

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-001-092.4(09)

В.Н. Ельский, Ю.Я. Крюк, Г.К. Кривобок, С.Е. Золотухин, С.В. Пищулина, М.С. Сидун,
Т.Л. Заведя, Ю.И. Стрельченко

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ КОЛЛЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ТРАВМЫ ЗА 40 ЛЕТ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. В обзорной статье обобщены экспериментальные материалы за 40 лет по проблеме экстремальных состояний (шок, синдром длительного раздавливания, взрывная шахтная травма, электротравма, ожог, черепно-мозговая травма) и их патогенетическая терапия: нарушение нейрогуморального (эндокринного) гомеостаза и методы его патогенетической коррекции с применением нейротропных препаратов различного фармакогенеза; нарушение метаболизма шоковой клетки на субклеточном уровне, её биоэнергетики и гипоксии, пути их восстановления с помощью субстратов и ферментов, антигипоксантов и антиоксидантов, гипербарической оксигенации; шоковая токсемия и детоксикация с использованием липосом и оригинального диализатора на жидких динамических мембранах. Обобщение обширного материала о нейрогуморальных и метаболических нарушениях в организме на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях, фармакологическая их коррекция, позволили создать схему анализа, диагностики и выбора критериев прогнозирования исходов шока. Принципиально и существенно новые данные послужили для аргументации и создания концепции и теории травматической болезни. Разработан планиметр для диагностики, прогнозирования и сортировки потерпевших от стихийных бедствий и больших катастроф, патогенетическое обоснование мер профилактики осложнений и оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, что было экспонировано на Выставке достижений народного хозяйства и удостоено Большой медали. В 2006 и 2009 гг. решением Научного Совета Европейской Академии Естественных Наук (Ганновер — Германия) «За особо выдающиеся заслуги в медицине критических состояний» получены серебряная и Юбилейная медали имени академика В.А. Неговского.

Ключевые слова: экстремальные состояния, шок, синдром длительного раздавливания, взрывная шахтная травма, электротравма, ожог, черепно-мозговая травма, патогенетическая терапия

Вступление. В 1974 г. на базе кафедры патофизиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Донецкого медицинского института была создана лаборатория Государственного Комитета науки и техники при Совете Министров СССР, которая

вела комплексные разработки проблемы патофизиологии травмы совместно с кафедрами мединститута, а также с Ленинградским институтом скорой помощи им. Джанелидзе, Военно-медицинской академией и Институтом общей реаниматологии Академии медицинских наук СССР.

Смертность при экстремальных состояниях стоит на третьем месте в мире. В молодом возрасте она переходит на 1 место, опережая болезни сердечнососудистой системы и опухоли, по данным Всемирной организации здравоохранения и Национальной Академии медицинских наук Украины. Это определяет актуальность неразрешённой проблемы.

Цель работы: обобщить экспериментальные материалы по проблеме экстремальных состояний за последние 40 лет с целью создания концепции и теории травматической болезни, что даст возможность определить направления для ее патогенетической терапии.

Материалы и методы. Использованы классические (шок) либо созданы оригинальные устройства для моделирования экстремальных состояний травматического генеза: синдром длительного раздавливания (СДР), взрывная шахтная травма (ВШТ), электротравма, ожог, черепно-мозговая травма (ЧМТ). Использованы следующие методы исследования: патофизиологические, физиологические, патобиохимические, иммунологические и статистические. Результаты и их обсуждение проводились по направлениям исследований.

Результаты и обсуждения. Патофизиологию травмы мы изучали в нескольких направлениях:

Первое направление наших исследований — синдром длительного раздавливания мягких тканей — СДР (который мы проводили совместно с ЦНИЛ университета и Военно-горноспасательной частью (ВГСЧ)

Донбасса Министерства угольной промышленности (МУП) Украины).

Для экспериментального моделирования СДР мягких тканей у крыс впервые был сконструирован станок с монометрическим контролем силы раздавливания. При СДР нами впервые детально изучена функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), её активация и фармакологическая коррекция. Впервые установлена взаимосвязь ГГНС с обменом биогенных аминов, энергетическим метаболизмом различных органов и тканей на субклеточном уровне [6]. Монография [16] удостоена Государственной Премии Республики Молдова.

При СДР установлено нарушение перекисного окисления липидов (ПОЛ) — липидная пероксидация. Она носит характер стандартного типового патологического процесса в ответ на повреждение.

При СДР имеет место увеличение оксидантной системы (ОС) и уменьшение антиоксидантной системы (АОС). Под действием ингибиторов ПОЛ — ионола, витамина Е и липина (препарата фосфатидилхолиновых липосом) происходят обратные изменения ПОЛ. Препарат липосом — получен в Институте биохимии Национальной Академии наук Украины им. Палладина и Институте фармакологии и токсикологии Академии медицинских наук Украины, у академика Стефанова А.В.

Липидная пероксидация вызывает структурные нарушения, которые хорошо иллюстрируются электронной микроскопией: повреждение целостности мембран клеток внутренних органов: в частности почек, структура и функция которых особенно тяжело нарушена при СДР, а также печени, сердца и лёгких, головного мозга и глаза. Это ведёт к выходу митохондриальных и лизосомальных ферментов. Ингибиторы являются мембранопротекторами и приводят к восстановлению целостности клеточных органелл и биомембран клеток. Эти материалы широко представлены в докторской диссертации [2], кандидатских диссертациях [11, 14, 18], а также в монографии [10].

Нами впервые при СДР выделен из плазмы крови токсин! Он выделен методами диализа, колоночной хроматографии (сефадекс G-15) и лиофильной сушки. Это вещество представляет собой белок (олигопептид) среднемолекулярной массы. Его токсичность и молекулярная масса (порядка 10 000 Дальтон) идентифицированы по стандарту ишемического токсина в Научно-исследовательском институте (НИИ) Синтезбелок Академии медицинских наук Москва (лаборатория иммунохимии

академика В.В. Кованова). Его кардиотоксическое действие проверено нами на лягушках, обшетоксическое действие — на мышях.

Установлены механизмы патогенного действия токсина СДР:

- ухудшение капиллярной микроциркуляции мозга (микроскопия препаратов *in vivo*): повреждение эндотелия, агрегация эритроцитов и тромбоцитов, образование нитей фибрина и микротромбов;

- патогенное действие на нейросекреторные (супраоптическое и вентромедиальное) ядра гипоталамуса (стереотаксически через микроканюлю *in vivo*), клетки гипофиза и надпочечников (*in vitro*), выражалось угнетением функции ГГНС;

- ингибция активности митохондриальных (лактатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы) и лизосомальных (ДНК-азы, РНК-азы, катепсина D) ферментов печени (*in vitro*).

К сожалению, в своё время информация о токсине СДР, была опубликована только в литературе «для служебного пользования». Теперь можно сказать об этом открыто [1, 17].

Эндотоксикоз при СДР и других видах травмы побудил нас к созданию методов детоксикации. Нам представилась убедительной гипотеза о способности молекул к образованию водородных (или других слабых) связей в растворах как критерии их токсичности. Попытка технического решения задачи удаления из потока молекул, содержащихся в крови, наименее связанных, привела к желаемому эффекту — детоксикации. Метод был назван селективным гемодиализом на жидких динамических мембранах. запатентован он под названием «Селективный плазмоферез» [12].

Второе направление наших исследований — шок (который мы проводили совместно с Донецким научно-исследовательским институтом травматологии и ортопедии). В докторской диссертации [2] описана экспериментальная разработка патогенетической терапии травматического шока антиоксидантов и антигипоксантов (мафусол, лактосол, гипербарическая оксигенация — ГБО). Монография [9] удостоена премии Президиума Национальной Академии медицинских наук Украины в 1997 г.

Нами получены сведения о роли цитокинов в патогенезе травматической болезни.

1. Увеличение содержания интерлейкина-6 приводит, с одной стороны, — к чрезмерной гиперкатехолемии и недостаточности глюкокортикоидов, а с другой — к изменению иммунологической и неспецифической резистентности.

2. Снижение содержания интерлейкина-8 усугубляет расстройства микроциркуляции, вызванные гиперкатехоламинемией и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, которые возникают вследствие повышения содержания фактора некроза опухоли- α . Это в последствии приводит к угнетению глюконеогенеза, истощению энергетических запасов, гипоксии и токсемии.

Изменение иммунологической и неспецифической резистентности, (септикопиемия, токсемия, синдром системного воспалительного ответа) обуславливают развитие смертельной формы травматической болезни.

Общий итог исследований по травматической болезни отражён в докторской диссертации [15] и монографии «Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни» [8].

Третье направление наших исследований — взрывная шахтная травма, которую мы проводили совместно с Институтом неотложной и восстановительной хирургии (ИНВХ) Национальной Академии медицинских наук Украины и Институтом взрывобезопасного электрооборудования МУП Украины. Нами впервые создано устройство для моделирования ВШТ, которое позволяет отдельно изучать контузию, ожог и токсикоз, что даёт возможность отдельно оценить составные компоненты патогенеза комбинированной ВШТ.

Впервые установлено, что преморбидный фон работы в забое (тяжелая физическая работа, высокая влажность и температура, запылённость воздуха и сниженная концентрация кислорода, повышенное атмосферное давление, шум и вибрация, нервно-эмоциональный стресс) отягощает развитие основных патогенетических механизмов ВШТ: механического (контузия) и термического (ожог), что вызывает нарушение гемодинамики на 3-х уровнях (системном, органном, микроциркуляции) и в результате циркуляторную гипоксию.

Токсический компонент вызывает гипоксическую гипоксию (метаном), гемическую (карбоксигемоглобином) и тканевую гипоксию (угарный газ блокирует Fe^{2+} , а цианиды — Fe^{3+} в цитохромах тканевого дыхания). Таким образом гипоксия становится смешанной по своему генезу и утяжеляет патологическое состояние.

Проведены исследования по патогенетической экспериментальной терапии ВШТ. Сконструирован самоинъектор для горняков, который крепится на поясе. При возникновении взрыва или пожара срабатывает термобарочувствительная диафрагма и происходит инъекция (под кожу) пострадавшему лекарственных (противошоковых и противотоксических)

препаратов. Этот самоинъектор необходимо широко внедрять в службу ВГСЧ.

Получено 11 патентов на изобретения. Монография [5] удостоена премии Президиума Академии медицинских наук Украины в 2002 г.

Одной из составных частей ВШТ является ожоговая болезнь. Для моделирования дозированного ожога открытым пламенем нами разработан и запатентован способ (Ельский В.Н. и соавторы, 2010 г.).

В кандидатской диссертации [19] установлено положительное влияние поляризованного света на регенерацию ожоговой раны и скорость ее заживления. В частности, получены ограничение глубины альтерации дермы и вторичной альтерации тканей кожи и подлежащих мышц, активация механизмов ограничения воспаления, активация и усиление пролиферации фибробластов, активация формирования грануляций и неоангиогенеза, стимуляция пролиферации, миграции кератиноцитов и эпителизации раневой поверхности под воздействием поляризованного света. Показаны выраженные антиноцицептивный, антистрессорный и адаптационно-стимулирующий эффекты поляризованного света на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС). Установлена гиперактивация центрального и периферического звеньев стрессорных гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреноловой (ГГКА) и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) систем с дезинтеграцией их взаимосвязей, угнетение центрального и периферического звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (ГГГС) и синтеза соматотропного гормона (СТГ). Наблюдалось угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы при дозированных ожогах открытым пламенем и модулирующее влияние поляризованного света на их состояние со стимуляцией клеточного (в том числе фагоцитарного) и нормализацией гуморального звеньев иммунитета.

Четвёртое направление наших исследований — черепно-мозговая травма, которую мы проводили совместно с отделом молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ, кафедрой нейрохирургии и реаниматологии. Эти материалы детально рассмотрены: в монографиях [3, 4, 7] и докторской диссертации [13]. Установлены патогенетические механизмы нарушения нейрохимических систем мозга при ЧМТ.

С одной стороны, активация холин и глутаматергических систем мозга (через ионотропные рецепторы) вызывает активацию цГМФ, которая в свою очередь активирует поступление в кровь стресс-индуцированных гормонов (кортикотропина и вазопрессина).

С другой стороны, активация ПОЛ, протеолитических ферментов, выделение эндотоксинов, вызывает накопление в тканях мозга тромбосана и простагландина F_{2α}, что ведёт к торможению секреции тиреотропного (ТТГ) и соматотропного гормонов, гонадотропина и пролактина и снижению стресс-реакции.

Установлено, что при благоприятном и неблагоприятном течении острого периода травматической болезни формировались принципиально разные варианты гормонального баланса, что было проявлением индивидуальной резистентности организма и предопределяло ход и исход болезни:

Адаптивной (защитной) реакцией гипоталамо-нейрогипофизарной, ренин-ангиотензин-альдостероновой, гипофизарно-кортикоадренальной систем было усиление их функциональной активности, что при гиперактивации переходило в реакцию повреждения и предопределяло нарастание степени неврологического дефицита!

Другой общей закономерностью было снижение функциональной активности тиреоидной и гонадной систем, степень которой четко отвечала тяжести течения ЧМТ.

Синдром посттравматической эндогенной интоксикации формировался зависимо от тяжести течения ЧМТ. Его основу составляли пуск процессов липопероксидации с накоплением продуктов ПОЛ, истощения резервов антиоксидантной системы. Это вызывало гиперферментемию (усиление активности катепсина Д, кислой фосфатазы в тканях головного мозга и в крови) и накопление токсичных веществ (молекул средней массы) в крови (токсемию).

При неблагоприятном течении ЧМТ интоксикация проявлялась раньше и выражалась в большей степени. Возникал характерный каскад патологических реакций с постепенным привлечением систем гомеостаза (нарушение электролитного обмена: Ca²⁺, K⁺, Na) и увеличением тяжести течения острого периода травматической болезни.

Синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1β и фактора некроза опухолей-α) и метаболизм оксида азота активировались при неблагоприятном течении ЧМТ, что отвечало тяжести процесса.

Всё это позволило впервые экспериментально обосновать теоретическую концепцию индивидуальной реактивности организма в условиях травматической болезни.

Заключение. Подводя итог изложенного материала о патофизиологии травмы при типовых патологических процессах можно сделать ниже приведенные выводы. Изучено:

- нарушение нейрогуморального (эндокринного) гомеостаза и методы его патогенетической коррекции с применением нейротропных препаратов различного фармакогенеза;

- нарушение метаболизма шоковой клетки на субклеточном уровне, её биоэнергетики и гипоксии, пути их восстановления с помощью субстратов и ферментов, антигипоксантов и антиоксидантов, гипербарической оксигенации;

- шоковая токсемия и детоксикация с использованием липосом (нанопрепарат липин) и оригинального диализатора на жидких динамических мембранах;

- обобщение обширного материала о нейрогуморальных и метаболических нарушениях в организме на системном, органном, клеточном и субклеточном уровнях, фармакологическая их коррекция, позволили создать схему анализа, диагностики и выбора критериев прогнозирования исходов шока.

- принципиально и существенно новые данные послужили для аргументации и создания концепции и теории травматической болезни;

- разработан планиметр для диагностики, прогнозирования и сортировки потерпевших от стихийных бедствий и больших катастроф, патогенетическое обоснование мер профилактики осложнений и оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, что было экспонировано на ВДНХ и удостоено Большой медали, двух медалей им. академика В.А. Неговского «за особые выдающиеся заслуги в медицине критических состояний»;

- создана научная школа: 15 докторских и 15 кандидатских диссертаций по проблеме травмы.

Наиболее перспективными направлениями исследования методов коррекции травматической болезни и ее составляющих в будущем, по нашему убеждению, являются следующие:

1. Использование нанотехнологий в исследовании биологических мембран и патогенетическое обоснование применения мембранопротекторов (совместно с ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького);

2. Использование биотехнологии стволовых клеток для регенерации дефектов костной ткани и трансплантации культуры фибробластов для заживления ран (совместно с ИВНХ);

3. Использование поляризованного полихроматического света для регенерации ожоговой раны (совместно с ИВНХ);

4. Разработка и использование криогенных методов воздействия на механизмы регенерации костно-мышечных структур опорно-двигательного аппарата, восстановление его анатомо-функциональных параметров (совместно с НИИ травматологии и ортопедии).

V.N. Jelski, Yu.Y. Kruck, G.K. Krivobok, S.E. Zolotuhin, S.V. Pishulina, M.S. Sidun, T.L. Zavedeya, I.I. Strelchenko

TRAUMA PATHOPHYSIOLOGY (40 YEARS COLLECTIVE EXPERIMENTAL REVIEW)

Resume. *Experimental materials for 40 years of the extreme states (shock, crush syndrome, coal mine trauma, electric, burn, craniocerebral trauma) and their pathogenetic therapy: disturbances of endocrine homeostasis and methods of its pathogenetic correction with the use of neurotropic medicines of different pharmacogenesis; disturbances of metabolism of shock cell at subcellular level, its power and hypoxia, ways of their renewal by substrates and enzymes, antihypoxants and antioxidants, to hyperbaric oxygenation; shock toxemia and detoxication with the use of liposomes and original dialyzer on liquid dynamic membranes. Generalization of vast material about neurohumoral and metabolic disturbances in an organism on system, organ, cellular and subcellular levels, their pharmacological correction, allowed to create analysis, diagnostics and choice of criteria of prognostication of shock ends. On principle and substantially new information served for an argumentation and creation of conception and theory of traumatic illness. A planimeter is developed for diagnostics, prognostication and sorting of victims from natural calamities and large catastrophes, pathogenetic prophylaxis of complications and providing of medicare on the preclinical stage.*

Key words: *extreme states, shock, crush syndrome, coal mine trauma, electric, burn, craniocerebral trauma pathogenetic therapy*

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов Е.В. Стан системної гемодинаміки при сполучній дії на організм компонентів шахтного вибуху і електричного струму патологічна фізіологія: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.03.04 / Е.В. Антонов. – Донецьк, 2008. – 17 с.
2. Бородин О.Д. Гуморальні механізми екстремальних станів та їх корекція субстратами тканинного дихання, гіпербаричним киснем і антиоксидантами, автореф. дис. ... к. мед. н. – спец. 14.03.04 патологічна фізіологія. – Донецьк, 1994. – 19 с.
3. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Моделирование черепно-мозговой травмы. – Донецк: Издательство «Новый мир», 2008. – 140 с.
4. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. – Донецк: Издательство «Новый мир», 2008. – 240 с.
5. Ельський В.Н., Гусак В.К., Кривобок Г.К., Талалаенко А.Н., Фисталь Э.Я. Взрывная шахтная травма. – Донецк, 2002. – 170 с.
6. Ельський В.Н. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и обмен биогенных аминов при шоке от длительного раздавливания мягких тканей (экспериментальное исследование) 14.00.16 – патологическая физиология. Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва – 1977. – 23 с.
7. Ельський В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патолофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми. – Донецьк, 2004 – 194 с.
8. Ельський В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Шпаченко Н.Н., Длугоканский Д.М., Ельський А.В. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни // Донецк, 2002. – 359 с.
9. Ельський В.Н., Чайка В.К., Бородин А.Д. Антиоксидантная и антигипоксанта́ная терапия травматического шока. – Донецк: Здоровье, 1992. – 120 с.
10. Ельський В.Н. Патогенетическая коррекция нано-препаратом липосом липидной пероксидации при синдроме длительного раздавливания / В.Н. Ельський. – Донецк: «Каштан», 2012. – 208 с.
11. Заведя Т.Л. Вплив іонолу та α -токоферолу при спільному застосуванні на процеси пероксидації ліпідів та вміст циклічних нуклеотидів у серці, печінці та крові при синдромі тривалого розчавлювання в експерименті, 1999 р. 14.03.04 – патологічна фізіологія. – 23 с.
12. Золотухін С.Є. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу і обґрунтування ефективної терапії), 2000 р. 14.03.04 – патологічна фізіологія. – 21 с.
13. Зяблицев С.В. Патогенез порушень функціонування нейрогуморальних регуляторних систем у гострому періоді травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі, 2002 р. 14.03.04 – патологічна фізіологія. – 23 с.
14. Колеснікова С.В. Вплив ліпосом на стан процесів перекисного окислення ліпідів та активність антиоксидантної системи у серці, печінці, нирках на субклітинному рівні при синдромі тривалого розчавлювання, 1995 р. 14.03.05 – патологічна фізіологія. – 21 с.
15. Крюк Ю.Я. Патогенез ускладненого перебігу травматичної хвороби (прогнозування, обґрунтування профілактики і лікування), 1995 р. 14.00.16 – патологічна фізіологія
16. Нигуляну В.И., Ельський В.Н., Криворучко Б.И., Зорькин А.А. Синдром длительного раздавливания. – Кисинев: Штиинца, 1984. – 222 с.
17. Самсоненко Р.А., Ельський В.Н., Сергеева Л.А., Кондратенко Г.П., Жадинский Н.В., Шукин И.Н. Влияние ФОМК на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и фагоцитарную активность при травматической токсемии // Продукты микробиологического синтеза в повышении неспецифической резистентности : Тематический сборник научных трудов, ДСП. – М., 1985. – С. 27-35
18. Сідун М.С. Вплив іонолу на процеси пероксидації ліпідів у тканинах ока при синдромі тривалого розчавлювання, 2002 р. 14.03.04 – патологічна фізіологія. – 21 с.
19. Стрельченко Ю.І. Патогенетичні механізми опікової травми та можливість їх корекції поляризованим світлом (експериментальне дослідження), 2013 р. 14.03.04 – патологічна фізіологія. – 21 с.
20. Yelsky V.N., Samsonenko R.A., Nikonova A.A., Mareyva T.E., Manankov A.K., Kryuk I.Y., Yakubenko E.D. The Pathological Mechanisms of neuroendocrinal regulation and metabolism in shock // Archives of Emerglucy Medicine. – Oxford. London, 1984. – Vol. 1. – № 3. – P. 192