DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

РОЛЬ ВТОРИЧНЫХ ФАКТОРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА В АКТИВАЦИИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Г. А. Бояринов[1], Л. В. Бояринова[1], А. В. Дерюгина[2], О. Д. Соловьева[1], Р. Р. Зайцев[1], О. В. Военнов[1], Е. В. Мошнина[1], А. В. Шумилова[2]

[1] Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия,603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[2] Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Россия, 603950, ГСП-20, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

Role of Secondary Brain Damage Factors in Activation of Vascular-Platelet Hemostasis in Traumatic Brain Injury

G. A. Boyarinov[1], L. V. Boyarinova[1], A. V. Deryugina[2], O. D. Solov'eva[1], R. R. Zaytsev[1], O.V. Voyennov[1], E.V. Moshnina[1], A.V. Shumilova[2]

[1] Nizhny Novgorod State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod GSP-470, 603950, Russia
[2] N. I. Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University, 23, Gagarin Av., Nizhny Novgorod GSP-20, 603950, Russia

Цель исследования. Оценить роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при черепно-мозговой травме (ЧМТ).

Материал и методы. В ОРиТ проведено обследование и лечение 30 пострадавших с сочетанной ЧМТ. В посттравматическом периоде у больных исследовали показатели сердечной деятельности и сосудистого тонуса, содержание тромбоцитов, гемоглобина, лактата и активных форм кислорода в крови.

Результаты исследования показали, что сопровождающие сочетанную ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга (недостаточность кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов) являются в то же время неспецифическими стимулами тромбоцитов и эндотелиоцитов кровеносных сосудов и, вследствие этого, вызывают системную активацию сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Заключение. Неспецифическая системная активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза вторичными факторами у больных при сочетанной ЧМТ является одним из патогенетических компонентов ишемического повреждения мозга.

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма; сосудисто-тромбоцитарный гемостаз*

Purpose of the study. To evaluate the role of secondary brain damage factors in activation of vascular-platelet hemostasis in traumatic brain injury (TBI).

Material and methods. In the ICU, 30 patients with complex traumatic brain injury were examined and treated. In the posttraumatic period, in patient measurement of heart and vascular tone, platelets, hemoglobin, lactate, and active forms of oxygen in the blood were investigated.

The study results have showed that damaged brain secondary factors accompanying concomitant TBI (circulatory insufficiency, hypoxia, acidosis and increased free radical formation) represent at the same time nonspecific stimuli for platelets and cells of blood vessels that consequently, cause systemic activation of the vascular-platelet link within the hemostasis system.

Адрес для корреспонденции:

Геннадий Бояринов
E-mail: boyarin46@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Gennady Boyarinov
E-mail: boyarin46@mail.ru

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

Conclusion. Non-specific systemic activation of the vascular-platelet hemostasis by secondary factors in the patients with concomitant TBI is one of pathogenetic components of ischemic brain damage.

Key words: *traumatic brain injury; vascular-platelet hemostasis*

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

Введение

Изучение повреждения нейронов и механизмов их защиты при критических состояниях является актуальной проблемой реаниматологии [1, 2]. У пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) к факторам, способствующим развитию вторичного повреждения мозга относят: артериальную гипотензию, гипоксию, избыточное образование активных форм кислорода, анемию, эндотоксемию, гипер- и гипокапнию, нарушения водно-электролитного и энергетического обмена [3—5]. Обращает на себя внимание тот факт, что формирующиеся при ЧМТ вторичные факторы повреждения головного мозга в то же время могут являться значимыми стимулами, активирующими сосудисто — тромбоцитарное звено свертывания крови [6—8], которое осуществляется, главным образом, в системе микроциркуляции и играет важную роль в системе гемостаза [9, 10]. Известно, что все компоненты сосудистой стенки (эндотелий, субэндотелий, средняя и наружная оболочки) участвуют в поддержании гемостазиологического гомеостаза и взаимосвязей системы регуляции агрегатного состояния крови с другими функциональными системами организма, однако сосудистый эндотелий при этом заслуживает особого внимания [6, 9, 11, 12]. В немногочисленных исследованиях, посвященных развитию процесса свертывания крови при ЧМТ, представлена в основном характеристика изменения эндотелия в сосудах первичного очага повреждения и перифокальной зоны головного мозга. Принимая во внимание тот факт, что повреждения сосудистого эндотелия при критических состояниях носят неспецифический характер [6, 11, 12], логично предположить, что и у больных после травмы головного мозга также может формироваться системное изменение микрорельефа люминальной поверхности микрососудов. Наиболее значимыми стимулами, активирующими эндотелиоциты кровеносных сосудов являются: гипоксия, свободные активные формы кислорода, воспалительные цитокины, вазоконстрикция, ацидоз, замедление кровотока, турбулентные потоки крови, увеличение вязкости крови, адреналин и норадреналин, тромбин, гистамин, иммунные комплексы, эндотоксины, повреждения и болезни эндотелия сосудов и др. [6, 9, 11—13]. Стимуляция люминальной поверхности микрососудов неспецифическими факторами сопровождается также синтезом и экспрессией эндотелиоцитами основных продуктов агрегации тромбоцитов: тромбоксана A_2, фактора активации

Introduction

In injurers with traumatic brain injury (TBI) factors contributing to the development of secondary brain injury include: arterial hypotension, hypoxia, excessive reactive oxygen intermediate, anemia, endotoxemia, hyper- and hypocapnia, disorders of water-electrolyte, and energy metabolism [3—5]. It is noteworthy that secondary factors of brain damage emerging by TBI at the same time can be significant stimuli activating vascular — platelet blood clotting link [6—8], which takes place primarily in the microcirculation system and plays an important role in the hemostasis system [9, 10]. It is known that all vascular wall components (endothelium, subendotelium, the middle and the outer coat) are involved in homeostasis maintainance and system interconnection of the blood regulation with other functional systems. In this case vascular endothelium is particularly noteworthy [6, 9, 11, 12]. In few studies on blood clotting process development in TBI the parameters of endothelium changes in vessels of brain primary site lesion and perifocal sites were described. Taking into account the fact that the vascular endothelium lesion in cases of the critical conditions were unspecific [6, 11, 12] it is logical to assume that in patients after brain injury a systemic change of microvessel luminal surface microrelief can also be formed. The most important stimuli activating endothelial cells of the blood vessels include: hypoxia, free reactive oxygen intermediate, inflammatory cytokines, vasoconstriction, acidosis, feebleness of circulation, turbulent blood flow, increased blood viscosity, adrenaline and noradrenaline, thrombin, histamine, immune complexes, endotoxin, injuries and diseases of vascular endothelium, etc. [6 9, 11—13]. Stimulation of the microvessel luminal surface with unspecific factors is also accompanied by synthesis and expression of the endothelial cells of the platelet aggregation main products: thromboxane A_2, platelet-activating factor and ADP, which lead to thrombocytopenia progression. Activation of adhesive and aggregating function is not carried out only by the endothelial factors listed above, but by hydroperoxides of polyunsaturated fatty acids formed during free-radical-induced autooxidation of phospholipids [10, 14, 15]. Literature data analysis substantiates our assumption that the secondary factors of damaged brain formed after TBI activate the platelet-vascular hemostasis.

The purpose of the study is to assess the role of secondary factors of damaged brain in the platelet-vascular hemostasis activation in TBI.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

тромбоцитов и АДФ, что приводит к развитию тромбоцитопении. Активация адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов осуществляется не только вышеперечисленными эндотелиальными факторами, но гидроперекисями полиненасыщенных жирных кислот, образующихся в ходе свободнорадикального аутоокисления фосфолипидов [10, 14, 15]. Анализ литературных данных подтверждает высказанное нами предположение, что формирующие после ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга являются и активаторами сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Цель исследования — оценить роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза при ЧМТ.

Материал и методы

В НРТЦ ОКБ им. Н. А.Семашко г. Нижнего Новгорода обследовали 30 пострадавших (мужчин — 18, женщин — 12, средний возраст 58±6 лет) с сочетанной ЧМТ, госпитализированных в ОРиТ в состоянии травматического шока II—III ст. При поступлении оценка общей тяжести состояния больных по шкале APACHE II составляла 21,5±4,0 баллов. Пациентам проводили стандартное лечение. Содержание тромбоцитов и гемоглобина определяли на гематологическом анализаторе «Mindray BC 2300». Параметры сердечной деятельности и сосудистого тонуса исследовали методом интегральной реографии тела по М. И. Тищенко с помощью компьютерного комплекса «Диамант-М» (Россия), который автоматически определяет тип кардиогемодинамики. Оценивали: мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) — показатель, отражающий работу сердца при продвижении определенного объема крови в условиях преодоления сосудистого сопротивления, объемную скорость выброса (ОСВ) — соотношение систолического объема и время изгнания, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) — величину, зависящую от минутного объема сердца и проходимости прекапиллярного русла. Содержание лактата определяли из проб венозной (v. subclavia) крови на аппарате «Biosen c_lain» (Германия). Для оценки активности свободнорадикального окисления осуществляли измерение индуцированной железом и перекисью водорода хемилюминесценции сыворотки из проб артериальной крови на приборе БХЛ-07 (Россия). Изучали I_{max} — суммарную активность свободнорадикальных реакций. Для определения уровня физиологической нормы вышеуказанного показателя проводили исследование крови, забор которой производили из кубитальной вены, утром, натощак у 60 здоровых лиц (женщин — 30, мужчин — 30; средний возраст 56±5 лет), проживающих в Нижегородском регионе. Вышеперечисленный комплекс исследований проводили в 1-е (при поступлении) и через 3, 5, 7, 10 суток лечения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Для проверки гипотезы о виде распределения приме-

Materials and Methods

In N. A. Semashko Regional Hospital of Nizhny Novgorod, 30 injurers (men — 18, women — 12, average age 58±6 years) with complex TBI admitted to the ICU at II—III degree traumatic shock condition were examined. At admittance, a general assessment of their severity condition by APACHE II score was 21.5±4.0. Patients underwent standard treatment. Platelets and hemoglobin were determined by hematologic Analyzer «Mindray BC 2300. Parameters of heart and vascular tone were studied by integral body rheography technique by M.I. Tishchenko using computer complex «Diamond-M» (Russia) which automatically determines the type of cardiac hemodynamic. Left ventricular contraction intensity (LVCI) is a value of heart functioning in some moving blood volume in conditions of vascular resistance overcoming. Volumetric flow rate (VFR) is a ratio of systolic volume and ejection time. Total peripheral vascular resistance (TPVR) — value depending on cardiac output and precapillary blood flow patency. Lactate was determined in samples of venous (v. subclavia) blood using «Biosen c_lain» unit (Germany). To assess the free radical oxidation activity measurement of iron and hydrogen peroxide-induced chemiluminescence of arterial blood samples serum was carried out using BCL-07 unit (Russia). To study I_{max} — total activity of free radical reactions. To determine the physiological norm level of the above-mentioned indice we studied fasting blood which sampled from cubital vein in the morning in 60 healthy individuals (30 women, 30 men; average age 56±5 years) living in the Nizhny Novgorod region. The above listed set of studies was conducted on day 1 (at admission) and at day 3, day 5, day 7, and day 10 of treatment.

Statistical data processing was performed using Microsoft Excel and Statistica 6.0. The results are presented as $M \pm m$, where M — mean, m — standard error of mean. To test the hypothesis that the distribution method Shapiro-Wilk test was used. Study of statistical regularities in the samplings was carried out using Student's test. Differences between average values were recognized significant at $P<0.05$ statistical significance level. Correlation analysis was performed using r-Spearman criterion.

Results and Discussion

In the laboratory examination of patients, the platelet count decrease was already found on the first day of post-traumatic period (table). Thrombocytopenia was reached maximum on the day 3 and day 5 after the injury. Platelet count compared to one on the first day was decreased 13% and 15%, respectively. On the day 7 and day 10 the platelet count was increased and exceed the first day level in 1.6 and 2.2 times respectively, but did not reach the upper limits of due values.

It is known that hemodynamic improvements have a significant regulatory impact on the endothelial cells and platelet function [6—8], and injurers with complex TBIwere hospitalized in ICU in a state of II—III rate traumatic shock. On the first day after the injury, LVCI in patients was reduced by 17% rel-

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

Динамика показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса, содержания тромбоцитов, гемоглобина, лактата и активных форм кислорода у больных в посттравматическом периоде (*M±m*).
Dynamics of heart and vascular tone, platelets, hemoglobin, lactate, and active forms of oxygen in patients in post-traumatic period.

Indices	Regulatory values	Values of indices on the days of study				
		1st	3d	5th	7th	10th
LVCI, W	2.0—4.5	1.66±0.21	1.61±0.20	2.03±0.40	2.13±0.28	1.88±0.24
VFR, ml/sec	150—390	130.3±13.5	130.2±12.5	176.4±10.6*	179.7±7.3*	177.4±4.2*
TPVR, dyne•cm^{-5}•sec	892—1348	1416±47.3	1536±22.2*	1346±32.0	1295±28.2*	1203±32.5*
Platelets ×10^9/L	150—450	143±9.0	125±7.0	122±8.0	229±13.0*	311±8.0*
Hemoglobin, g/L	13.5—15.5	10.2±0.5	9.4±0.6	10.8±0.7	11.0±0.5	11.6±0.5*
Lactate, mmol/L	0.9—1.7	2.25±0.10	3.50±0.12*	2.70±0.12*	2.60±0.10*	2.40±0.12
I_{max}, counts per sec	150±1.4	199±2.5#	209±1.9*#	217±1.9*#	197±1.1#	176±1.0*#

Примечание. Indices — показатели; Regulatory values — нормативные величины; Values of indices on the days of study — значения показателей по дням исследования; LVCI, W — МСЛЖ, Вт; VFR, ml/sec — ОСВ, мл/с; TPVR, dyne•cm^{-5}•sec — ОПСС, дин•см$^{-5}$•с; Platelets ×10^9/L — тромбоциты, ×10^9/л; Hemoglobin, g/L — гемоглобин, г/л; Lactate, mmol/L — лактат, ммоль/л; I_{max}, counts per sec — I_{max}, имп/сек. * — достоверность динамики оцениваемых показателей в процессе лечения относительно периода поступления больных; # — достоверность динамики I_{max} относительно нормативных величин (здоровые добровольцы).
Note. * — accuracy of measured outcome dynamics in treatment relative to patient admission term; # — accuracy of I_{max} dynamics to regulatory values (healthy volunteers)..

няли метод Шапиро-Уилка. Изучение статистических закономерностей в выборках осуществляли с применением критерия Стьюдента. Различия средних величин, признавали достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия *r*-Спирмена.

Результаты и обсуждение

При лабораторном обследовании больных уже в первые сутки посттравматического периода было обнаружено снижение содержания тромбоцитов (табл.). Тромбоцитопения достигала максимума на 3-и и 5-е сутки после травмы. По сравнению с первыми сутками количество тромбоцитов, уменьшалось на 13 и 15% соответственно. На 7-е и 10-е сутки число тромбоцитов возросло и превышало уровень первых суток в 1,6 и 2,2 раза соответственно, но не достигало верхних границ должных величин.

Известно, что на функции эндотелиоцитов и тромбоцитов оказывают существенное регуляторное влияние гемодинамические сдвиги [6—8], а пострадавшие с сочетанной ЧМТ, госпитализированные в ОРиТ находились в состоянии травматического шока II—III ст. В первые сутки после травмы МСЛЖ снижалось на 17% относительно нижней границы должных величин. На 3-и сутки посттравматического периода, несмотря на проведение интенсивной инфузионно-трасфузионной терапии, она по-прежнему оставалась сниженной на 19,5%. На 5-е, 7-е и 10-е сутки травматической болезни МСЛЖ у пациентов увеличилась по сравнению с периодом их поступления, и достигала нижней границы должных величин.

ОСВ при поступлении и на 3-и сутки после травмы снижалось на 13%, по сравнению с ее должными величинами. На 5-е, 7-е и 10-е сутки посттравматического периода ОСВ у пациентов

atively to the lower limit of the proper values. On day 3 of post-traumatic period, despite the acute infusion and transfusion therapy it was still reduced by 19.5%. On day 5, day 7, and day 10 of traumatic disease, LVCI in patients increased significantly by 22%, 28%, and 13%, respectively, compared to their admission term and it reached the lower limit of the proper values.

At admission and on day 3 after the injury the VFR in injurers was determined as reduced by 13%, compared to its proper values. On day 5, day 7, and day 10 of post traumatic period, VFR in patients increased significantly by 35%, by 38%, and by 36%, respectively, compared to their admission term and it reached the lower limit of the proper values.

On day 1 and day 3 after injury TPVR in the injurers was determined by increased by 5% and 14% respectively relative to proper values. On day 7 and day 10 of traumatic disease, LVCI in patients increased significantly by 22%, by 28%, and by 13%, respectively, compared to their admission term and it reached the lower limit of the proper values.

Trend analysis of cardiac activity and vascular tone changes suggests that circulatory insufficiency formed in patients in the early post traumatic period. As a result of LVCI and VFR decline the blood flow rate decreases, and as a result, and the lateral shift effort in direction to the vessel wall, and this leads to slower secretion of nitric oxide by endothelial cells. The latter is a strong antiplatelet and vasodilator. Imbalance of endothelium-depended vascular contractility and relaxation arising from this is one of the mechanisms of TPVR increase. In the slow flowing blood with nitrous oxide decreased circulation the platelet aggregation formed, red blood cells form rouleaux [7, 13, 16].

As a result of developing circulatory inefficience and hemoglobin decrease in erythrocytes in the body of patients after complex TBI the oxygen

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

достоверно увеличилась на 35, 38 и 36% соответственно, по сравнению с периодом их поступления, и достигала нижней границы должных величин.

В 1-е и 3-и сутки после травмы ОПСС у пострадавших повышалось на 5 и 14% соответственно относительно должных величин. На 7-е и 10-е сутки травматической болезни ОПСС достоверно уменьшилось на 9% и 15% соответственно, по сравнению с периодом их поступления, и достигало верхней границы должных величин.

Анализ направленности изменений показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса свидетельствует, что в раннем посттравматическом периоде у больных формируется недостаточность кровообращения. В результате снижения МСЛЖ и ОСВ уменьшается скорость движения крови, а вследствие этого, и сила бокового сдвига в направлении к стенке сосуда, а это приводит к замедлению секреции эндотелиоцитами оксида азота. Последний является мощным антиагрегантом и вазодилятатором. Возникающий при этом дисбаланс эндотелий — зависимой сократимости и релаксации сосудов является одним из механизмов повышения ОПСС. В медленно текущей крови со сниженной циркуляцией в ней оксида азота образуются агрегаты тромбоцитов, эритроциты собираются в монетные столбики [7, 13, 16].

Вследствие развивающейся недостаточности кровообращения и снижения содержания гемоглобина в эритроцитах в организме пациентов после перенесенной сочетанной ЧМТ формируется кислородная задолженность [17]. Концентрация молочной кислоты в венозной крови уже в первые сутки после травмы увеличилась на 32%, а на 3-и сутки на 106% относительно должных величин. На 5-е и 7-е сутки посттравматического периода, по сравнению с предшествующим этапом исследования, определяли снижение уровня лактата на 23 и 26% соответственно. Несмотря на относительное восстановление показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса на 10-е сутки после травмы содержание молочной кислоты по-прежнему оставалось высоким и превышало его должные значения на 60%. Анализируя направленность изменений представленных выше показателей, логично предположить, что кислородная задолженность сохранялась из-за низкого содержания гемоглобина в эритроцитах (табл.). Быстро развивающаяся и длительно сохраняющаяся гипоксия у больных, перенесших сочетанную ЧМТ, оказывала неблагоприятное воздействие на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза и способствовала повышенному образованию активных форм кислорода.

Активность свободнорадикальных процессов (I_{max}) в артериальной крови в 1-е сутки после травмы возросла на 33% и на протяжении последую-

debt formes [17]. During the first day after injury lactic acid concentration in venous blood of injurers increased by 32% and it increased by 106% compared to proper values on day 3. On day 5 and day 7 of post-traumatic period compared to the previous study phase the lactate decrease by 23% and by 26%, respectively, was defined. Despite the relative indicators of recovery of cardiac activity and vascular tone on day 10 after the injury of lactic acid content remained high and exceed its proper value by 60%. By analyzing the trend of changes of the indicators presented above it is logical to assume that such hemodynamics indicates the oxygen debt in the injurer bodies due to low hemoglobin in erythrocytes (table). Fulminant and long-persistent hypoxia in patients experienced complex TBI resulted in an adverse effect on vascular-platelet link of hemostatic system and contributed to increased formation of reactive oxygen intermediate.

On day 1 after injry the activity of free radical processes (I_{max}) in arterial blood increased by 33% and over the next 10 days of post-traumatic period was significantly higher than that in healthy individuals. Such a high and long-maintained level of circulating active forms of oxygen in arterial blood, in turn, also helped trigger the effect on vascular-platelet link of the hemostatic system.

The correlation analysis between the amount of platelets circulating in blood and secondary factors of brain damage (indicators of cardiac activity (LVCI, VFR), vascular tone (TPVR), hypoxia (lactate, hemoglobin), and total activity of free radical reactions) showed that in patients after TBI an interaction of their dynamics has place in the post traumatic period. Thus, developing thrombocytopenia in injurers on 3—5 days post injury with a subsequent reduction in platelet count to physiological values was accompanied by co-directional power dynamics of left ventricular contraction intensity and volumetric flow rate, as indicated by the presence of correlations between the average force (r=0.36, and 0.59, respectively; P<0.05). In response to changes of cardiac function in these patients, a compensatory reaction of vasospastic reaction with the subsequent peripheral vessel relaxation has been observed in the post traumatic period. With the change in platelet a count detection between a strong negative correlation indicated the generality of this trend (r=-0.84; P<0.05). In view of the detected severity dynamics of hypoxic manifestations developing in patients after undergoing complex TBI, the change in hemoglobin codirectional to number of platelets and blood metabolic parameters — concentrations of lactate and reactive oxygen intermediate — was detected (r=0.80; -0.45 and -0.93 respectively; P<0.05).

Analysis of the study results showed that in the injurers experiencing a complex TBI, already on the

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

щих 10-и суток посттравматического периода достоверно превышала таковую у здоровых добровольцев. Такой высокий и длительно поддерживающийся уровень циркулирующих активных форм кислорода в артериальной крови, в свою очередь, также оказывал активирующее действие на сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза.

Проведенный корреляционный анализ между количеством циркулирующих в крови тромбоцитов и вторичными факторами повреждения мозга — показателями сердечной деятельности (МСЛЖ, ОСВ), сосудистого тонуса (ОПСС), гипоксии (содержание гемоглобина, лактата) и суммарной активностью свободнорадикальных реакций показал, что у пациентов после ЧМТ имеет место сопряженность их динамики в посттравматическом периоде. Так, развивающаяся у пострадавших тромбоцитопения на 3—5-е сутки после травмы с последующим восстановлением количества тромбоцитов до физиологических значений, сопровождалась сонаправленной динамикой мощности сокращений левого желудочка и объемной скорости выброса, на что указывало наличие корреляций средней силы между ними (r=0,36 и 0,59 соответственно; p<0,05). В ответ на изменения сердечной деятельности в посттравматическом периоде наблюдали компенсаторную вазоспастическую реакцию с последующей релаксацией периферических сосудов. На общность этой тенденции с изменением уровня тромбоцитов указывало выявление между ними сильной отрицательной связи (r=-0,84; p<0,05). С учетом выявленной динамики выраженности гипоксических проявлений, развивающихся у больных после перенесенной сочетанной ЧМТ, обнаруживали сонаправленное количеству тромбоцитов изменение содержания гемоглобина и метаболических показателей крови — концентрации лактата и активных форм кислорода (r=0,80; -0,45 и -0,93 соответственно; p<0,05).

Анализ результатов проведенного исследования показал, что у пострадавших, перенесших сочетанную ЧМТ, уже в первые сутки посттравматического периода формируются изменения сердечно-сосудистой и метаболической систем, развивается тромбоцитопения. Причинами артериальной гипотонии у пострадавших с тяжелой ЧМТ являются нарушения центральной регуляции гемодинамики и гиповолемия [18, 19]. Нарушения центральной регуляции гемодинамики возникают вследствие распространения дислокационного синдрома на уровень продолговатого мозга с вовлечением в патологический процесс сосудодвигательного центра или при первичном ушибе ствола мозга [20—23]. Гиповолемия обусловлена шоком и кровопотерей, а также внечерепными повреждениями (переломами костей скелета, повреждениями внутренних органов).

first day of post-traumatic period changes in cardiovascular and metabolic systems are forming and thrombocytopenia is developing. Causes of hypotension in the injurers with severe TBI includes disorders of hemodynamic central regulation and hypovolemia [18, 19]. Central hemodynamic regulation abnormalities are due to dissemination of dislocation syndrome at the medulla oblongata level with vasomotor center involvement in pathological process or in primary brain-stem contusion [20—23]. Hypovolemia was caused by shock and blood loss, as well as extracranial injuries (fractures of the skeleton bones and internal organs injury). Identified trends of functional myocardium changes (LVCI, VFR) and vascular status (TPVR) in post traumatic period indicate the formation of the circulatory inefficience in patients with complex TBI, and consequently, a decrease of endothelial relaxing factor (nitric oxide) synthesis; it is known that the main control of its expression is a force acting on endothelium in blood flow [13, 16]. Reducing the nitric oxide generation leads to an imbalance of pro- and antioxidant systems of endothelium, which in turn exacerbates the vessel damage and activates vascular-platelet hemostasis [13, 16, 24].

As a result of developing circulatory inefficiency and hemoglobin decrease in injurers, the oxygen transport is reduced and combined hypoxia develops. In hypoxic conditions in organs a metabolic chaos activates free radical oxidation and energy shortage leading to disorder of tissue respiration at the mitochondrial level [17, 25—27] including the endothelial cells in blood vessels and platelets. This causes a significant reduction in ATP reservoir and increase of ADP and AMP concentrations. Reduction in the ATP/ADP+AMP defines phosphofructokinase activation that increases the reaction rate of anaerobic glycolysis. Glucose begins to dispose predominantly by anaerobic way, which leads to lactate accumulation in cell cytoplasm and blood; there is intracellular and systemic acidosis. The latter may cause some protein denaturation and granular degeneration, which is a morphologic manifestation of severe hypoxia. In addition, one of the negative consequences of intracellular lactic acidosis is a depression of key enzymes of glycolysis, the Krebs cycle and respiratory chain (phosphofructokinase, NADH-dehydrogenase, succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase), which in turn leads to aggravation of existing energy deficit and closes the circulus vituosus of energy deficiency. Persistent dysfunction of mitochondria of endothelial cells and platelets reduces their functional activity and induces cell death [21, 25, 26, 28].

In post traumatic period free radicals excessive accumulation in bloodstream determines the oxidative modification of proteins, lipids, nucleic acids, carbohydrates and in the reactions of superoxide-nitric oxide a toxic compound-peroxynitrite which is able to destroy vascular wall cells is formed [24, 29—31].

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

Выявленная направленность изменений функциональных показателей миокарда (МСЛЖ, ОСВ) и состояния сосудов (ОПСС) в посттравматическом периоде свидетельствует о формировании у больных с сочетанной ЧМТ недостаточности кровообращения и, вследствие этого, об уменьшении синтеза эндотелиального фактора релаксации — оксида азота, ибо известно, что основным регулятором его экспрессии является сила, действующая на эндотелий при движении крови [13, 16]. Снижение генерации оксида азота приводит к дисбалансу про- и антиоксидантных систем эндотелия, что в свою очередь усугубляет повреждения сосудов и активирует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [13, 16, 24].

Вследствие развивающейся недостаточности кровообращения и уменьшения содержания гемоглобина снижается транспорт кислорода и развивается смешанная гипоксия. В условиях гипоксии в органах развивается «метаболический хаос», активация свободнорадикального окисления и энергетический голод, что приводит к расстройству тканевого дыхания на уровне митохондрий [17, 25—27], в том числе и в эндотелиоцитах кровеносных сосудов и тромбоцитах. Это вызывает значительное снижение запасов АТФ и увеличение концентрации АДФ и АМФ. Уменьшение коэффициента АТФ/АДФ+АМФ определяет активацию фермента фосфофруктокиназы, что способствует увеличению скорости реакции анаэробного гликолиза. Глюкоза начинает утилизироваться преимущественно анаэробным путем, что приводит к накоплению лактата в цитоплазме клетки и крови — возникает внутриклеточный и системный ацидоз. Последний может стать причиной денатурации некоторых белков и зернистой дистрофии, которая является морфологическим проявлением острой гипоксии. Кроме этого, одним из негативных последствий внутриклеточного лактат-ацидоза является угнетение основных ферментов гликолиза, цикла Кребса и дыхательной цепи (фосфофруктокиназа, НАДН-дегидрогеназа, сукцинат-дегидрогеназа, цитохромоксидаза), что, в свою очередь, приводит к усугублению уже имеющегося дефицита энергии и замыкает порочный круг энергодефицита. Длительно сохраняющаяся дисфункция митохондрий эндотелиоцитов и тромбоцитов вызывает снижение их функциональной активности и гибели клетки [21, 25, 26, 28].

Избыточное накопление свободных радикалов в сосудистом русле в посттравматическом периоде определяет окислительную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов, а в реакциях супероксида и оксида азота образуется токсическое соединение — пероксинитрит, способный разрушать клетки стенок сосудов [24, 29, 30, 31].

Формирующиеся у больных с сочетанной ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга (недостаточность кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов) вызывают системную перестройку и дисфункцию эндотелиальной выстилки сосудов. Перечисленные выше факторы, а также развивающиеся после ЧМТ эндотоксемия, нарушения гемореологии крови [6, 7, 9, 11] активируют эндоте-

Emerging in patients with complex TBI the secondary factors of damaged brain (circulatory insufficiency, hypoxia, acidosis, and increased formation of free radicals) cause system restructuring of endothelial cell cytoskeleton and dysfunction of vessel endothelial lining. The factors listed above and endotoxemia developing after TBI, abnormalities of blood hemorheology [6, 7, 9, 11] activate the endothelial cells of blood vessels. Procoagulantiive properties appear in stimulated endothelial cells and, consequently, the consumption of platelets occurs, i.e. it is included platelet link of hemostasis. Platelet response to stimulating action of endothelial and subendothelial substances activating the coagulation processes develops uniformly: secretion of platelet storage pool content (ADP, serotonin, adrenaline, noradrenaline, dopamine, histamine, Ca^{2+}, von Willebrand factor, etc.) occurs into the external environment; platelets change shape, pseudopodias appear on theirs, they «flatten» and fix to the subendothelial matrix and/or connect with each other, and other blood cells (adhesion and aggregation); on the outer surface of platelets a large amount of acidic phospholipids with procoagulantive properties — f. 3 platelets appears [6—10].

Non-specific systemic activation of vascular-platelet link of hemostatic system is an important pathogenetic mechanism of development of systemic inflammatory response, endogenous intoxication, fluid and electrolyte disorders, multiple organ failure, hemostasiologic syndromes [9, 11, 32]. Therefore, targeted correction of vascular-platelet hemostasis abnormalities in the acute period after TBI is an obligatory pathogenetically substantiated component of the traumatic disease comprehensive treatment.

Conclusion

Analysis of the results and literature data shows that secondary factors of the damaged brain accompanying complex TBI (circulatory insufficience, hypoxia, acidosis, increased formation of free radicals) are also nonspecific stimuli and, consequently, can cause system platelet for platelets and cells activation in hemostasis. Results of these processes include microcirculatory complications that trigger mechanisms of secondary ischemic brain damage, thereby exacerbating the severity of the primary damage.

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

лиоциты кровеносных сосудов. У стимулированных эндотелиальных клеток появляются прокоагулянтные свойства и, вследствие этого, происходит потребление тромбоцитов, т.е. включается тромбоцитарное звено гемостаза. Реакция тромбоцитов на стимулирующее воздействие энтотелиальных и субэдотелиальных субстанций, активирующих процессы гемокоагуляции, развивается однотипно: происходит секреция содержимого пулов хранения тромбоцитов (АДФ, серотонин, адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин, Ca^{2+}, фактор Виллебранда и др.) во внешнюю среду; тромбоциты меняют форму, у них появляются псевдоподии, они «распластываются» и фиксируются на субэндотелиальном матриксе и/или соединяются друг с другом и другими клетками крови (происходит адгезия и агрегация); на наружной поверхности тромбоцитов появляется большое количество кислых фосфолипидов с прокоагулятными свойствами — ф.3 тромбоцитов [6—10].

Неспецифическая системная активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза является важным патогенетическим механизмом развития системного воспалительного ответа, эндогенной интоксикации, водно-электролитных нарушений, полиорганной недостаточности, гемостазиологических синдромов [9, 11, 32]. Поэтому целенаправленная коррекция нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в остром периоде после ЧМТ является обязательным патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения травматической болезни.

Заключение

Из анализа полученных результатов и литературных данных следует, что сопровождающие сочетанную ЧМТ вторичные факторы повреждения мозга: недостаточность кровообращения, гипоксия, ацидоз, повышенное образование свободных радикалов являются в то же время неспецифическими стимулами тромбоцитов и эндотелиоцитов и, вследствие этого, могут вызывать системную активацию тромбоцитарного звена гемостаза. Следствием этих процессов является нарушение микроциркуляции, а это запускает механизмы вторичного ишемического повреждения мозга, усугубляя тем самым тяжесть первичных повреждений.

Литература

1. *Авруценко М.Ш., Острова И.В., Волков А.В.* Постреанимационные изменения экспрессии глиального нейротрофического фактора (GDNF): взаимосвязь с повреждением клеток Пуркинье мозжечка (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 59–68. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68
2. *Острова И.В., Авруценко М.Ш.* Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) повышает устойчивость нейронов к гибели в постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 45–53. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53
3. *Лебедев В.В., Крылов В.В.* Неотложная нейрохирургия. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 568.
4. *Крылов В.В., Петриков С.С.* Нейрореанимация. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 176.
5. *Пурас Ю.В., Талыпов А.Э.* Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Часть 1. Внутричерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга. *Неотложная мед. помощь. Журн. им. Н.В. Склифосовского*. 2012; 1: 56–65.
6. *Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербаков П.Н.* Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надым; 2003: 168.
7. *Долгов В.В., Свирин П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: Триада; 2005: 227.
8. *Баркаган З.С., Момот А.П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008: 292.
9. *Баркаган З.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина; 1988: 528.
10. *Чубуков Ж.А.* Фактор Виллебранда и дисфункция эндотелия при стрессе. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012; 2 (32): 40–45.
11. *Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Пучиньян Д.М.* Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014; 13 (4): 4–11.
12. *Трофимов А.О., Калетьев Г.В., Военнов О.В., Юрьев М.Ю., Трофимова С.Ю., Агаркова Д.И.* Нарушение церебральной микроциркуляции при черепно-мозговой травме. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015; 14 (2): 4–15.
13. *Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А.* Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. *Фарматека. Кардиология/неврология*. 2008; 169 (15): 92–97.
14. *Ромаскевич Ю. А.* Нарушения обмена липидов и системы пероксидации у больных с травматической болезнью спинного мозга. *Здоровье нации*. 2012; 1: 164–167.

References

1. *Avrushchenko M.S., Ostrova I.V., Volkov A.V.* Postreanimatsionnye izmeneniya ekspressii glialnogo neirotroficheskogo faktora (GDNF): vzaimosvyaz s povrezhdeniem kletok Purkinye mozzhechka (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Postresuscitation changes in the expression of glial-derived neurotrophic factor (GDNF): association with cerebellar Purkinje cell damage (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 59–68. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-59-68. [In Russ.]
2. *Ostrova I.V., Avrushchenko M.S.* Ekspressiya mozgovogo neirotroficheskogo faktora (BDNF) povyshaet ustoichivost neironov k gibeli v postreanimatsionnom periode. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increases the resistance of neurons to death in the postresuscitation period. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (3): 45–53. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-45-53. [In Russ.]
3. *Lebedev V.V., Krylov V.V.* Neotlozhnaya neirokhirurgiya. [Emergency neurosurgery. Manual for physicians]. Moscow: Meditsina Publishers; 2000: 568. [In Russ.]
4. *Krylov V.V., Petrikov S.S.* Neiroreanimatsiya. Prakticheskoe rukovodstvo. [Neuroanesthesia. Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 176. [In Russ.]
5. *Puras Yu.V., Talypov A.E.* Faktory vtorichnogo ishemicheskogo povrezhdeniya golovnogo mozga pri cherepno-mozgovoi travme. Chast 1. Vnutricherepnye i vnecherepnye faktory vtorichnogo povrezhdeniya mozga. [Factors of secondary ischemic brain injury in traumatic brain injury. Part 1: Intracranial and extracranial factors of secondary brain injury]. *Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch. Zhurnal Imeni N.V.Sklifosovskogo*. 2012; 1: 56–65. [In Russ.]
6. *Semchenko V.V., Voinov A.Yu., Golevtsova Z.Sh., Govorova N.V., Shcherbakov P.N.* Gemostaz i sosudistyi endotelii pri cherepno-mozgovoi travme. [Hemostasis and vascular endothelium in traumatic brain injury]. Omsk-Nadym; 2003: 168. [In Russ.]
7. *Dolgov V.V., Svirin P.V.* Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza. [Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis]. Moscow-Tver: Triada; 2005: 227. [In Russ.]
8. *Barkagan Z.S., Momot A.P.* Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza. [Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders]. Moscow: Newdiamed; 2008: 292. [In Russ.]
9. *Barkagan Z.S.* Gemorragicheskie zabolevaniya i sindromy. [Hemorrhagic diseases and syndromes]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988: 528. [In Russ.]
10. *Chubukov Zh.A.* Faktor Villebranda i disfunktsiya endoteliya pri stresse. [Von Willebrand factor and endothelial dysfunction in stress]. *Problemy Zdorovya i Ekologii*. 2012; 2 (32): 40–45. [In Russ.]

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

15. *Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Апсалямова С.О., Мерзлякова С.Н.* Физиологические функции сосудистого эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2011; 11-3: 611–617.

16. *Метельская В.А., Гуманова Н.Г.* Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клин. лаб. диагностика*. 2005; 6: 15–18. PMID: 16078527

17. *Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Мошнина Е.В., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Соловьева О.Д., Матюшкова Е.А.* Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. *МедиАЛЬ*. 2014; 11 (1): 23–26.

18. *Титова Ю.В., Петриков С.С.* Коррекция гемодинамики у больных с внутричерепными кровоизлияниями. *Вестн. интенс. терапии*. 2010; 1: 21–27.

19. *Пурас Ю.В., Талыпов А.Э.* Влияние гипотензии в догоспитальном периоде на исход хирургического лечения пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Медицина катастроф*. 2010; 3: 27–31.

20. *Reed A.R., Welsh D.G.* Secondary inijury in traumatic brain injury patients — a prospective study. *S. Afr. Med. J.* 2002; 92 (3): 221–224. PMID: 12040951

21. *Marín-Caballos A.J., Murillo-Cabezas F., Cayuela-Domínguez A., Domínguez-Roldán J.M., Rincón-Ferrari M.D., Valencia-Anguita J., Flores-Cordero J.M., Muñoz-Sánchez M.A.* Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): R670-R676. PMID: 16356218

22. *Петриков С.С., Титова Ю.В., Гусейнова Х.Т., Солодов А.А., Хамидова Л.Т., Крылов В.В.* Внутричерепное давление, церебральная перфузия и метаболизм в остром периоде внутричерепного кровоизлияния. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко*. 2009; 1: 11–17. PMID: 19507309

23. *Лебедев В.В., Крылов В.В.* Дислокационный синдром при острой нейрохирургической патологии. *Нейрохирургия*. 2000; 1–2: 4–11.

24. *Зиятдинова Г.К., Будников Г.К., Погорельцев В.И.* Оценка интегральной антиоксидантной емкости плазмы крови по ее реакции с супероксидным анион-радикалом. *Клин. лаб. диагностика*. 2005; 6: 12-15. PMID: 16078526

25. *Лукьянова Л.Д.* Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2011; 1: 3–19. PMID: 21692223

26. *Александрович Ю.С., Пшенисное К.В.* Инфузионные антигипоксанты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 61–76. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74

27. *Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Брусенцова О.М.* Есть ли место для сукцинатов в программе терапии шока. *Вестн. интенс. терапии*. 2015; 4: 16–21.

28. *Дементьева И.И.* Мониторинг концентрации лактата и кислородного статуса для диагностики и коррекции гипоксии у больных в критическом состоянии (лекция). *Клин. лаб. диагностика*. 2003; 3: 25–32. PMID: 12715394

29. *Ельский В.Н., Зяблицев С.В., Якубенко Е.Д., Кишеня М.С., Пищулина С.В., Ельский А.В.* Перекисное окисление липидов при черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2009; 5 (4): 24–30. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24

30. *Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Шумилова А.В.* Экспериментальное обоснование и результаты применения мексикора для коррекции нарушений про- и антиоксидантной систем. *МедиАЛЬ*. 2015; 2 (16): 31–35.

31. *Титов В.Н., Лисицин Д.М.* Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты. *Клин. лаб. диагностика*. 2005; 6: 3–12. PMID: 16078525

32. *Кармен Н.Б., Мороз В.В., Маевский Е.И.* Механизмы вторичного повреждения нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме (часть 1). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 56–59. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-56

Поступила 22.03.16

11. *Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M.* Metody diagnostiki endotelialnoi disfunktsii. [Methods of endothelial dysfunction diagnosis]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2014; 13 (4): 4–11. [In Russ.]

12. *Trofimov A.O., Kaletyev G.V., Voennov O.V., Yuryev M.Yu., Trofimova S.Yu., Agarkova D.I.* Narushenie tserebralnoi mikrotsirkulyatsii pri cherepno-mozgovoi travme. [The disturbances of cerebral microcirculation in severe head injury]. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2015; 14 (2): 4–15. [In Russ.]

13. *Mikhin V.P., Grigoryeva T.A., Tsukanova Yu.A.* Disfunktsiya sosudistogo endoteliya u bolnykh arterialnoi gipertenziei na fone sakharnogo diabeta i vozmozhnost ee korrektsii meksikorom. [Vascular endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus and possibility of its correction with Mexicor]. *Farmateka. Kardiologiya/Nevrologiya*. 2008; 169 (15): 92–97. [In Russ.]

14. *Romaskevich Yu.A.* Narusheniya obmena lipidov i sistemy peroksidatsii u bolnykh s travmaticheskoi boleznyu spinnogo mozga. [Lipid metabolism and peroxydation system disturbances in spinal trauma patients]. *Zdorovye Natsii*. 2012; 1: 164–167. [In Russ.]

15. *Kade A.Kh., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaya A.Yu., Bogdanova Yu.A., Apsalyamova S.O., Merzlyakova S.N.* Fiziologicheskie funktsii sosudistogo endoteliya. [Physiological functions of vascular endothelium]. Fundamentalnye Issledovaniya. 2011; 11–3: 611–617. [In Russ.]

16. *Metelskaya V.A., Gumanova N.G.* Skrining-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi. [Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; 6: 15–18. PMID: 16078527. [In Russ.]

17. *Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Moshnina E.V., Zaitsev R.R., Voennov O.V., Solovyeva O.D., Matyushkova E.A.* Farmakologicheskaya korrektsiya gipoksii u bolnykh s sochetannoi torakoabdominalnoi travmoi. [Pharmacological correction of hypoxia in patients with combined thoracoabdominal trauma]. *MediAL*. 2014; 1 (11) : 23–26. [In Russ.]

18. *Titova Yu.V., Petrikov S.S.* Korrektsiya gemodinamiki u bolnykh s vnutricherepnymi krovoizliyaniyami. [Hemodynamics correction in patients with intracerebral hemorrhages]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2010; 1: 21–27. [In Russ.]

19. *Puras Yu.V., Talypov A.E.* Vliyanie gipotenzii v dogospitalnom periode na iskhod khirurgicheskogo lecheniya postradavshikh s tyazheloi cherepno-mozgovoi travmoi. [Influence of prehospital period of hypotension on outcomes of surgical treatment of patients with severe craniocerebral trauma]. *Meditsina Katastrof*. 2010; 3: 27–31. [In Russ.]

20. *Reed A.R., Welsh D.G.* Secondary inijury in traumatic brain injury patients — a prospective study. *S. Afr. Med. J.* 2002; 92 (3): 221–224. PMID: 12040951

21. *Marín-Caballos A.J., Murillo-Cabezas F., Cayuela-Domínguez A., Domínguez-Roldán J.M., Rincón-Ferrari M.D., Valencia-Anguita J., Flores-Cordero J.M., Muñoz-Sánchez M.A.* Cerebral perfusion pressure and risk of brain hypoxia in severe head injury: a prospective observational study. *Crit. Care*. 2005; 9 (6): R670–R676. PMID: 16356218

22. *Petrikov S.S., Titova Yu.V., Guseinova Kh.T., Solodov A.A., Khamidova L.T., Krylov V.V.* Vnutricherepnoe davlenie, tserebralnaya perfuziya i metabolizm v ostrom periode vnutricherepnogo krovoizliyaniya. [Intracranial pressure, cerebral perfusion and metabolism in acute period of intracranial hemorrhage]. *Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N.Burdenko*. 2009; 1: 11–17. PMID: 19507309. [In Russ.]

23. *Lebedev V.V., Krylov V.V.* Dislokatsionnyi sindrom pri ostroi neirokhirurgicheskoi patologii. [Dislocation syndrome in acute neurosurgical disease]. *Neirokhirurgiya*. 2000; 1–2: 4–11. [In Russ.]

24. *Ziyatdinova G.K., Budnikov G.K., Pogoreltsev V.I.* Otsenka integralnoi antioksidantnoi emkosti plazmy krovi po ee reaktsii s superoksidnym fnion-radikalom. [Estimation of the integral antioxidative capacity of blood plasma from its reaction with a superoxide anion radical]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; 6: 12–15. PMID: 16078526. [In Russ.]

25. *Lukyanova L.D.* Sovremennye problemy adaptatsii k gipoksii. Signalnye mekhanizmy i ikh rol v sistemnoi regulyatsii. [Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*. 2011; 1: 3–19. PMID: 21692223. [In Russ.]

26. *Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V.* Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 61–76. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74. [In Russ.]

27. *Orlov Yu.P., Govorova N.V., Brusentsova O.M.* Est li mesto dlya suktsinatov v programme terapii shoka. [Is there a place for succinate in shock treatment algorythm]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2015; 4: 16–21. [In Russ.]

28. *Dementyeva I.I.* Monitoring kontsentratsii laktata i kislorodnogo statusa dlya diagnostiki i korrektsii gipoksii u bolnykh v kriticheskom sostoyanii (lektsiya). [Monitoring of lactate level and oxygen status

DOI:10.15360/1813-9779-2016-5-42-51

for diagnosis and correction of hypoxia in critically ill patients (a lecture)]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2003; 3: 25–32. PMID: 12715394. [In Russ.]

29. *Elsky V.N., Zyablitsev S.V., Yakubenko E.D., Kishenya M.S., Pishchulina S.V., Elsky A.V.* Perekisnoe okislenie lipidov pri cherepno-mozgovoi travme (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Lipid peroxidation in brain injury (experimental study). *General Reanimatology*]. 2009; 5 (4): 24–30. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2009-4-24. [In Russ.]

30. *Boyarinov G.A., Deryugina A.V., Boyarinova L.V., Solovyeva O.D., Zaitsev R.R., Moshnina E.V., Voennov O.V., Shumilova A.V.* Eksperimentalnoe obosnovanie i rezultaty primeneniya meksikora dlya korrektsii narushenii pro- i antioksidantnoi system. [Experimental confirmation and results of mexicor administration for correction of pro- and antioxidant systems]. *MediAL*. 2015; 2 (16): 31–35. [In Russ.]

31. *Titov V.N., Lisitsin D.M.* Regulyatsiya perekisnogo okisleniya *in vivo* kak etapa vospaleniya. Oleinovaya kislota, zakhvatchiki aktivnykh form kisloroda i antioksidanty. [*In vivo* peroxidation regulation as a stage of inflammation. Oleic acid, acceptors of active oxygen forms, and antioxidants]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; 6: 3–12. PMID: 16078525. [In Russ.]

32. *Karmen N.B., Moroz V.V., Mayevsky E.I.* Mekhanizmy vtorichnogo povrezhdeniya neironov pri tyazheloi cherepno-mozgovoi travme (chast 1). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Mechanisms of secondary neuronal damage in severe brain injury (part 1). *General Reanimatology]*. 2011; 7 (4): 56-59. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-4-56. [In Russ.]

Submited 22.03.16

Ежегодная 18-я Всероссийская конференция с международным участием

«ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ»

пройдет 1—2 декабря 2016 г.
в Российской академии народного хозяйства и государственной службы
при Президенте РФ (РАНХ и ГС)
по адресу: пр. Вернадского, 84 (станция метро «Юго-западная»)

СРОК ПОДАЧИ ТЕЗИСОВ И ЗАЯВОК НА ДОКЛАДЫ — ДО 25 АВГУСТА 2016 г.

Материалы конференции будут опубликованы в виде сборника.
Правила подачи тезисов на сайте http://spasti-zhizn.ru
Количество тезисов от 1 участника — не более 3.
Участие в работе конференции возможно в формах:
1. Тезисы и устный доклад.
2. Публикация тезисов без доклада.
Подробная информация о конференции представлена
на сайте http://spasti-zhizn.ru
По вопросам участия в научной программе конференции просьба
обращаться в научно-организационный отдел НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского:
тел./факс: +7 (495) 650-96-77; e-mail: or_org@mail.ru, niiorramn@niiorramn.ru
По организационным вопросам участия в конференции
(регистрация, оплата участия, проживание, заказ туристических услуг)
обращаться в компанию «СТО Конгресс»
к проектному менеджеру, Лилии Обуховой: тел. +7 (495) 646-01-55 доб. 140;
e-mail: lobuhova@ctogroup.ru