

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

**ФАБЕР АННА ИВАНОВНА**

УДК 616.831-001-031.13-085-028.77

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ  
ТРАВМЫ И ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ  
ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ  
(экспериментальное исследование)**

14.03.03 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
**Золотухин Сергей Евгеньевич**,  
Республиканский травматологический центр  
Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий отделом координации научных исследований и прогнозирования

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
**Михайличенко Вячеслав Юрьевич**,  
Медицинская академия имени С. И. Георгиевского  
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,  
г. Симферополь, Российская Федерация, заведующий кафедрой общей хирургии

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник  
**Жуков Юрий Борисович**,  
Центральная городская больница №14 г. Донецка  
Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики, заведующий отделением травматологии

Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии  
им. В. К. Гусака Министерства Здравоохранения  
Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Защита состоится 10 декабря 2019 года в 10:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел. (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: [spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru](mailto:spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан «    » ноября 2019 года

Ученый секретарь  
Диссертационного совета Д 01.022.05  
к. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Во всем мире ежегодно наблюдается рост травматизма. Ему способствует научно-технический прогресс во всех сферах промышленного производства, повышение скоростей на дорогах, войны. (Ельский В.Н., 2018) В структуре общего травматизма, по данным ВОЗ, поражения головного мозга составляют 22-30 %. В структуре сочетанных повреждений сочетанная черепно-мозговая травма (СЧМТ) составляет 43-68%. (Ельский В. Н. и соавт., 2003) В 23-63% случаев СЧМТ является тяжелой травмой. Травмы мозга зачастую становятся причиной высокой инвалидности и временной утраты трудоспособности пострадавших. (Золотухин С.Е., 2010).

В настоящее время в травматологической клинике современные методы биохимического анализа применяются широко ввиду развития лабораторной техники, а также за счет высокой автоматизации рутинных действий, что сокращает сроки выполнения методик. (Калашников В.С., 2002) Благодаря высокой информативности биохимических показателей, а также наличия в специализированных клиниках современного оборудования, биохимические методы анализа могут стать незаменимыми для успешного решения на практике проблемы ранней диагностики и доминирования повреждений различных органов. Однако четких и ясных алгоритмов, базирующихся на этих методах, в настоящее время нет. (Сиротко В.В., 2014)

В теории патогенеза изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и СЧМТ недостаточно освещена роль синдрома гиперметаболизма, входящего в состав более общего синдрома полиорганной недостаточности. (Зяблицев С.В., 2010).

Оценка значимости гиперметаболизма, бактериологических и иммунологических показателей воспаления на раннем этапе травматологической болезни имеет большое значение для прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений травматической болезни и результатов оперативного и консервативного лечения пострадавших. (Золотухин С.Е. и соавт., 2013). Наибольшее число опасных для жизни гнойно-воспалительных осложнений встречается при сочетанной ЧМТ и изолированной черепно-мозговой травме. На сегодняшний день вопросы прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений разработаны недостаточно, что препятствует полноценному выздоровлению и увеличивает стоимость лечения пострадавших. (Базаркулов Е.М., 2012).

При лечении пострадавших с изолированной и СЧМТ находят широкое применение антиоксиданты. (Беляевская А.Д. и соавт., 2009). Их включение в программу лечения больных с тяжелой политравмой рекомендуется в возможно более ранние сроки. Лечебная эффективность нового отечественного антиоксиданта «Корвитина» (кверцетина), обладающего антиоксидантными, органопротекторными и иммуномоделирующими свойствами при изолированной и сочетанной ЧМТ изучена недостаточно (Золотухин С.Е. и соавт., 2013).

Таким образом, на сегодняшний день вопросы патогенеза и дифференциальной диагностики повреждений с помощью биохимических

методов анализа, а также вопросы оптимизации фармакотерапии при сочетанных повреждениях, разработаны недостаточно. В связи с большой потребностью практикующих врачей в упомянутых методах диагностики и лечения проведены настоящие исследования.

**Степень разработанности темы.** Установлены различия в биохимической картине крови при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей, разработан метод оценки гиперметаболизма и доминирования повреждений при сочетанной ЧМТ. Также выявлена лечебная эффективность препарата «Корвитин» (кверцетин). Введение кверцетина привело к существенной коррекции показателей гиперметаболизма, оксидативного стресса и иммунитета при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ.

**Цель исследования:** выявление роли гиперметаболизма, бактериологических и иммунологических особенностей патогенеза сочетанной ЧМТ, разработка критериев доминирования повреждений мозга и изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин) на раннем этапе сочетанной ЧМТ.

Для достижения цели исследования поставлены задачи:

- 1) выявить особенности биохимической картины крови и состояния гиперметаболизма при различных видах тяжелой механической травмы: изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ в эксперименте и установить значение этих отличий в патогенезе травмы;
- 2) разработать критерии и метод оценки доминирования повреждений головного мозга и конечностей в составе сочетанной травмы в эксперименте;
- 3) установить роль субпопуляционного состава микроорганизмов в патогенезе тяжелой ЧМТ, травмы конечности и при сочетанной патологии;
- 4) выявить особенности нарушений иммунологической защиты организма в остром периоде тяжелой ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ
- 5) изучить лечебную эффективность препарата «Корвитин» (кверцетин), при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ в эксперименте.

**Объект исследования** – белые беспородные половозрелые крысы обоего пола с моделируемой изолированной ЧМТ, множественной травмой конечностей и сочетанной ЧМТ.

**Предмет исследования** – изменения биохимических, бактериологических и иммунологических показателей, которые характеризуют нарушения в обмене веществ организма при разных видах тяжелой механической травмы – изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ, а также до и после курсового лечения препаратом «Корвитин» (кверцетин).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Определяется результатами, имеющими непосредственное отношение к теории

травматической болезни, а также уточнению диагностики повреждений и фармакологическому лечению пострадавших. Теорию травматической болезни дополняют сведения о роли гиперметаболизма, транслокации микроорганизмов и цитокинемии в патогенезе раннего этапа СЧМТ. Значение для практики имеют сведения о разработке метода оценки гиперметаболизма. На основе выявленных различий в биохимической картине крови при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей, разработан метод оценки доминирования повреждений при сочетанной ЧМТ. Показано, что введение кверцетина приводит к существенной коррекции показателей оксидативного стресса. Изменения касаются как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты. Эти данные уточняют механизм действия кверцетина при сочетанной ЧМТ.

**Научная новизна исследования.** Проведенное исследование способствовало установлению новых фактов и закономерностей, углубляющих и расширяющих представление о патогенезе тяжелой изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ, а также была доказана лечебная эффективность препарата «Корвитин» (кверцетин).

Патогенез травматической болезни дополняют сведения о разном течении травматической болезни при повреждении мозга при ЧМТ и конечностей. При этом в особенностях метаболического ответа организма раскрываются как специфические повреждения пострадавших органов, так и общие неспецифические изменения, обусловленные расстройством кровообращения, гипоксией и воспалением. Неблагоприятное течение травматической болезни на раннем этапе ее развития при всех видах травмы обусловлено выраженностью гиперметаболизма и гиперцитокинемией.

Установлено, что особенностью патогенеза при сочетанной ЧМТ является вероятностный характер синдрома доминирования и что наличие самого этого синдрома имеет для исхода травматической болезни прогностически неблагоприятное значение. Патогенез сочетанной травмы дополняют сведения, что при наличии в доминирующей симптоматике сочетанной травмы «мозговой деструкции» развивается цитотоксический отек головного мозга, а при наличии «мышечной деструкции» - травматический шок. Значение данных о доминировании повреждений при сочетанной ЧМТ имеет также важное значение для выбора первоочередных фармакологических средств для лечения пострадавших.

В работе установлено, что на начальном этапе травматического шока при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ развиваются изменения, характерные для тяжелого оксидативного стресса и системной воспалительной реакции. При этом также активируется собственная микрофлора и происходит ее транслокация. Воздействие фармакологических средств на начальном этапе моделируемой патологии на звенья оксидативного стресса и иммунореактивность оказываются эффективным лечебным мероприятием в комплексной терапии пострадавших.

**Методология и методы исследования.** В работе использованы патофизиологические методы, включающие моделирование изолированной

ЧМТ, множественной травмы задних конечностей по Кеннону-Штыхно, сочетанной ЧМТ. Дополнительно к этим методам применены биохимические методы: определение в сыворотке крови концентрации электролитов (натрия, кальция, калия, хлора), общего белка и фракций, холестерина, триглицеридов, глюкозы, общего и прямого билирубина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, малонового диальдегида, диеновых конъюгат, количества «средних молекул», активности ферментов альфа-амилазы, аспарагин- и аланинаминотрансфераз, щелочной и кислой фосфатаз, креатининкиназы, лактатдегидрогеназы, катепсина Д,  $\alpha$ -токоферола, супероксиддисмутазы, каталазы, РНК- и ДНК-аз. Также были применены бактериологические и иммунологические методы: проводили посев крови на питательные среды, выделяли из нее микроорганизмы и проводили их идентификацию согласно требованиям, предъявляемым к бактериологическим исследованиям, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Иммунологические методы подразумевали подсчет общего количество лейкоцитов и определение их морфологический состава (эозинофилы, базофилы, моноциты, нейтрофилы палочкоядерные, нейтрофилы сегментоядерные, лимфоциты), оценку фагоцитарной активности моно- и полинуклеаров и изучение в сыворотке крови концентрации цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей в биохимической картине крови выявляются различия. Эти различия касаются, в первую очередь, активности ферментов: альфа-амилазы, аланинаминотрансферазы, креатининкиназы, кислой и щелочной фосфатазы, РНК и ДНК-аз, катепсина Д. Выявляются также различия по концентрации ионов К<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Са<sup>++</sup>, общего белка, триглицеридов, мочевины и мочевой кислоты, а также уровня «средних молекул». Эти данные являются основой для разработки метода оценки выраженности доминирующего повреждения при сочетании ЧМТ. На основании изменений биохимических показателей целесообразно также оценивать уровень гиперметаболизма, а характер микрофлоры и иммунологических нарушений позволяет выразить тяжесть и исход всех видов повреждений.

2. Кверцетин в дозе 400 мг/кг при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ обладает выраженной лечебной активностью, которая заключается в увеличении продолжительности жизни крыс, в существенной коррекции показателей оксидативного стресса, а также в выраженном иммуномодулирующем действии.

**Апробация материалов работы** Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: – заседаниях Донецкого областного общества патофизиологов, ассоциации ортопедов-травматологов (2014 – 2019 г.г.); практических конференциях: Международном медицинском форуме Донбасса (Донецк, ДНР, 2017 год), 1-ой научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экстренной неотложной помощи в практике врача скорой медицинской помощи» (Ростов на Дону, 2018)

XXIV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2018), 2-ой международном медицинском форуме Донбасса (Донецк-2018), XXV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2019), II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса» (Донецк-2019)

Материалы исследования используются при преподавании предмета патологической физиологии и цикла «Травматология» студентам 5 курса медуниверситета, врачам-интернам, травматологам-ортопедам на курсах повышения квалификации.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы диссертации внедрены в практику травматологических отделений Республиканского травматологического центра МЗ ДНР, в педагогический процесс кафедр травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФИПО, а также патофизиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

**Личный вклад автора в работу.** 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 изолированную ЧМТ, множественную травму конечности, а также сочетанную ЧМТ и определял физиологические, биохимические, бактериологические 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.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, 8 статей в журналах, сборниках и материалах конференций (из них одна статья без соавторов).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех разделов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка использованной литературы (186 наименования, из которых 125 отечественных источников, 51 зарубежных источников). Текстовая часть работы изложена на 154 страницах. Диссертация содержит 17 таблиц и иллюстрирована 21 рисунком.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 284 крысах обоего пола половозрелого возраста весом 250-300 г. Тяжелую сочетанную ЧМТ моделировали нанесением серии дозированных ударов по бедрам и черепу. При травме бедер использовали видоизмененную методику Кеннона.

По методике Штычно Ю. М. И соавт., для нанесения ударов по бедрам крыс использовали электромагнитный ударник. В течение 2-3 минут этим ударником по каждому бедру наносили по 20 ударов силой  $275 \text{ Н/см}^2$ .

Травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного ударника. Предварительно череп крысы фиксировали в специальном устройстве. Сила удара по черепу составляла  $1325 \text{ Н/см}^2$ .

Все исследования, в которых моделировали травму конечностей и ЧМТ, проведены под легким тиопенталовым (гексеналовым) наркозом. Каждой крысе за 20-30 минут до травмы внутрибрюшинно вводили указанный препарат в дозе  $10 \text{ мг/кг}$ .

Моделирование изолированной 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.

Множественную травму конечностей моделировали, нанося наркотизированной крысе с помощью электромагнитного ударника серию ударов. Удары наносили, включая электромагнит.

При моделировании сочетанной ЧМТ, сначала осуществляли ЧМТ, а затем множественную травму конечностей.

Продолжительность жизни животных при тяжелой изолированной ЧМТ составила  $16,2 \pm 1,3$  часа, при множественной травме конечностей –  $24,3 \pm 1,8$  часа, при сочетанной травме –  $14,0 \pm 1,2$  часа.

Для изучения метаболизма, нахождения критериев тяжести травмы и оценки эффективности фармакологических препаратов применяли модели: множественной травмы конечностей, изолированной ЧМТ, сочетанной травмы.

В работе проведена оценка эффективности препарата, содержащего кверцетин. Использовали фармакопейный препарат «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 (Беляева А.Д. и соавт., 2009; Гудков С.В. и соавт., 2014) Препарат вводили крысам с моделируемой травмой в дозе, применяемой в реаниматологической практике для лечения больных с острым инфарктом миокарда и с коррекцией этой дозы для крыс –  $400 \text{ мг/кг}$  (в объеме  $0,4-0,5 \text{ мл}$ ). Корвитин вводили внутрибрюшинно через 30 минут после нанесения той или иной травмы.

При проведении экспериментов с фармакологическим лечением определяли продолжительность жизни животных в часах. Об эффективности терапии судили по увеличению продолжительности жизни подопытных крыс по сравнению с продолжительностью жизни контрольной группы животных.

Для уточнения эффективности и механизма действия кверцетина определяли также ряд биохимических и иммунологических показателей



Все полученные результаты статистически обрабатывались на персональном компьютере Pentium-IV с использованием лицензированного пакета прикладной статистики "Statistica for Windows" производства фирмы StatSoft Inc. (2007).

**Результаты исследования.** На первом этапе исследования для разработки критериев доминирования повреждений мозга при сочетанной травме проводили изучение биохимической картины крови у животных в эксперименте. Всех животных разбили на группы по виду травмы: ЧМТ (n=15), множественная травма конечностей (n=14), сочетанная травма (ЧМТ + травма конечностей) (n=26). Результаты анализа биохимических параметров в сериях эксперимента показали, что тяжелая механическая травма приводит к глубоким расстройствам метаболизма и нарушению гомеостаза. Наиболее выраженные изменения в картине крови наблюдаются в составе лизосомальных ферментов. Наибольшую диагностическую ценность для оценки тяжести состояния животных имеет активность АсТ, АлТ, ЛДГ и КК. Из других показателей значение имеют: гиперкалиемия, гипопроотеинемия, повышение уровня средних молекул, мочевины. Результаты исследования также показали, что состояние гиперметаболизма при тяжелой механической травме отражают показатели концентрации в сыворотке крови: Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл. Величина гипопроотеинемии и максимальные значения остальных показателей, превышающие значения нормы, имеют в отношении самого гиперметаболизма диагностическое значение. Балльная оценка гиперметаболизма, полученная путем экспертной оценки изменений биохимических показателей и нахождения их средних значений, коррелирует с продолжительностью жизни животных и, следовательно, отражает тяжесть состояния животных. При сопоставлении балльной оценки гиперметаболизма при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ наибольшие значения этого показателя выявляются при сочетанной ЧМТ.

При сравнении данных в сериях «изолированная ЧМТ» и «множественная травма конечностей» из всех ферментов дифференцировались:  $\alpha$ -АМ, АлТ, КФ, ЩФ, РНК-аза, ДНК-аза, КК и КД. Из других биохимических показателей:  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ , ОБ, СМ, ТГ, М и МК. Обнаруженные отличия объяснялись преимущественным распадом специфической ткани (нервной, мышечной, костной и др.), наиболее страдающей при том или ином виде травмы и вторичной гипоксии. Благодаря этим отличиям сами биохимические параметры целесообразно было использовать в качестве критериев доминирования повреждений и для последующей разработки дифференциально-диагностического алгоритма.

Установление границ различий, т. е. превращение биохимических параметров в диагностические критерии, осуществлено было по средним значениям отобранных признаков с прибавлением к ним или вычитанием от них величины «m». Величина «M+m» устанавливалась при знаке « $\leq$ », «M-m» – при знаке « $\geq$ ». Точность отобранных критериев оценивали по значению частоты регистрации параметра в указанном интервале: « $\leq M+m$ »

или «  $\geq M-m$  ». В последующем для этих показателей рассчитывали величины дифференциально-диагностических коэффициентов  $K_i$  по общей формуле:

$$K_i = 10 \cdot \log \left( \frac{P_1}{p_2} \right),$$

где:  $P_1$  – точность параметра «  $i$  » при ЧМТ;  $P_2$  – точность параметра «  $i$  » при травме конечностей;  $\log$  – основание логарифмов.

Все расчетные величины  $K_i$  лежали в интервале от 2,0 до 8,0.

По окончании всех вычислений получилась методика, названная нами алгоритмом для определения доминирующей травмы при сочетанной ЧМТ.

Согласно разработанному алгоритму, сначала определяют 16 биохимических показателей в плазме крови у пострадавших. Величины биохимических показателей плазмы крови сравнивают с табличными (см. таблицу). В том случае, если тестируемые величины лежат в указанном интервале, то дифференциально-диагностический коэффициент берется со знаком «+», если нет – со знаком «-». Общий коэффициент определяется суммированием. После получения «суммарного коэффициента» проводят оценку результатов диагностики.

Положительная величина суммарного коэффициента « $K$ » указывает на доминирование повреждений мозга, отрицательная – конечностей. Достоверность коэффициента определяется его величиной. Результаты диагностики считаются достоверными при величине этого коэффициента  $\geq 20$  или  $\leq -20$ .

После разработки алгоритма, его необходимо было апробировать при сочетанной травме. Нами было показано, что при использовании с целью дифференциальной диагностики описанного выше метода, из 26 животных, у которых была сочетанная травма, в 10 случаях имела место доминирующая ЧМТ, в 16 – травма конечностей. Однако с учетом достоверных различий доминирующая травма черепа и мозга была у 5 животных (19 %), конечностей – у 7 (27 %).

Таблица 1

**Дифференциально-диагностическая оценка биохимических параметров для определения доминирующей травмы**

№ п/п	Параметры, ед.	$K_i$	№ п/п	Параметры, ед.	$K_i$
1.	$\alpha$ -АМ $\leq 58$ ед/л	2,0	9.	$K^+ \leq 7$ ммоль/л	7,0
2.	АлТ $\leq 85$ ед/л	7,0	10.	$Na^+ \geq 155$ ммоль/л	3,0
3.	КФ $\leq 4,5$ ед/л	8,0	11.	$Ca^{++} \geq 2,4$ ммоль/л	5,0
4.	ЩФ $\geq 400$ ед/л	2,0	12.	ОБ $\geq 70$ г/л	8,0
5.	РНК-аза $\geq 0,58$ ед/л	3,0	13.	СМ $\leq 0,37$ ед	4,0
6.	ДНК-аза $\geq 0,37$ ед/л	3,0	14.	ТГ $\leq 1,0$ ммоль/л	2,0
7.	КК $\geq 6000$ ед/л	3,0	15.	М $\leq 6,7$ ммоль/л	2,0
8.	КД $\leq 4,0$ ед/л	4,0	16.	МК $\geq 280$ мкмоль/л	2,0

Последующие наши исследования были направлены на изучение характера микрофлоры и ее роль в процессе развития гнойно-воспалительных осложнений при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной патологии.

Исследование было выполнено на 40 крысах. В группе контроля было 10 крыс, в группах основных серий – 30 крыс (ЧМТ=10, травма конечностей=10, сочетанная травма=10).

У животных в процессе развития посттравматической реакции наблюдались изменения, как в составе, так и в количестве микроорганизмов. В контроле, в отличие от крыс с травмой, микроорганизмы высевались в единичных случаях (до 7,0% – грампозитивные диплококки и до 6,0% – грампозитивные палочки). У крыс с ЧМТ высевались грам-негативные палочки, грамм-позитивные диплококки, грамм-позитивные палочки, *E.coli*, *E.faecalis*, *S.epidermidis*, *Candidae.sp*. У животных с множественной травмой конечностей также высевались аналогичные микроорганизмы: грам-негативные палочки, грамм-позитивные диплококки, грамм-позитивные палочки, *E.coli*, *E.faecalis*, *S.epidermidis* и *Candidae.sp*. Практически все показатели бактериемии и кандидемии у крыс с сочетанной травмой были выражены сильнее, чем при отдельно моделируемой ЧМТ и травме конечностей. Такая выраженность бактериемии очередной раз иллюстрировала явление взаимного отягощения повреждений при сочетанной травме.

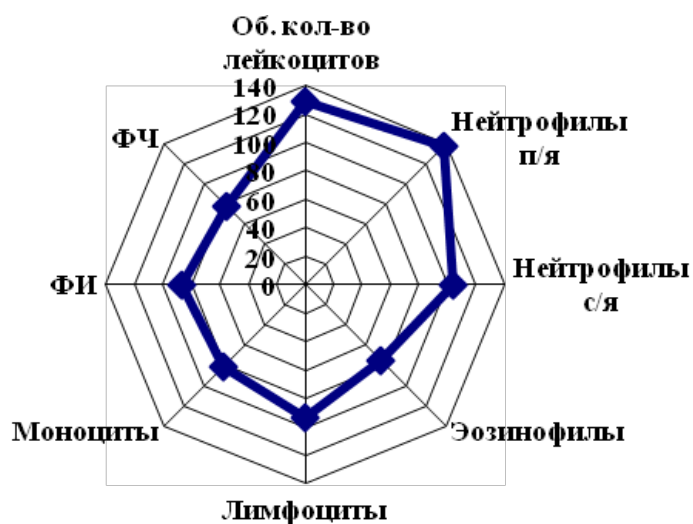
Полученные результаты посеваемости микроорганизмов из крови у животных свидетельствовали также об эндогенной миграции энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии). О патогенном значении микроорганизмов кишечного происхождения в крови свидетельствовало чрезмерное их количество. Транслокация микроорганизмов при травме превращались в генерализацию инфекции. Выраженная транслокация микроорганизмов обуславливалась, вероятно, снижением кислотности желудочного сока и моторики кишечника. Она также могла быть обусловлена уменьшением концентрации желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистого барьера и энтероцитов.

Полученные нами данные позволяют считать, что у животных с ЧМТ и множественной травмой конечностей высеваемые микроорганизмы могли лежать в основе инфицирования дыхательных путей и других повреждений кожи, мышц, костей конечностей и черепа. Такие повреждения в патогенезе сочетанной травмы могли иметь и более важное патогенетическое значение.

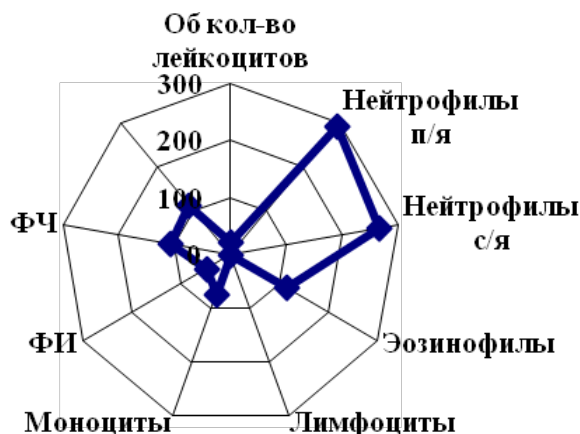
Следующие проводимые нами исследования заключались в уточнении механизмов нарушения иммунологической защиты организма в остром периоде тяжелой ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ. Исследования выполнены на 40 крысах, в группе контроля было 10, в основных группах – 30 крыс (ЧМТ – 10, множественная травма конечностей – 10, сочетанная травма – 10).

Нами были получены следующие результаты: у животных через 4 часа после тяжелой ЧМТ в крови увеличивалось число лейкоцитов на 28,8%

( $p < 0,05$ ). Это увеличение было незначительным, оно отражало, вероятно, фазу выхода резервных лейкоцитов из депо (из паренхиматозных органов). При тяжелой множественной травме конечностей общее число лейкоцитов увеличивалось в 2.9 раза ( $p < 0,001$ ). При сочетанной травме – в 3.4 раза ( $p < 0,05$ ). Такой большой лейкоцитоз мог быть связан не только с опустошением тканевых депо, но и с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока (В.Н. Ельский и соавт., 2003). Изменения в лейкоцитарной формуле при множественной травме конечностей и при сочетанной травме были выражены также сильнее, чем при изолированной ЧМТ. Они заключались в нейтрофильном лейкоцитозе, причем при сочетанной травме максимальном, превышающем величину нормы на 21,2% ( $p < 0,05$ ) и в моноцитопении. Число моноцитов при множественной травме конечностей было снижено в 2.2 раза ( $p < 0,001$ ), а при сочетанной – в 3.3 раза,  $p < 0,001$  (рис. 1,2,3). В начальном периоде тяжелой ЧМТ ФИ имел лишь тенденцию к снижению, а ФЧ, характеризующее активность фагоцитоза, снижалось ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей показатели фагоцитоза не изменялись. При сочетанной травме только ФЧ увеличивалось на 40% ( $p < 0,05$ ).

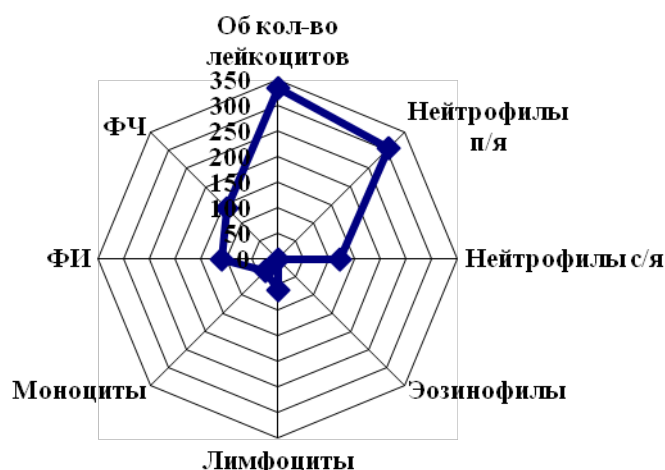


**Рис. 1.** Изменение величины иммунологических показателей у животных с изолированной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).



**Рис. 2.** Изменение величины иммунологических показателей у животных с множественной травмой конечности (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Наряду с лейкоцитами в крови увеличивалась также активность некоторых факторов гуморального иммунитета. Концентрация иммуноглобулинов основных классов при ЧМТ не изменялась. При множественной травме конечностей концентрация Ig A увеличивалась на 61,9% ( $p < 0,05$ ), Ig M на 32,9% ( $p < 0,05$ ), Ig G. на 16,4% Ig G. При сочетанной травме соответственно на 67,5% ( $p < 0,05$ ), 41,2% ( $p < 0,05$ ). Концентрация Ig G при сочетанной травме не изменялась. Увеличение концентрации иммуноглобулинов при множественной и сочетанной травме указывало на перераспределение крови, характерное для эректильной фазы шока .



**Рис. 3.** Изменение величины иммунологических показателей у животных с сочетанной ЧМТ (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Таким образом, при тяжелой механической травме разной локализации и шоке с самого начала посттравматического периода имеют место грубые нарушения в клеточном и гуморальном звене иммунитета. У крыс возникает

выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, изменения концентрации иммуноглобулинов цитокинов. Нарушения в иммунологической системе связаны не только с опустошением тканевых депо, но и с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока.

Целью следующего этапа исследования явилось изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин) при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной патологии в эксперименте.

Препарат вводили крысам с моделируемой травмой в дозе - 400 мг/кг (в объеме 0,4 – 0,5 мл) через 30 минут после нанесения травмы. Нами было поставлено 3 основных серии опытов: в первой изучали продолжительность жизни животных, во второй и третьей сериях определяли соответствующие показатели оксидативного стресса и иммунной системы. В контрольной серии изучали продолжительность жизни животных с травмой без введения кверцетина.

Полученные нами результаты продолжительности жизни травмированных животных после введения препарата (табл. 2) свидетельствовали об эффективности кверцетина при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей. При сочетанной ЧМТ лечебные свойства кверцетина не проявлялись, т.к. сочетанная травма являлась более тяжелой, чем отдельно взятые ЧМТ и травма конечностей.

В дальнейшем мы изучали влияние кверцетина на показатели оксидативного стресса при изолированной ЧМТ, множественного повреждения конечностей и сочетанной ЧМТ.

*Таблица 2*

**Продолжительность жизни ( $M \pm m$ ) крыс при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и при сочетанной ЧМТ в контроле и после введения кверцетина (час)**

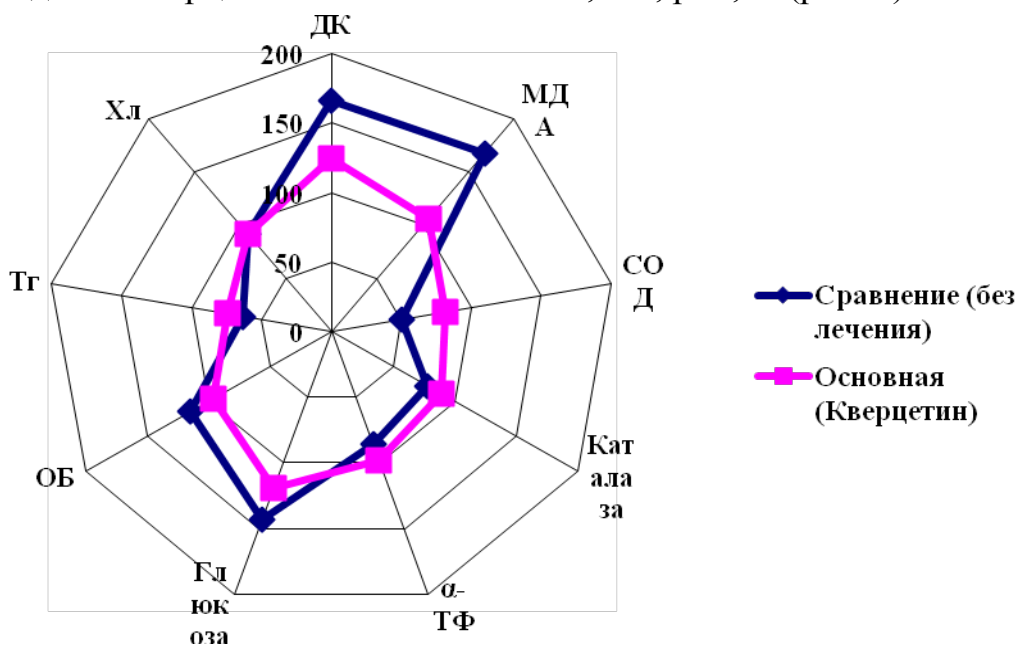
Наименование серии опыта	Травма		
	Изолирован. ЧМТ	Множ. конечностей	Сочетанная ЧМТ
Контроль	16,2±1,3	24,3±1,8	14,0±1,2
Кверцетин	28,2±2.1*	39,5±2.7*	18.4±2.6

*Примечание:* \* - различающиеся между сериями опыта статистические данные ( $p < 0,05$ ).

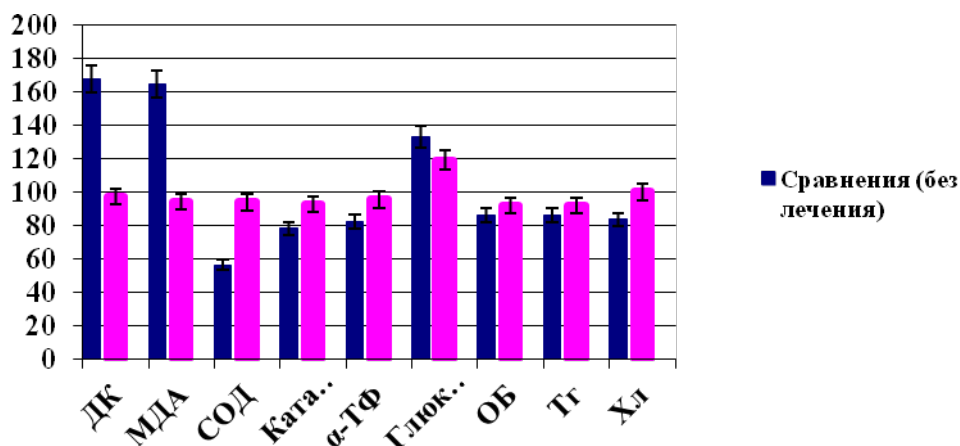
Кверцетин (корвитин) вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 400 мг/кг через 30 мин. после моделирования в соответствующей серии опытов травме. В сыворотке крови определяли 5 основных показателей оксидативного стресса: ДК, МДА, СОД, Кат,  $\alpha$ -ТФ и 6 показателей гиперметаболизма: Г, ОБ, МДА, ДК, ТГ, Хл. С учетом двойного нахождения показателей в упомянутых группах 9: ДК, МДА, СОД, Кат,  $\alpha$ -ТФ, Г, ОБ, ТГ. ХЛ. Кровь на исследование брали через 5 часов после моделирования ЧМТ.

Полученные нами данные свидетельствовали об эффективности кверцетина как при изолированной ЧМТ и при множественной травме конечности, так и при сочетанной ЧМТ. Установлено, что в механизме лечебного действия кверцетина лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на нейтрализацию свободно-радикального окисления и блокирование эффектов гиперметаболизма.

В частности, при изолированной ЧМТ введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса: уменьшались на 36,8% показатели МДА ( $p < 0,05$ ) и увеличивались показатели СОД на 38,5% ( $p < 0,05$ ), концентрация ОБ снижалась на 15,9% ( $p < 0,05$ ). Все остальные биохимические показатели в основной группе животных не изменялись, но имели тенденцию к восстановлению. (Рис 4) При множественной травме конечностей кверцетин уменьшал показатели ДК на 41,9% ( $p < 0,05$ ), МДА на 42,8% ( $p < 0,05$ ) и увеличивал на 66,6% показатели СОД. Все остальные показатели имели тенденцию к восстановлению (рис 5). При сочетанной ЧМТ введение кверцетина приводило к существенной коррекции показателей оксидативного стресса у крыс основной группы: показатели ДК уменьшались на 62,1% ( $p < 0,05$ ), МДА на 51,7% ( $p < 0,05$ ), показатели СОД и а-ТФ увеличивались на 38,5% и 50,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Концентрации ОБ после введения кверцетина снижались на 20,0% ,  $p < 0,05$  (рис. 6).

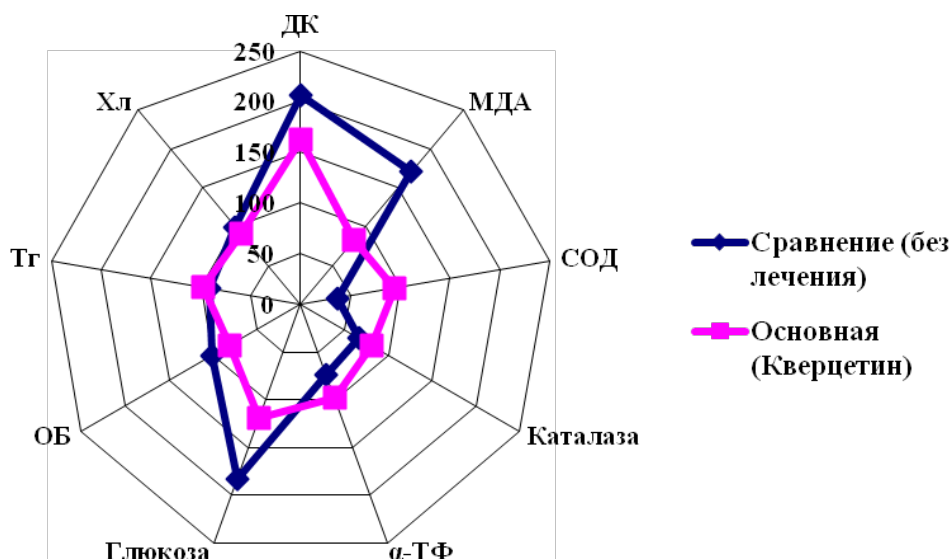


**Рис 4.** Изменение биохимических показателей при изолированной ЧМТ в группах без лечения и после введения кверцетина (за 100% приняты данные животных контрольной серии).



**Рис. 5.** Изменение биохимических показателей при множественной травме конечностей в группах без лечения и после введения кверцетина (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Для оценки состояния гиперметаболизма выражали значения каждого биохимического показателя – Г, ОБ, МДА, ДК, Тг, Хл в двух сериях (сравниваемой и основной) в баллах, присваивая худшему значению 3 балла, промежуточному 2 балла, менее отклоняющемуся от среднего значения нормы 1 балл. Внутри групп изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ вычисляли средний показатель гиперметаболизма.



**Рис. 6.** Изменение биохимических показателей при сочетанной ЧМТ в группах без лечения и после введения кверцетина (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

Нами получены следующие данные: кверцетин на 20% ( $p < 0,05$ ) снижал выраженность среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ,



на 17,0% ( $p < 0,05$ ) при множественной травме конечностей и на 24,8% ( $p < 0,05$ ) при сочетанной ЧМТ.

Таким образом, в механизме лечебного действия кверцетина при изолированной ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной ЧМТ лежит выраженное антиоксидантное действие препарата, направленное на «тушение» свободно-радикального окисления и блокирование эффектов гиперметаболизма, вызванных гиперактивацией центральной нервной системы, централизацией кровообращения и гипоксией периферических тканей животных.

Целью следующего этапа исследований явилось изучение лечебной эффективности кверцетина в отношении влияния препарата на показатели клеточного и гуморального иммунитета при моделируемой изолированной черепно-мозговой травме, множественной травме конечностей и при сочетанной патологии.

Иммуномодулирующее действие кверцетина в отношении клеточного звена иммунной системы проявлялось в следующем. При изолированной ЧМТ, кверцетин снижал на 18,4 % ( $p < 0,05$ ) общее число лейкоцитов в периферической крови и ФЧ на 34,0 % ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей общее число лейкоцитов после введения кверцетина уменьшилось на 34,1% ( $p < 0,05$ ). При этом в структуре лейкоцитарной формулы также величина палочкоядерных нейтрофилов снижалась на 45,7% ( $p < 0,05$ ). При сочетанной ЧМТ общее количество лейкоцитов уменьшалось на 27,8% ( $p < 0,05$ ). В структуре лейкоцитарной формулы величина палочкоядерных нейтрофилов снижалась на 22,1% ( $p < 0,05$ ). Показатели фагоцитоза не изменялись.

В отношении гуморального иммунитета кверцетин снижал уровень гиперцитокинемии (по отдельным показателям) и практически не влиял на концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс. Обращало на себя внимание то, что кверцетин при изолированной ЧМТ снижал на 34,9% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 31,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6, при множественной травме конечностей он снижал на 30,6% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 10,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4. Кверцетин при сочетанной ЧМТ снижал на 16,5% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4 и на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6.

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 нет влияния на В-лимфоциты или на плазматитарные клетки.

## **ВЫВОДЫ**

В диссертации дано решение новой научной задачи – выявление роли гиперметаболического синдрома, инфекции и иммунных нарушений в патогенезе начального этапа травматической болезни при изолированной черепно-мозговой, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-

мозговой травме, прогнозирование доминирующей травмы при сочетанной патологии и оценка эффективности препарата «Корвитин» (кверцетин) при этих повреждениях.

1. Состояние гиперметаболизма при тяжелом течении любой травмы, может быть охарактеризовано с помощью биохимических показателей концентрации глюкозы, общего белка, МДА, ДК, ТГ, Хл. При сочетанной ЧМТ состояние гиперметаболизма превышает гиперметаболизм отдельных составляющих ее повреждений.
2. Различия в биохимической картине крови при изолированной ЧМТ и множественной травме конечностей выявляются по 16 биохимическим параметрам. При сочетанной ЧМТ значения этих показателей характеризуют доминирование повреждений. «Мозговая деструкция» доминирует если большинство из 16 биохимических показателей лежат в интервалах:  $\alpha$ -АМ  $\leq$  58 ед/л; АлТ  $\leq$  85 ед/л; КФ  $\leq$  4,5 ед/л; ЩФ  $\geq$  400 ед/л; РНК-аза  $\geq$  0,58 ед/л; ДНК-аза  $\geq$  0,37 ед/л; КК  $\geq$  6000 ед/л; КД  $\leq$  4,0 нкат/л;  $K^+$   $\leq$  7 ммоль/л;  $Na^+$   $\geq$  155 ммоль/л;  $Ca^{++}$   $\geq$  2,4 ммоль/л; ОБ  $\geq$  70 г/л; СМ  $\leq$  0,37 ед/л; ТГ  $\leq$  1,0 ммоль/л; М  $\leq$  6,7 ммоль/л; МК  $\geq$  280 мкмоль/л. «Мышечная деструкция» доминирует, если большинство из этих 16 биохимических показателей не лежат в указанных интервалах значений.
3. Частота доминирования повреждений мозга при сочетанной ЧМТ (из 26 случаев моделирования сочетанной ЧМТ) составляет 19% (n=5), повреждений мышц – 27% (n=7). Доминирование «мозговой деструкции» проявляется цитотоксическим отеком мозга, а доминирование «мышечной деструкции» - признаками травматического шока.
4. У крыс в динамике посттравматического периода ЧМТ, множественной травмы конечностей и сочетанной травмы возникает выраженная бактериемия и кандидемия. Эти процессы имеют разный характер, происходят независимо от вида травмы, но связаны с ее тяжестью. Наиболее выраженная бактериемия и кандидемия присущи сочетанной травме. Источником микроорганизмов при травме является желудочно-кишечный тракт и те органы и ткани, которые по роду своей деятельности прямо контактируют с внешней средой (легкие, мочеполовые органы, кожа).
5. При тяжелой механической травме разной локализации и шоке с самого начала посттравматического периода имеют место грубые нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета. У крыс возникает выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, изменения концентрации иммуноглобулинов цитокинов. Нарушения в иммунологической системе связаны с централизацией кровообращения, происходящей в начальном периоде травматического шока.
6. Кверцетин в дозе 400 мг/кг при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ обладает выраженной лечебной активностью, которая заключается в увеличении продолжительности жизни крыс и в нормализации биохимических и иммунологических показателей. По сравнению с группой контроля продолжительность жизни у животных с изолированной ЧМТ увеличивается на 12,0 часов ( $p < 0,05$ ), а при

множественной травме конечностей - на 15,2 часа ( $p < 0,05$ ). При изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной ЧМТ введение кверцетина приводит к существенной коррекции показателей оксидативного стресса. Изменения касаются как показателей ПОЛ, так и антиоксидантной защиты. Кверцетин на 20% ( $p < 0,05$ ) снижает выраженность среднего показателя гиперметаболизма при изолированной ЧМТ, на 17,0% ( $p < 0,05$ ) при множественной травме конечностей и на 24,8% ( $p < 0,05$ ) - при сочетанной ЧМТ.

7. Кверцетин в отношении иммунной системы проявляет иммуномодулирующее действие. При изолированной ЧМТ он снижает общее число лейкоцитов в периферической крови на 18,4 % ( $p < 0,05$ ) и ФЧ на 34,0 % ( $p < 0,05$ ). При множественной травме конечностей общее число лейкоцитов после введения кверцетина уменьшается на 34,1% ( $p < 0,05$ ). При этом в структуре лейкоцитарной формулы величина палочкоядерных нейтрофилов снижается на 45,7% ( $p < 0,05$ ). При сочетанной ЧМТ общее количество лейкоцитов уменьшается на 27,8% ( $p < 0,05$ ). В структуре лейкоцитарной формулы при этом величина палочкоядерных нейтрофилов снижается на 22,1% ( $p < 0,05$ ).
8. В отношении гуморального иммунитета кверцетин снижает уровень гиперцитокинемии (по отдельным показателям) и практически не влияет на концентрацию иммуноглобулинов (Ig A, Ig M, Ig G) у крыс. Кверцетин при изолированной ЧМТ снижает на 34,9% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 31,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6, при множественной травме конечностей он снижает на 30,6% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-1 $\beta$  и на 10,0 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4. Кверцетин при сочетанной ЧМТ снижает на 16,5% ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-4 и на 30,7 % ( $p < 0,05$ ) уровень ИЛ-6.

## СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых журналах:

1. Крюк Ю. Я. Изменение биохимических показателей крови при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной патологии / Ю. Я. Крюк, **А. И. Фабер**, А. Д. Есаулов // Университетская клиника. – 2017. – вып. 3, № 24. – С. 134-137. (*Диссертант определила биохимические показатели крови у крыс при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности и сочетанной патологии*).
2. Крюк Ю. Я. Дифференциально-диагностический алгоритм для определения доминирующего повреждения при сочетанной черепно-мозговой травме в эксперименте/ Ю. Я. Крюк, **А. И. Фабер**, А. Д. Есаулов // Университетская клиника. – 2018 (приложение). – С. 189-193. (*Диссертант принимала участие в разработке дифференциально-диагностического алгоритма для определения доминирующего повреждения*).
3. Есаулов А. Д. Особенности изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов при лечении остеопоретических крыс с тяжелой

механической травмой миакальциком / А. Д. Есаулов, С. Е. Золотухин, **А. И. Фабер** // Университетская клиника. – 2019. – Т. 32 № 3. – С. 14-17. (Диссертант провела исследование, изучила изменение кальциевого обмена).

4. Есаулов А. Д. Проявления гиперметаболизма при стероидном остеопорозе и оценка его выраженности / А. Д. Есаулов, С. Е. Золотухин, **А. И. Фабер** // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28 № 3. – С. 257-260. (Диссертант провела исследование, изучила изменение минерального, белкового, жирового обменов).

Статьи в журналах, сборниках и материалах конференций:

5. **Фабер А. И.** Особенности биохимической картины крови и определение лечебной эффективности препарата "корвитин"(кверцетин) при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности и сочетанной ЧМТ / **А. И. Фабер** // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – № 3. – С. 87-91.
6. **Фабер А. И.**, Крюк Ю. Я., Есаулов А. Д. Эффективность Миакальцика при лечении остеопоретических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по изменению показателей кальциевого обмена и цитокинов [Электронный ресурс] // Огарев-online. – 2019. – № 2. – Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/effektivnost-miakalcika-pri-lechenii-osteoporeticheskix-kryjs-s-tyazheloj-cherepno-mozgovojoj-travmoj-po-izmeneniyu-pokazatelej-kalcievogo-obmena-i-citokinov>. (Диссертант провела исследование, изучила изменение цитокинов).
7. Есаулов А. Д. Эффективность миакальцика при лечении остеопоретических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по данным изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов/ Есаулов А. Д., Крюк Ю. Я., **Фабер А. И.** и др. // Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики. – 2018. – Т. 4 № 2 (7). – С. 247-257. (Диссертант провела исследование, изучила изменение цитокинов).
8. Есаулов А. Д. Изменение бактериологических показателей в крови у животных при остеопорозе и тяжелой механической травме / А. Д. Есаулов, С. Е. Золотухин, **А. И. Фабер** // Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – Донецк. 2019 – С. 60-65. (Диссертант изучила изменение бактериологических показателей в крови у животных).
9. Золотухин С. Е. Особенности иммунологических нарушений при черепно-мозговой травме, травме конечностей и сочетанной травме / С. Е. Золотухин, **А. И. Фабер**, А. Д. Есаулов // Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – Донецк. 2019. – С. 80-85. (Диссертант исследовала особенности иммунологических нарушения при черепно-мозговой травме, травме конечностей и сочетанной травме).
10. **Фабер А. И.** Особенности фармакотерапии при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности и сочетанной ЧМТ / **А. И. Фабер**,

А. Д. Есаулов // Актуальные проблемы биомедицины: материалы XXV Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. – Спб., 2019. – С. 203-206. (*Диссертант изучила особенности фармакокоррекции при сочетанной ЧМТ*).

11. **Фабер А. И.** Изменение биохимических показателей крови при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме/ **А. И. Фабер**, А. Д. Есаулов // Актуальные проблемы биомедицины: материалы XXIV Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием – Спб., 2018. – С. 230-232. (*Диссертант изучила изменения биохимических показателей крови при различных видах травм*).
12. **Фабер А. И.** Особенности фармакотерапии при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности / **А. И. Фабер**, А. Д. Есаулов // Актуальные вопросы экстренной и неотложной помощи в практике врача скорой медицинской помощи: материалы 1-ой научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 43-49. (*Диссертант изучила особенности фармакокоррекции при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности*).

## АННОТАЦИЯ

**Фабер А. И. Особенности патогенеза сочетанной черепно-мозговой травмы и обоснование эффективной фармакокоррекции (экспериментальное исследование). – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2019.

В диссертации дано решение новой научной задачи – выявление особенностей патогенеза травматической болезни и роли гиперметаболического синдрома при черепно-мозговой травме, множественной и сочетанной травме конечностей и на основе выявленных различий обоснование эффективности фармакокоррекции препаратом кверцетин «Корвитин».

На основе выявленных различий в биохимической картине крови при изолированной черепно-мозговой травме и множественной травме конечностей, разработан метод оценки доминирования повреждений при сочетанной черепно-мозговой травме. Показано, что введение кверцетина приводит к существенной коррекции показателей оксидативного стресса. Изменения касаются как показателей липидной пероксидации, так и антиоксидантной защиты. Эти данные уточняют механизм действия кверцетина при сочетанной черепно-мозговой травме.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, сочетанная травма, фармакокоррекция.

## ABSTRACT

### **Faber A. I. Pathogenesis of combined traumatic brain injury and rationale effective pharmacocorrection (experimental study). – the Manuscript.**

Thesis for the degree of candidate of medical Sciences in the specialty 14.03.03 – pathological physiology. – State educational organization of higher professional education "Donetsk national medical University named after M. Gorky" of the Ministry of health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, 2019.

In the dissertation the new decision of scientific task – the identification of pathogenesis of traumatic disease and the role hypermetabolism syndrome in head injury, multiple and combined trauma of the limbs and on the basis of the differences rationale and effectiveness of pharmacocorrection quercetin drug "Corvitin".

Based on the revealed differences in the biochemical picture of blood in isolated traumatic brain injury and multiple limb trauma, a method for assessing the dominance of injuries in combined traumatic brain injury was developed. It is shown that the introduction of quercetin leads to a significant correction of oxidative stress. The changes relate to both indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection. These data clarify the mechanism of action of Quercetin in combined traumatic brain injury.

**Keywords:** traumatic brain injury, combined injury, pharmacocorrection.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА – альфа-амилаза	М – мочевины
АлТ – аланинаминотрансфераза	МДА – малоновый диальдегид
АсТ – аспарагинаминотрансфераза	МК – мочева кислота
Бр – билирубин	ОБ – общий белок
Г – глюкоза	ОДА – опорно-двигательный аппарат
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота	ОПС – общее периферическое сопротивление
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза	ОЦК – объем циркулирующей крови
ДНК-аза – дезоксирибонуклеаза	РНК-аза – рибонуклеаза
ДК – диеновые конъюгаты	СОД - супероксиддисмутаза
ИЛ - интерлейкин	СМ – «средние молекулы»
КД – катепсин Д	ТГ – триглицериды
КК – креатининкиназа	Хл – холестерин
ККС – кокарбоксилаза	ЦНС – центральная нервная система
КФ – кислая фосфатаза	ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	ЩФ – щелочная фосфатаза