-оксипиридина – эмоксипином, который благодаря своим антирадикальным свойствам оказывает стабилизирующее воздействие на клеточные мембраны, восстанавливая функциональную активность клеток. Мексикор способен в условиях гипоксии восстанавливать NO-продуцирующую функцию эндотелия сосудов [8, 14–16].

Цель исследования: оценить возможности применения цитопротектора Мексикора для коррекции изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 36 белых нелинейных крысах-самках массой 180–200 г, по 18 крыс в каждой

серии. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» и требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете. ЧМТ моделировали путем свободного падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область головы [17]. В опытной серии крысам после ЧМТ в течение 12 дней ежедневно внутрибрюшинно два раза в день вводили мексикор в дозе 8,0 мг/кг в сутки, в контрольной – физиологический раствор в том же объеме. Введение препарата осуществляли через 1 час после нанесения животным ЧМТ. На 3-, 7- и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ на фоне внутрибрюшинного наркоза тиопенталом натрия (100 мг/кг) производили срединную торакотомию и извлекали сердце (по 6 животных из каждой группы в отмеченные временные интервалы). Биоптаты миокарда левого желудочка помещали в 2,5% раствор глютарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах и заключали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D (фирмы FEI США), фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III и изучали структурные изменения гемокapилляров.

Обследованы 60 пострадавших с сочетанной ЧМТ в возрасте от 21 года до 80 лет, госпитализированные в ОРИТ в состоянии травматического и геморрагического шока II–III ст. Больные были разделены на две группы, сравнимые по исходной тяжести состояния (APACHE II 21,5±4,0 баллов). Больным контрольной группы (n=30) проводили стандартное лечение. Основная группа (n=30) состояла из пациентов, которым дополнительно проводили постоянную внутривенную инфузию мексикора в дозе 100 мг/час в течение 10–12 дней нахождения их в отделении реанимации. Количество тромбоцитов, эритроцитов и содержание гемоглобина определяли на гематологическом анализаторе «Mindray BC 2300». Мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ), объемную скорость выброса (ОСВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) исследовали с помощью компьютерного комплекса «Диамант-М» (Россия). Содержание лактата определяли из проб венозной (v. subclavia) крови на аппарате «Biosen C_lain» (Германия). Суммарную активность свободнорадикальных реакций (I max) изучали в артериальной крови на приборе БХЛ-07 (Россия). Вышеперечисленный комплекс исследований проводили в 1-е сутки (при поступлении) и через 3, 5, 7 и 10 суток лечения. Для определения нормальной величины I max проводили исследование крови, забор которой производили из кубитальной вены утром, натощак у 60 здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 20 до 60 лет, проживающих в Нижегородском регионе. Обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Различия средних величин признавались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

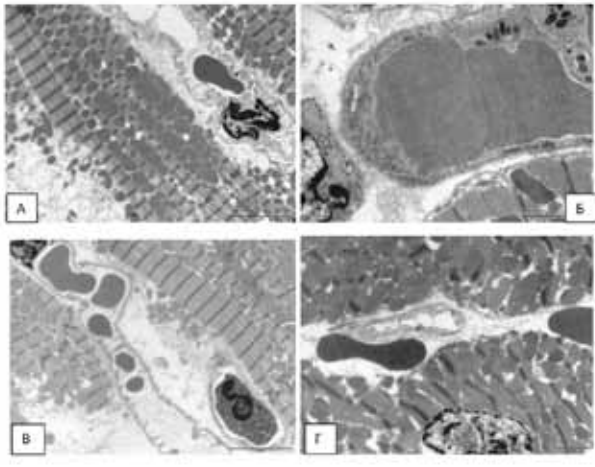


РИС. 1.
Кровеносные капилляры миокарда контрольной серии на 3-и сутки после травмы. А - х4400, Б - х22000, В - х4400, Г - х5600.

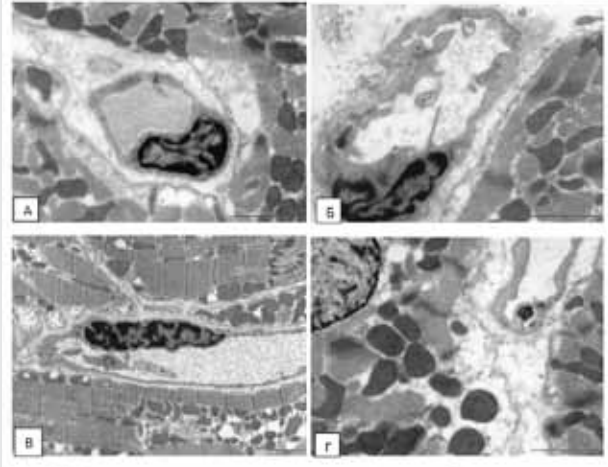


РИС. 3.
Гемокапилляры миокарда контрольной серии на 7-е сутки после травмы. А, Б, Г - х11000, В - х5600.

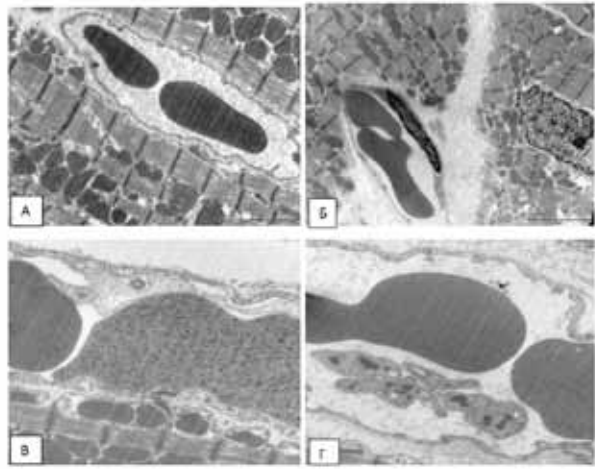


РИС. 2.
Кровеносные капилляры миокарда опытной серии на 3-и сутки после травмы. А - х8900, Б - х4400, В - х15000, Г - х12600.

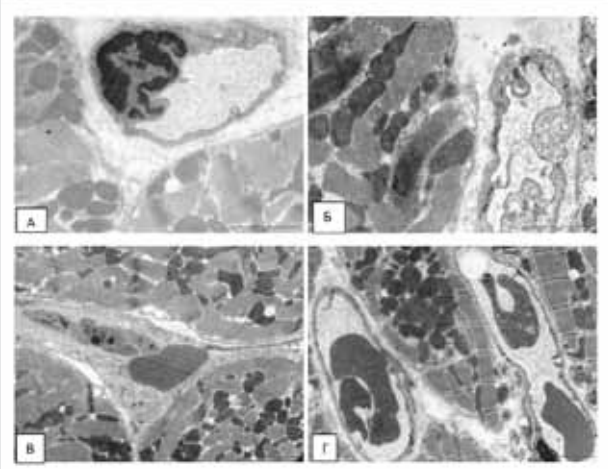


РИС. 4.
Кровеносные капилляры миокарда опытной серии на 7-е сутки после травмы. А, Б - х11000, В - х7100, Г - х5600.

Результаты и их обсуждение

Исследование гемокапилляров миокарда показало, что на 3-и сутки посттравматического периода у животных контрольной серии эндотелий в ряде микрососудов был набухший, местами отёчный, выявлялась вакуализация цитоплазмы (рис. 1А). В отдельных случаях наблюдали выход эритроцитов за пределы сосудистого русла (Г). В просвете ряда капилляров обнаруживали мембранные структуры, пузыри (А, Г), тромбы из эритроцитов и тромбоцитов (Б), микроагрегаты эритроцитов, ретикулоциты, нейтрофилы (В). Наличие мембранных структур, пузырей, тромбов способствовало затруднению микроциркуляции. В 20% просветы капилляров не содержали осмиофильный материал, что указывает на отсутствие циркуляции в микрососудах (феномен *no-reflow*).

У крыс опытной серии в этот период контрольного времени определялись только внутрисосудистые изменения, и они были менее выраженными по сравнению с контрольными животными. В 38% капилляров (рис. 2А) определя-

лись эритроциты и тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал (плазменные белки). В отдельных гемокапиллярах выявлялись микроагрегаты эритроцитов (Б) и тромбоцитов (Г), обнаруживались ретикулоциты (В) и единичные нейтрофилы. В 41% микрососудов отмечалось уменьшение аморфного осмиофильного материала.

На 7-е сутки посттравматического периода у опытных животных отмечалась положительная динамика восстановления микроциркуляторного русла миокарда: большая часть микрососудов (65%) содержала эритроциты и тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал (рис. 4А). В 2 раза уменьшилось (по отношению к 3-м суткам) число капилляров, содержащих небольшое количество грубодисперсного осмиофильного аморфного материала (Б). В 6% капилляров (против 13% на 3-и сутки) выявлены агрегаты тромбоцитов и эритроцитов (В), микроагрегаты эритроцитов и ретикулоцитов, единичные тромбоциты и ретикулоциты (Г).

На 12-е сутки посттравматического периода в обеих сериях, по сравнению с предшествующими этапами исследования,

ТАБЛИЦА.

Динамика показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса, содержания тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, лактата и активных форм кислорода у больных в сравниваемых группах (M±m)

Показатели	Должные величины	Группа	Этапы исследования, сутки				
			1	3	5	7	10
Тромбоциты	150-450 x 10 ⁹ /л	1-я	143±9,0	125±7,0	122±8,0	229±13,0*	311±8,0*
		2-я	145±6,0	142±4,0▲	217±4,0*▲	319±6,0*▲	464±4,0*▲
Эритроциты	4,0-5,0 x 10 ¹² /л	1-я	4,37±0,17	3,63±0,17*	3,67±0,11*	3,96±0,05	3,85±0,05*
		2-я	4,25±0,16	3,61±0,15*	3,67±0,12*	3,94±0,09	3,75±0,06*
Hb	13,5-15,5 г/дл	1-я	10,2±0,5	9,4±0,6	10,8±0,7	11,0±0,5	11,6±0,5
		2-я	10,3±0,6	9,5±0,5	10,6±0,5	10,7±0,5	11,3±0,6
МСЛЖ	2,0-4,5 Вт	1-я	1,66±0,021	1,61±0,020	2,03±0,040*	2,13±0,028*	1,88±0,024*
		2-я	1,71±0,017	3,12±0,051*▲	3,60±0,036*▲	3,56±0,033*▲	3,51±0,0385*▲
ОСВ	150-390 мл/с	1-я	130,3±1,35	130,2±1,25	176,4±1,06*	179,7±0,73*	177,4±0,42*
		2-я	130,8±1,37	257,6±1,02*▲	264,8±1,00*▲	262,7±0,88*▲	261,5±0,82*▲
ОПСС	892-1348 дин*см ⁻⁵ *с	1-я	1416±47,3	1536±22,2*	1346±32,0	1295±28,2*	1203±32,5*
		2-я	1414±45,4	1299±39,5*▲	1211±34,9*▲	1186±30,5*▲	1166±26,3*
Лактат	0,9-1,7 ммоль/л	1-я	2,25±0,10	3,50±0,12*	2,70±0,12*	2,60±0,10*	2,40±0,12
		2-я	2,20±0,11	2,50±0,09▲	2,30±0,10▲	2,35±0,09▲	2,40±0,11
I max	150±1,4 имп/сек	1-я	199±2,5	209±1,9*	217±1,9*	197±1,1	176±1,0*
		2-я	195±2,6	186±2,7*▲	152±2,4*▲	130±1,1*▲	123±1,2*▲

Примечание: * – достоверность динамики оцениваемых показателей в процессе лечения относительно периода поступления больных, 1-я – контрольная; 2-я – основная группа. ▲ – достоверность различий сравниваемых показателей между группами.

наблюдается постепенное восстановление структуры микроциркуляторного русла, но по-прежнему изменения ее были более выражены в контрольной серии.

Оценивая ультраструктуру микроциркуляторного русла миокарда, можно заключить, что на 3-и и 7-е сутки после травмы у животных контрольной серии определяются выраженные изменения самих капилляров и внутри- и внесосудистые нарушения. Внутривнутрибрюшинное введение мексикора сдерживает повреждение архитектоники микроциркуляторного русла в миокарде. У этих животных в этот период определяются менее выраженные внутрисосудистые изменения. Формирующиеся структурные повреждения микроциркуляторного русла в миокарде крыс, перенесших ЧМТ, способствуют агрегации, сладжированию и тромбообразованию форменных элементов крови.

Уже в первые сутки после травмы у больных обеих групп отмечен одинаковый уровень снижения тромбоцитов (таблица). Основной причиной тромбоцитопении является потребление тромбоцитов в процессе активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Роль кровопотери в развитии этого состояния была одинаковой в обеих группах, так как количество эритроцитов и содержание в них гемоглобина не отличалось в сравниваемых группах на всех этапах исследования. В контрольной группе тромбоцитопения достигает максимума на 3-и и 5-е сутки после травмы. Количество тромбоцитов, по сравнению с первыми сутками, снижается на 13% и 15% соответственно. На 7-е и 10-е сутки число тромбоцитов возросло и превышало уровень первых суток в 1,6 раза и 2,2 раза соответственно, но не достигало верхних границ должных величин.

У пациентов на фоне инфузии мексикора тромбоцитопения максимально проявляется на 3-и сутки после травмы и степень ее выраженности определяется на 14% меньше, чем в контрольной группе. На 5-е сутки количество тромбоцитов повышается на 50%, в то время как в

контрольной группе продолжает уменьшаться относительно первых суток после травмы. На 7-е сутки травматической болезни наблюдается восстановление уровня тромбоцитов, а на 10-е сутки он достигает верхних границ должных величин. Статистически значимые различия между содержанием тромбоцитов в крови в сравниваемых группах появляются на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах посттравматического периода.

Известно, что на функции эндотелиоцитов и тромбоцитов оказывают существенное регуляторное влияние гемодинамические сдвиги [7], а пострадавшие с сочетанной ЧМТ, госпитализированные в ОРИТ, находились в состоянии травматического и геморрагического шока II–III ст. В первые сутки после травмы у пострадавших обеих групп определялась одинаково пониженной МСЛЖ относительно должных величин. На 3-и сутки после травмы, несмотря на проведение интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии, у пациентов контрольной группы МСЛЖ не изменяется и остается на прежнем уровне, а у больных, защищенных мексикором, возрастает на 82%. На 5-е сутки травматической болезни у пациентов контрольной группы МСЛЖ увеличивается на 22% по сравнению с периодом их поступления и составляет 2,03±0,040 Вт, а у больных на фоне инфузии мексикора – возрастает на 110% и составляет 3,60±0,036 Вт. На достигнутых величинах в группах МСЛЖ остается такой же и на 7-е и 10-е сутки исследования. При этом статистически значимые различия между значениями МСЛЖ в сравниваемых группах появляются на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах посттравматического периода.

ОСВ у пострадавших при поступлении определялась пониженной, по сравнению с ее должными величинами, и была одинаковой в обеих группах. На 3-и сутки после травмы у пациентов контрольной группы ее величина остается на прежнем уровне, а у больных, защищенных мексикором,

возрастает на 96%. На 5-е сутки лечения у пациентов контрольной группы ОСВ увеличивается на 35% по сравнению с периодом их поступления и составляет $176,4 \pm 1,06$ мл/с, а у больных на фоне инфузии мексикора возрастает на 102% и составляет $264,8 \pm 1,00$ мл/с. На достигнутых величинах в группах ОСВ остается такой же на 7-е и 10-е сутки исследования. При этом статистически значимые различия между значениями ОСВ в сравниваемых группах появляются на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах травматической болезни.

В первые сутки после травмы у пострадавших обеих групп определялось одинаково повышенным ОПСС относительно должных величин. На 3-и сутки лечения у пациентов контрольной группы ОПСС возросло на 8%, а у больных, защищенных мексикором, уменьшилось на 8%. На 5-е сутки травматической болезни ОПСС уменьшилось в обеих группах пациентов по сравнению с периодом их поступления, в контрольной на 5% и составило $1346 \pm 3,20$ дин*см⁻⁵*с, а у больных на фоне инфузии мексикора – на 14% и составило $1211 \pm 3,49$ дин*см⁻⁵*с. На 7-е и 10-е сутки после травмы в сравниваемых группах наблюдается дальнейшее снижение ОПСС. Достоверно низкие значения ОПСС у пациентов на фоне инфузии мексикора, по сравнению с контрольной группой, определяются уже на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах исследования посттравматического периода.

Сравнительный анализ показателей гемодинамики свидетельствует, что при поступлении у пострадавших в обеих группах определяется гипоциркуляторный тип кровообращения в одинаковой степени выраженный. В результате снижения МСЛЖ и ОСВ уменьшилась скорость движения крови, а вследствие этого и сила бокового сдвига в направлении к стенке сосуда, а это способствовало замедлению секреции эндотелиоцитами оксида азота (NO), ибо известно, что основным регулятором его экспрессии является сила, действующая на эндотелий при движении крови [18]. NO является мощным вазодилататором. Возникший при этом дисбаланс эндотелий-зависимой сократимости и релаксации сосудов вызвал повышение ОПСС. Выявленная направленность изменений МСЛЖ, ОСВ и ОПСС в процессе проведения инфузионно-трансфузионной терапии убедительно показала, что у больных на фоне инфузии мексикора, по сравнению с пациентами контрольной группы, в более ранние сроки восстанавливаются функциональные показатели сердечно-сосудистой деятельности и в меньшей степени снижается синтез NO. Последний, кроме вазодилатирующего эффекта, обладает мощными антиагрегантными и антиадгезивными действиями на тромбоциты и другие клетки крови. В этой связи на снижение уровня постоянно синтезируемого клетками эндотелия NO указывают и выявленные внутрисосудистые изменения в гемокапиллярах миокарда у крыс, перенесших ЧМТ, которые были более выражены в контрольной серии и проявлялись в адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов.

Вследствие развивающейся гипоциркуляции кровообращения, снижения содержания эритроцитов и гемоглобина в организме пациентов после перенесенной сочетанной ЧМТ формируется кислородная задолженность. Концентрация молочной кислоты у пострадавших при поступлении определялась повышенной и была одинако-

вой в обеих группах. Через трое суток после травмы, относительно предшествующего этапа, у пациентов контрольной группы уровень лактата увеличился на 52%, а у больных, защищенных мексикором, всего лишь на 15%. На 5-е и 7-е сутки посттравматического периода, по сравнению с предшествующим этапом исследования, в обеих группах определялось снижение уровня лактата. Однако, начиная с 3-х суток после травмы, концентрация молочной кислоты в венозной крови определялась достоверно меньше у пациентов, защищенных мексикором, чем в контрольной группе, и такая направленность сохранялась до 7-х суток течения травматической болезни. На 10-е сутки после травмы уровень лактата выявлялся одинаковым в обеих группах, но превышал его должные значения на 60%. Быстро развивающаяся и длительно сохраняющаяся гипоксия у больных, перенесших сочетанную ЧМТ, оказывала неблагоприятное воздействие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и способствовала повышенному образованию активных форм кислорода.

Активность свободнорадикальных процессов в артериальной крови в 1-е сутки наблюдения возросла относительно должных величин и выявлялась одинаковой в обеих группах больных. На протяжении последующих 10 суток посттравматического периода у пациентов контрольной группы уровень циркулирующих активных форм кислорода в артериальной крови достоверно превышал таковой у больных, защищенных мексикором. Такая направленность активности свободнорадикальных процессов в сравниваемых группах свидетельствует о более активном протекании их в организме пациентов контрольной группы по сравнению с больными, защищенными мексикором.

Анализируя результаты проведенного экспериментально-клинического исследования, можно заключить, что развивающиеся при сочетанной ЧМТ гипоциркуляция кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов приводят к перестройке цитоскелета эндотелиальных клеток. Неспецифическое системное повреждение сосудистого эндотелия вызывает системную активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Этот механизм коагуляции сопровождается повышенным потреблением тромбоцитов, но у больных, защищенных мексикором, определяется статистически значимо больше тромбоцитов, по сравнению с контрольной группой, на всех этапах исследования. Повышенное потребление тромбоцитов у пациентов контрольной группы свидетельствует о более выраженной активации в их организме сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза, чем у больных, защищенных мексикором. Сравнительный анализ показателей гемодинамики, содержания лактата и активных форм кислорода в крови свидетельствует, что у пациентов на фоне инфузии мексикора, по сравнению с контрольной группой, в посттравматическом периоде в меньшей степени выраженности проявляются неспецифические факторы активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Такая направленность исследуемых показателей в сравниваемых группах подтверждает перспективность включения в комплекс интенсивной терапии раннего посттравматического периода отечественного цитопротектора мексикора, который, улучшая клеточный

энергообмен и угнетая свободнорадикальные процессы, предупреждает и/или замедляет повреждающее действие гипоксии и свободных радикалов на биомембраны эндотелиоцитов, тромбоцитов и других клеток крови. Принимая во внимание вышеперечисленные факты, логично заключить, что применение мексикора в посттравматическом периоде, обусловленном ЧМТ благодаря его противогипоксическим и антирадикальным свойствам, препарат не только сдерживает интенсивность формирования неспецифических факторов активации сосудистотромбоцитарного гемостаза, но и оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны эндотелиоцитов, тромбоцитов и эритроцитов и, вследствие этого, восстанавливает их функциональную активность, что в значительной степени предотвращает вторичные повреждения мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов А.А., Бубнова И.Д. Повреждение головного мозга и регуляция кровообращения. Екатеринбург: УрО РАН. 2001. 129 с.
Astakhov A.A., Bubnova I.D. Povrezhdenie golovnogo mozga i regulyaciya krovoobrascheniya. Ekaterinburg: UrO RAN. 2001. 129 s.
2. Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербakov П.Н. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надым: Омская областная типография, 2003. С. 168.
Semchenko V.V., Voynov A.Yu., Golevcova Z.Sh., Govorova N.V., Scherbakov P.N. Gemostaz i sosudistiy endotelii pri cherepno-mozgovoy travme. Omsk-Nadym: Omskaya oblastnaya tipografiya, 2003. S. 168.
3. Лекции по черепно-мозговой травме: учебное пособие / под ред. В.В. Крылова. М.: Медицина, 2010. 320 с.
Lekcii po cherepno-mozgovoy travme: uchebnoe posobie / pod red. V.V. Krylova. M.: Medicina, 2010. 320 s.
4. Шляпников С.А. Синдром системной воспалительной реакции и сепсиса при тяжелой механической травме: автореф. дис. ... док. мед. наук. СПб. 1994. 41 с.
Shlyapnikov S.A. Sindrom sistemnoy vospalitel'noy reakcii i sepsisa pri tyazholy mekhanicheskoy travme: avtoref. dis. ... dok. med. nauk. SPb. 1994. 41 s.
5. Черний В.И., Городник Г.А. Роль синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе травматической болезни головного мозга. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 1998. Т. 4. № 3. С. 50-54.
Cherniy V.I., Gorodnik G.A. Rol' sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta v patogeneze travmaticheskoy bolezni golovnogo mozga. Bil' znebolyuvaniya i intencivna terapiya. 1998. T. 4. № 3. S. 50-54.
6. Бояринов Г.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. В книге: Основы интенсивной терапии в хирургической клинике. Н. Новгород. 1992. С. 61-101.
Boyarinov G.A. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertvyvanie krovi. V knige: Osnovy intensivnoy terapii v khirurgicheskoy klinike. N. Novgorod: 1992. S. 61-101.
7. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. С. 227.
Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza. M.-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada», 2005. S. 227.
8. Болдина Н.В., Михин В.П., Черныatina М.А. Эффективность некоторых кардиопротекторов у больных артериальной гипертензией, осложненной острым ишемическим инсультом. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2008. № 2. С. 2-6.
Boldina N.V., Michin V.P., Cherniyatina M.A. Effektivnost' nekotorykh kardioprotektorov u bol'nykh arterial'noj gipertenziej, oslognennojostrim ichemicheskim insul'tom. Effektivnaya farmakoterapiya v kardiologii i angiologii. 2008. № 2. S. 2-6.
9. Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. Фарматека. Кардиология/неврология. 2008. № 169 (15). С. 1-4.
Mikhin V.P., Grigor'eva T.A., Cukanova Yu.A. Disfunkcija sosudistogo endoteliya u bol'nykh arterial'noj gipertenziej na fone sakharnogo diabeta i vozmozhnost' ee korrekcii meksikorom. Farmateka. Kardiologiya/nevrologiya. 2008. № 169 (15). S. 1-4.
10. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364 с.
Zubairov D.M. Molekulyarnye osnovy svertvyvaniya krovi i tromboobrazovaniya. Kazan': Fen, 2000. 364 s.
11. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2002. 496 с.
Makacariya A.D., Mischenko A.L., Bicadze V.O., Marov S.V. Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertvyvaniya krovi v akusherskoy praktike. M.: Triada-X, 2002. 496 s.
12. Саушев А.С., Бояринов Г.А., Усанова А.А. и др. Медикаментозная профилактика реперфузионных повреждений при тромболитической терапии инфаркта миокарда. Общая реаниматология. 2010. № 1. С. 64-68.
Saushev A.S., Boyarinov G.A., Usanova A.A. i dr. Medikamentoznaya profilaktika reperfuzionnykh povrezhdeniy pri tromboliticheskoy terapii infarkta miokarda. Obshchaya reanimatologiya. 2010. № 1. S. 64-68.
13. Бояринов Г.А., Котлов И.С., Бричкин Ю.Д. и соавт. Применение цитопротектора мексикор у больных с острыми формами ИБС. Методические рекомендации. Н. Новгород. 2010. 44 с.
Boyarinov G.A., Kotlov I.S., Brichkin Yu.D. i soavt. Primenenie citoprotektora meksikor u bol'nykh s ostrymi formami IBS. Metodicheskie rekomendatsii. N. Novgorod. 2010. 44 s.
14. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003. № 4. С. 70-74.
Golikov A.P., Boycov S.A., Mikhin V.P. Svobodnoradikal'noe okislenie i serdечно-sosudistaya patologiya: korrekciya antioksidantami. Lechaschiy vrach. 2003. № 4. S. 70-74.
15. Серов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. № 1. С. 24-28.
Serov L.N., Smirnov L.D., Shaposhnikova G.I., Guranova N.N. Kliniko-experimental'noe issledovanie protivoiשמicheskoy i gipolipidemicheskoy aktivnosti meksikora. Klinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii. 2004. № 1. S. 24-28.
16. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой // Вестник интенсивной терапии. 2014. № 6. С. 43-46.
Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Solov'eva O.D., Moshnina E.V., Voennov O.V., Zaicev R.R., Matyushkova E.A. Korrekciya aktivnosti svobodnoradikal'noy okisleniya meksikorom bol'nykh s sochetannoy cherepno-mozgovoy travmoy // Vestnik intensivnoy terapii. 2014. № 6. S. 43-46.
17. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. Украинский нейрохирургический журнал. 2008. № 2. С. 10-12.
Cymbalyuk V.I., Kochin O.V. Experimental'noe modelirovanie cherepno-mozgovoy travmy. Ukrainskiy neyrokhirurgicheskij zhurnal. 2008. № 2. S. 10-12.
18. Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. Ann.N. Y. Acad. Sei. 1997. № 811 (10). P. 60-67.
Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. Ann.N. Y. Acad. Sei. 1997. № 811 (10). P. 60-67.