

связь между становлением топографии правого и левого блуждающих нервов в пределах средостения и формированием сердца, пищевода, трахеи и компонентов корня соответствующего легкого. На протяжении плодного периода происходит интенсивное формирование на передней поверхности корня правого и левого легкого передних легочных сплетений. Отмечено, что синтопические влияния интенсивно проявляются в течение плодного и раннего неонатального периодов онтогенеза человека, о чем свидетельствует вариантность топографии правого и левого возвратных гортанных нервов, верхних и нижних сердечных, бронхиальных и пищеводных ветвей блуждающих нервов.

УДК 616–831–001–092.4–08+615.21

Золотухин С.Е., Нечепорчук А.В., Шпаченко Н.Н., Крюк Ю.Я.

ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КВЕРЦИТИНА ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Экспериментальные исследования, выполненные на 128 белых беспородных крысах, проведены с целью изучения лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцитин) при изолированной и сочетанной ЧМТ в эксперименте. Моделировали изолированную ЧМТ, турникет и сочетанную травму – ЧМТ + турникет. Установлено, что кверцитин увеличивал продолжительность жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ. В частности, при изолированной ЧМТ и тормозном типе продолжительность жизни животных увеличивалась на 7,3 часа ($p < 0,05$), при сочетанной травме и возбудимом типе на 16,2 часа ($p < 0,05$), а при этом виде травмы и промежуточном типе – на 8,2 часа ($p < 0,05$). Кверцитин при изолированной ЧМТ не изменял частотное распределение типов этой реакции, а при сочетанной травме увеличивал частоту относительно благоприятного типа посттравматической реакции – возбудимого – на 19% ($p < 0,05$) и снижал частоту относительно неблагоприятного типа – тормозного – на 22% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, кверцитин, лечебная эффективность.

В настоящее время основной причиной смерти людей моложе 40 лет стала политравма [1, 9, 12]. Наиболее частой политравмой в современных условиях жизни людей является сочетанная черепно-мозговая травма (ЧМТ) [2, 9, 10]. Особенно тяжело протекает ЧМТ при сочетании с синдромом позиционного сдавления, либо с синдромом длительного раздавливания (СДР) мягких тканей [6, 13]. Такие сочетанные повреждения часто имеют место при завалах в шахте, при стихийных бедствиях или во время военных конфликтов [4, 9, 10]. Развившийся СДР утяжеляет любую сопутствующую патологию, и в том числе ЧМТ, увеличивает летальность и частоту осложнений у пострадавших [1, 6, 12].

При лечении пострадавших исключительно большое значение имеет устранение основных факторов патогенеза ЧМТ – отека-набухания мозга, гипоксии и метаболического ацидоза [2, 4, 10]. Для коррекции нарушений, вызванных повреждением клеточных мембран, выброса продуктов ПОЛ показано применение антиоксидантов [5, 6, 11]. Их включение в программу лечения больных с тяжелой политравмой рекомендуется в возможно более ранние сроки [1, 7, 10]. Лечебная эффективность нового отечественного антиоксиданта «Корвитина» (кверцитина), обладающего антиоксидантными, органопротекторными и иммуномоделирующими свойствами при изолированной и сочетанной ЧМТ изучена недостаточно.

Целью исследования

Изучение лечебной эффективности препарата «Корвитин» (кверцитин) при изолированной и сочетанной ЧМТ в эксперименте.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 128 белых беспородных половозрелых крысах весом 240–280 г, которые содержались на стандартном рационе при свободном доступе к пище и воде в условиях вивария НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного механизма. Сила удара по черепу составляла 1325 Н/см². 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. Модель ЧМТ описана в работе [3]. Сама травма мозга по морфофункциональным критериям идентифицирована нами как ЧМТ средней степени тяжести. Сдавление мягких тканей бедер моделировали путем наложения турникета на область бедер. После фиксации наркотизированных крыс в станке на область верхней трети бедер накладывали из круглой резины турникет. Сдавление мягких тканей бедер осуществляли на протяжении 4 часов. При моделировании сочетанной травмы – ЧМТ + турникет сначала моделировали ЧМТ по описанному выше способу, а затем накладывали на задние лапы крыс турникет.

Для учета оценки индивидуальной реактивности крыс при ЧМТ применяли методику, связанную с измерением электрокожного сопротивления. В динамике ЧМТ вычисляли по данным

электрокожного сопротивления показатель «К» [6]. На основании значений показателя «К» в течение 4-х часов ЧМТ строили графики и дифференцировали три основных типа посттравматической реакции. Первый тип реакций крыс, погибших на третьи сутки после травмы, назван нами «возбудимым», второй тип реакций крыс, погибших на вторые сутки – «промежуточным», а третий тип реакций крыс, погибших в течение первых суток – «тормозным». В процентном отношении структура распределения типов выглядела соответственно 30:30:40.

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

Поставлено 2 основных серии экспериментов и 2 контрольных. В первой контрольной серии (n=32) изучали продолжительность жизни и частотное распределение типов посттравматической реакции при изолированной, во второй (n=32) - при сочетанной ЧМТ. В первой основной серии (n=32) изучали продолжительность жизни крыс и частотное распределение основных типов посттравматической реакции при изолированной, во второй (n=32) - при сочетанной ЧМТ после введения кверцитина. В работе использованы общепринятые статистические методы исследования [8].

Результаты и обсуждение

Продолжительность жизни и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ представлено в таблице 1. Как видно из данных этой таблицы, продолжительность жизни крыс при изолированной и сочетанной ЧМТ лежала в широком диапазоне значений. Максимальной она была при изолированной ЧМТ и возбудимом типе, минимальной – при сочетанной ЧМТ и тормозном типе. В целом при изолированной ЧМТ крысы жили дольше, чем при сочетанной, в частности, при возбудимом типе они жили на 15,5 час (p<0,05), при промежуточном на 13,2 часа (p<0,05) больше. При тормозном типе имелась лишь тенденция к увеличению продолжительности жизни.

Большая продолжительность жизни при изолированной ЧМТ, по сравнению с сочетанной ЧМТ, указывала на то, что турникетное сдавливание задних лап крыс имеет важное патогенетическое значение для развития сочетанной ЧМТ. Отягощение ЧМТ турникетом также влияло на процентное распределение крыс по типам посттравматической реакции. В этом распределении при сочетанной ЧМТ уменьшалась доля возбудимого (более легкого по течению) и увеличивалась доля тормозного (более тяжелого по течению) типов посттравматической реакции (p<0,05).

Таблица 1
Продолжительность жизни (M±m) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ в контроле (%)*

Наименование серии опыта	Типы посттравматической реакции		
	I тип (возбудимый)	II тип (промежуточный)	III тип (тормозной)
Изолированная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	53,9±4,8	33,7±3,9	18,6±2,8
Частотное распределение, % (n)	25 (n=8)	31 (n=10)	44 (n=14)
Сочетанная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	38,4±4,6	20,5±3,1*	17,2±2,7*
Частотное распределение, % (n)	9 (n=3)	25 (n=8)	66 (n=21)

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

Продолжительность жизни и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ

после введения животным кверцитина представлены в таблице 2.

Таблица 2
Продолжительность жизни (M±m) и частотное распределение крыс по типам посттравматической реакции при введении кверцитина при изолированной и сочетанной ЧМТ (%)*

Наименование серии опыта	Типы посттравматической реакции		
	I тип (возбудимый)	II тип (промежуточный)	III тип (тормозной)
Изолированная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	59,4±4,7	37,9±3,5	25,9±2,4
Частотное распределение, % (n)	41 (n=13)	37 (n=12)	22 (n=7)
Сочетанная ЧМТ			
Продолжительность жизни, час.	54,6±4,7	29,3±3,0*	19,5±2,9*
Частотное распределение, % (n)	28 (n=9)	28 (n=9)	44 (n=14)

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

Как видно из данных этой таблицы, введение кверцетина при изолированной и сочетанной ЧМТ увеличивало продолжительность жизни крыс и влияло на частотное распределение типа посттравматической реакции. При изолированной ЧМТ и тормозном типе кверцетин увеличивал продолжительность жизни крыс на 7,3 часа ($p < 0,05$). При остальных типах сохранялась тенденция к увеличению продолжительности жизни крыс ($p < 0,05$). При сочетанной травме, наоборот, кверцетин увеличивал продолжительность жизни животных на 16,2 часа ($p < 0,05$) при возбудимом типе, на 8,2 часа ($p < 0,05$) при промежуточном типе и не изменял при тормозном типе. Полученные данные указывали на высокую лечебную эффективность кверцетина при ЧМТ, причем на эффективность с селективной избирательностью в отношении типов посттравматической реакции.

Наглядно увеличение продолжительности жизни крыс при возбудимом, промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ представлено на рис. 1.

Введение препарата при изолированной ЧМТ не изменяло частотное соотношение типов – возбудимый: промежуточный: тормозной = 3:3:4 (распределение как в контроле без лечения).

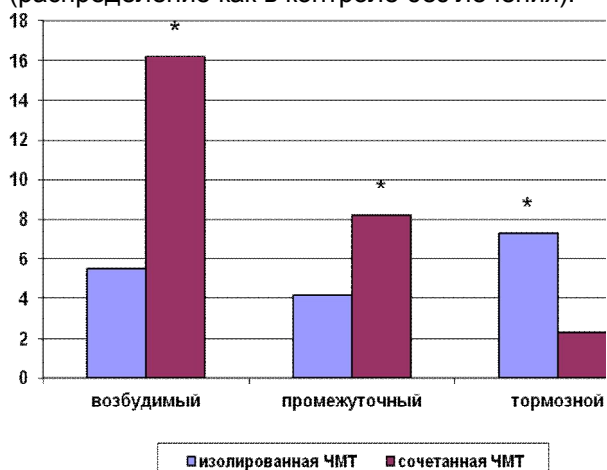


Рис. 1. Увеличение продолжительности жизни в часах при введении кверцетина у крыс с тремя типами посттравматической реакции при изолированной и сочетанной ЧМТ.

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

При сочетанной ЧМТ кверцетин изменял соотношение типов в сторону относительно благоприятного типа – возбудимого и уменьшал частоту относительно неблагоприятного – тормозного (соотношение упомянутых типов 1:3:7 изменяется на 4:4:2). Такое влияние кверцетина на характер посттравматической реакции крыс свидетельствовало о том, что кверцетин способен не только увеличивать продолжительность жизни, но и изменять в благоприятном направлении реактивность крыс.

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

Литература

1. Городник Г. А. Патогенез набряку-набухання головного мозку та обґрунтування оптимальної фармакотерапії при тяжкій черепно-мозковій травмі (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.04 / Г. А. Городник ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М.Горького. – Донецьк, 2010. – 35 с.
2. Ельский В.Н. Нейрогуморальные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк : Из-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
3. Зенько Н. А. Особливості порушень та корекція кальцієвого обміну при черепно-мозковій травмі на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Н. А. Зенько ; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с.
4. Золотухин С.Е. Особенности метаболизма при травматическом шоке, протекающем в условиях глубоких угольных шахт / С.Е. Золотухин, В.Н. Ельский, Ю.Я. Крюк [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1997. – Т. 6, № 2. – С. 142-144.
5. Золотухин С.Е. Связь показателей свободно-радикального гомеостаза с тиреоидными гормонами при гипотиреозе, при тяжелой механической травме и при их сочетании / С.Е. Золотухин, А.В. Махнева, Н.Н. Шпаченко [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – Полтава, 2010. – Т. 10, №4. – С. 82-87.
6. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [В.Н. Ельский, В.Г. Климовичий, С.Е. Золотухин и др.]. – Донецк : ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.
7. Крутько Е.Н. Окислительный стресс и критические состояния у пострадавших с травматической болезнью / Е.Н. Крутько // Харківська хірургічна школа. – Харків, 2009. – № 3. – С. 279-281.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – К. : Морисон, 2000. – 320 с.
9. Перцов В.И. Анализ причин летальности при механических травмах на догоспитальном этапе в возрастном аспекте. (По данным Запорожского областного бюро судебно-медицинской экспертизы за 2009 год) / В.И. Перцов, Д.С. Иващенко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – К., 2010. – № 2. – С. 77-80.
10. Черний В.И. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии отека и набухания головного мозга у пациентов с острой церебральной недостаточностью и у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / В.И. Черний, В.Н. Ельский, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. – Сборник статей. – 2008. – С. 4-26.
11. Ansari M.A. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury / M.A. Ansari, K.N.Roberts, S.W.Scheff // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – V. 45, № 4. – P. 443-452.
12. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W. Greve, B.J. Zink // Mt Sinai J. Med. – 2009. – V. 76, № 2. – P. 97-104.
13. Yarnell A.M. Blast traumatic brain injury in the rat using a blast overpressure model / A.M. Yarnell, M.C. Shaughnessy, E.S. Barry [et al.] // Curr Protoc Neurosci. – 2013. – V. 9, № 1. – P. 41.

Реферат

ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КВЕРЦИТИНУ ПРИ ІЗОЛЬОВАНІЙ І ПОЄДНАНІЙ ЧЕРЕПНОМОЗКОВІЙ ТРАВМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Золотухін С.Є., Нечепорчук А.В., Шпаченко М.М., Крюк Ю.Я.

Ключові слова: черепномозкова травма, кверцитин, лікувальна ефективність.

Експериментальні дослідження, виконані на 128 білих безпородних щурах, проведені з метою вивчення лікувальної ефективності препарату "Корвитин" (кверцитин) при ізольованій і поєднаній ЧМТ в експерименті. Моделювали ізольовану ЧМТ, турнікет і поєднану травму - ЧМТ + турнікет. Встановлено, що кверцитин збільшував тривалість життя щурів при ізольованій і поєднаній ЧМТ. Зокрема, при ізольованій ЧМТ і гальмівному типі тривалість життя тварин збільшувалася на 7,3 години ($p < 0,05$), при поєднаній травмі і збудливому типі на 16,2 години ($p < 0,05$), а при цьому виді травми і проміжному типі - на 8,2 години ($p < 0,05$). Кверцитин при ізольованій ЧМТ не змінював частотний розподіл типів цієї реакції, а при поєднаній травмі збільшував частоту щодо сприятливого типу посттравматичної реакції - збудливого - на 19% ($p < 0,05$) і знижував частоту щодо несприятливого типу - гальмівного - на 22% ($p < 0,05$).

Summary

THERAPEUTIC EFFICIENCY OF QUERCITIN IN MODELED ISOLATED AND ASSOCIATED MULTISYSTEM CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Zolotukhin S.E., Necheporchuk A.V., Shpachenko N.N., Kryk Y.Y.

Keywords: craniocerebral injury, quercitin, medical efficiency.

Nowadays the most common trauma is craniocerebral trauma (CCT), which has especially severe course when complicated with crush syndrome or long-term compression syndrome. Experimental investigation, performed on 128 white outbred rats was aimed to study the therapeutic effectiveness of "Corvitin" (Quercitin) in isolated and associated craniocerebral trauma. The isolated CCT was designed by tourniquet while combined trauma was presented by CCT + tourniquet. Based on electrophysiological results obtained in the course of posttraumatic reactions we distinguished three their types: excitable, intermediate and inhibitory. Quercitin (CSSC SMC «Borshyagovsky khimiko-pharmaceutichesky zavod», Ukraine) was entered to rats which had designed CCT in total dose 200 mg/kg. Quercitin was injected per 30 min after provocation CCT and compression of limb by tourniquet.

It was noted that duration of rats' life in isolated and combined CCT ranges in wide values. The maximal duration was registered in isolated CCT of excitable type, minimal was registered in combined CCT and in CCT of inhibition type. In total, in isolated rats lived longer compared to those with combined CCT, particularly, with CCT of excitable type. The survival time was 15.5 hours ($p < 0.05$), and in intermediate type it was on 13.2 hours ($p < 0.05$) longer. CCT of inhibition type demonstrated the tendency to increasing of life-time. Longer survival time in isolated CCT comparing with combined CCT has shown that tourniquet compression of pelvic limbs in rats has important nosotropic value in progression CCT.

Burdening of CCT by tourniquet also influenced on percentage of distribution in rats on posttraumatic reaction. In this distribution in combined CCT decreased part of excitable (easier trend) and increased part of inhibition (more heavy trend) types of posttraumatic reaction. Leading of Quercitin in isolated and combined CCT increased survival time of rats impacted on frequently distribution of posttraumatic reaction type. In isolated CCT and inhibition type survival time of rats increases for 7.3 hours ($p < 0.05$). At other types a tendency was saved to increasing of life – time of rats ($p < 0.05$).

In combined trauma, vice versa, Quercitin increased life – time of animals for 16.2 hours ($p < 0.05$) in excitable type, for 8.2 ($p < 0.05$) in intermediate type and stay stable in inhibition type. Data obtained have shown the high medical efficiency of Quercitin in CCT, thus on efficiency with selective electorality in regard to types of posttraumatic reaction.

In combined CCT Quercitin changed a correlation aside to relatively favorable type – excitable and decreased frequency relatively unfavorable – inhibition (correlation of mentioned types of 1:3:7 changes on 4:4:2). Such impacting of Quercitin evidence that Quercitin can improve not only life – time but also changes in favorable direction a reactivity of rats.

Thus, medical efficiency of Quercitin is confirmed by increasing of survival time of rats in isolated and combined CCT with increasing of survival time of rats in one or other type of posttraumatic reaction, Quercitin in the course of isolated CCT does not change frequency types of this reaction, and in combined trauma increases frequency relatively favorable type of posttraumatic reaction – excitable – on 19% ($p < 0.05$) and decreases frequency of relatively unfavorable type – inhibition – on 22% ($p < 0.05$).

It has been shown the administration of Quercitin may not only increase survival time but also may change the reactivity of rats towards the favorable direction.