

С. В. Зяблицев¹, Ю. Я. Крюк¹, С. Е. Золотухин¹, А. В. Нечепорчук²

Патогенетическая значимость иммунологических нарушений при сочетанной черепно-мозговой травме и турникетной токсемии

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, иммунные нарушения, токсемия.

Для определения патогенетической значимости иммунологических расстройств при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне травматического токсикоза, в зависимости от индивидуальной реактивности организма провели экспериментальные исследования на 106 белых беспородных крысах-самцах. Моделировали изолированную черепно-мозговую травму, турникет и сочетанную травму (черепно-мозговая травма +турникет). В зависимости от состояния индивидуальной реактивности у крыс развивалось три типа посттравматической реакции. Выраженность иммунологических реакций при возбудимом типе черепно-мозговой травмы имела умеренный характер, сильный – при промежуточном, чрезмерный – при тормозном типах. Она также соответствовала продолжительности жизни травмированных животных. Декомпрессия на начальном (30-минутном) этапе существенно не изменяла иммунный ответ, а на позднем (60-минутном) – резко его активировала. Такой характер иммунологического ответа отражал процесс накопления в крови токсических веществ из ишемизированных тканей конечностей. Отмеченные нарушения стали основанием для проведения интенсивной иммуномодулирующей терапии уже в начальном периоде травмы.

Патогенетична значущість імунологічних порушень при поєднаній черепно-мозговій травмі та турнікетній токсемії

С. В. Зябліцев, Ю. Я. Крюк, С. Е. Золотухін, А. В. Нечепорчук

Для визначення патогенетичної значущості імунологічних розладів при черепно-мозговій травмі, що перебігає на тлі травматичного токсикозу, залежно від індивідуальної реактивності організму виконали експериментальні дослідження на 106 білих беспородних щурах-самцях. Моделювали ізольовані черепно-мозгові травми, турнікет і поєднану травму (черепно-мозгова травма+турнікет). Залежно від індивідуальної реактивності у щурів розвивались три типи посттравматичної реакції. Вираженість імунологічної реакції при збудливому типі черепно-мозгової травми має помірний характер, сильний – при проміжному, надмірний – при гальмівному типіві. Вона також відповідала тривалості життя травмованих тварин. Декомпресія на початковому (30-хвилинному) етапі суттєво не змінювала імунну відповідь, а на пізньому (60-хвилинному) етапі – різко її активувала. Такий характер імунологічної відповіді показував процес накопичення у крові токсичних речовин з ішемізованих тканин кінцівок. Виявлене порушення є підставою для призначення інтенсивної імуномодуючої терапії вже у початковому періоді травми.

Ключові слова: черепно-мозгова травма, імунологічні порушення, токсемія.

Патологія. – 2013. – №3 (29). – С. 56–60

The pathogenic significance of immunological disorders in combined traumatic brain injury and tourniquet toxemia

S. V. Zablitsev, Yu. Ya. Kruk, S. E. Zolotukhin, A. V. Nepochorchuk

The pilot studies executed on 106 white not purebred rats males, are carried out for the purpose of determination of the pathogenetic importance of immunological disorders at the brain injury proceeding against traumatic toxicosis depending on individual reactivity of an organism. Modelled isolated brain injury, turnstile and combined trauma: brain injury+turniket. Depending on a condition of individual reactivity at rats three types of post-traumatic reaction developed. Expressiveness of immunological reactions at the brain injury excitable type had moderate character, strong – at intermediate and excessive – at brake types. It also corresponded to life expectancy of the injured animals. The decompression on initial (30 minute) a stage significantly didn't change the immune answer, and on late (60 minute) a stage – sharply it activated. Such character of the immunological answer reflected process blood accumulation of the ischemic tissues toxic substances. The revealed violations were the basis for carrying out in an initial stage of a trauma of intensive immunomodulating therapy.

Key words: brain injury, immunological violations, toxemia.

Pathologia. 2013; №3 (29): 56–60

Наиболее частой травмой в современных условиях является черепно-мозговая (ЧМТ) [4,10,16]. Особенно тяжело протекает ЧМТ при сочетании с синдромом позиционного сдавливания или с синдромом длительного раздавливания (СДР) мягких тканей [1,7,19]. Такие сочетанные повреждения часто имеют место при завалах в шахте, стихийных бедствиях или во время военных конфликтов [3,9,17]. Развившийся СДР утяжеляет любую сопутствующую патологию, в том числе ЧМТ, увеличивает летальность и частоту

осложнений травмы во всех периодах травматической болезни [2,6,18].

Нарушения функциональной активности иммунной системы в патогенезе сочетанной ЧМТ на фоне травматической интоксикации всегда приводят к развитию гнойно-воспалительных осложнений [7,13,15]. Поэтому знания о механизмах расстройств иммунной системы в начальном периоде травматической болезни имеют важное значение для выработки ранних и адекватных способов фармакологической коррекции этих нарушений.

Цель работы

Определение патогенетической значимости иммунологических нарушений на начальном этапе черепно-мозговой травмы, протекающей на фоне травматического токсикоза, в зависимости от индивидуальной реактивности организма.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 106 белых беспородных крысах-самцах весом 250–300 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. Всего выполнено 4 серии экспериментов. Из всего числа животных 98 использованы в 3 основных (изолированная ЧМТ – 24, турникет – 24, сочетанная ЧМТ – 50), 8 – в контрольной серии, которая была необходима для сравнения иммунологических показателей, полученных в основных сериях.

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 [8]. Саму травму мозга по морфофункциональным критериям мы идентифицировали как ЧМТ средней степени тяжести.

Летальность в остром периоде моделируемой ЧМТ (до 1 суток) составила 40,0%. Продолжительность жизни животных при ЧМТ средней степени тяжести лежала в широком интервале значений – от 12 до 75 часов, в среднем составляя 34,5±3,3 часа. Для выяснения причины такого большого разброса данных, а также для учета роли индивидуальной реактивности крыс при ЧМТ применяли методику, связанную с измерением электрокожного сопротивления. В динамике ЧМТ по данным электрокожного сопротивления вычисляли показатель «К» [11], на его основании в течение 4 часов травмы строили графики и дифференцировали три основных типа посттравматической реакции. Первый тип реакций крыс, погибших на 3 сутки после травмы, назвали «возбудимым», второй тип реакций крыс, погибших на 2 сутки – «промежуточным», а третий тип реакций крыс, погибших в течение первых суток – «тормозным». В процентном отношении структура распределения типов выглядела так: 30:30:40.

Сдавливание мягких тканей моделировали путем наложения турникета на область бедер. После фиксации наркотизированных крыс в станке на область верхней трети бедер накладывали турникет из круглой резины. Сдавливание мягких тканей бедер осуществляли на протяжении 4 часов. При моделировании сочетанной травмы (ЧМТ+турникет) сначала моделировали ЧМТ по описанному способу, а затем накладывали на задние лапы крыс турникет.

У животных основных серий эксперимента в крови определяли иммунологические показатели. В первой серии экспериментов использованы крысы, у которых

моделировали типы посттравматической реакции, возникавшие при изолированной ЧМТ. Во второй серии определяли эти показатели в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. В третьей серии – при сочетанной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Забор крови осуществляли через 4 часа после моделирования травмы, а в опытах, в которых изучали роль эндотоксемии, – через 30 и 60 минут после декомпрессии.

В работе использованы общепринятые иммунологические (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ), концентрация иммуноглобулинов (Ig) основных классов А, G, M), иммуноферментные (определение в крови концентрации интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухолей (ФНО) α) и статистические методы исследования [11,12,14].

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования определяли особенности нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у животных с тремя типами посттравматической реакции при изолированной ЧМТ. При этом виде травмы установили, что в наибольшей степени отклонения иммунологических показателей от уровня показателей контроля имели место при тормозном типе посттравматической реакции. Далее по степени увеличения градиента этих изменений следовали крысы с промежуточным и возбудимым типами. При возбудимом типе, в частности, общее число лейкоцитов увеличивалось на 37% (p<0,05), при промежуточном – в 2,5 раза (p<0,05), а при тормозном – в 3,2 раза (p<0,05). Из лейкоцитарной формулы при промежуточном и тормозном типах исчезали эозинофилы, уменьшалась доля лимфо- и моноцитов, но увеличивалась доля сегментоядерных нейтрофилов. У крыс с этими двумя типами посттравматической реакции снижались ФИ и ФЧ. Указанные изменения в числе лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови характеризовались лейкоцитозом со сдвигом формулы крови влево и отражали увеличивающуюся в этом направлении тяжесть состояния организма травмированных животных.

Показатели гуморального иммунитета при трех типах посттравматической реакции (рис. 1) также отражали разную степень отклонения от значений контроля.

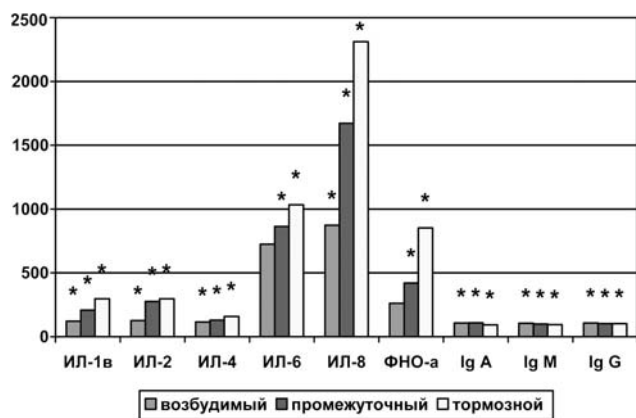


Рис. 1. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы при изолированной черепно-мозговой травме (%).
Примечание: за 100% приняты контрольные показатели.

Минимальными были отклонения иммунологических показателей при возбудимом типе, средними – при промежуточном, максимальными – при тормозном типе. В структуре цитокинов наибольшие изменения происходили с ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Указанные цитокины, в зависимости от типа посттравматической реакции, повышались в 7–20 раз ($p < 0,05$). Существенных отклонений в числе и структуре иммуноглобулинов исследованных типов не обнаружили. Отмечена лишь тенденция к снижению концентрации иммуноглобулинов, причем за счет показателей IgA и IgM ($p < 0,05$). В направлении от возбудимого типа к тормозному увеличение концентрации цитокинов происходило с теми, которые характеризовали состояние воспалительного ответа. Уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α был максимальным при тормозном типе посттравматической реакции. Изменения в концентрации и структуре исследованных цитокинов указывали на бурный характер воспалительной реакции, развивающейся у крыс с ЧМТ, причем в наибольшей степени – у животных с тормозным типом посттравматической реакции.

Изменения в иммунологических показателях при изолированной ЧМТ свидетельствовали о развитии выраженной ответной иммунологической реакции организма на травму. Эта реакция у крыс с возбудимым типом была умеренной, при промежуточном типе – сильной, при тормозном, – видимо, чрезмерной. В целом, иммунологические нарушения соответствовали изменениям, которые описаны в специализированной литературе [2,6,18].

На втором этапе исследования определяли иммунологические показатели у крыс в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Все исследованные показатели изменялись менее показательно, чем при изолированной ЧМТ. В компрессионном периоде турникета отмечены незначительные изменения только в структуре лейкоцитарной формулы. Так, в ней увеличивалась на 39% ($p < 0,05$) лишь доля палочкоядерных нейтрофилов. Практически не было существенных изменений и при декомпрессии на 30 минуте. В этом периоде происходило снижение на 22% ($p < 0,05$) моноцитов и увеличение на 40% ($p < 0,05$) величины ФЧ. Однако к 60 минуте декомпрессионного периода увеличивалось количество лейкоцитов на 34% ($p < 0,05$). Достигали статистически значимых значений изменения в лейкоцитарной формуле палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов ($p < 0,05$); ФЧ снижалось на 33% ($p < 0,05$). Указанные изменения могли свидетельствовать о том, что при декомпрессии в кровотоки поступали токсические продукты, образующиеся в ишемизированных тканях во время их сдавливания турникетом. Выход этих тканевых продуктов был постепенным. На действие токсических веществ организм отвечал стандартной реакцией иммунной системы – лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, снижением фагоцитарной способности моноцитов, что согласовывается с данными научной литературы [1,3,10].

Анализ изменения показателей гуморального звена иммунной системы (рис. 2) показал, что во время компрессии тканей в кровотоки в основном поступали цитокины аварийного регулирования: ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Их количество возрастало на 39% ($p < 0,05$) за счет ФНО- α , на 88% ($p < 0,05$) – за счет ИЛ-6, в 2,8 раза ($p < 0,05$) – за счет ИЛ-8. При декомпрессии на 30 минуте концентрация всех цитокинов практически не изменялась. Однако на 60 минуте декомпрессии уровень аварийных цитокинов возрастал в 2–4 раза, а других – на 50–80% ($p < 0,05$). Концентрация Ig практически не изменялась в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета, только уровень IgG на 60 минуте возрос на 12% ($p < 0,05$).

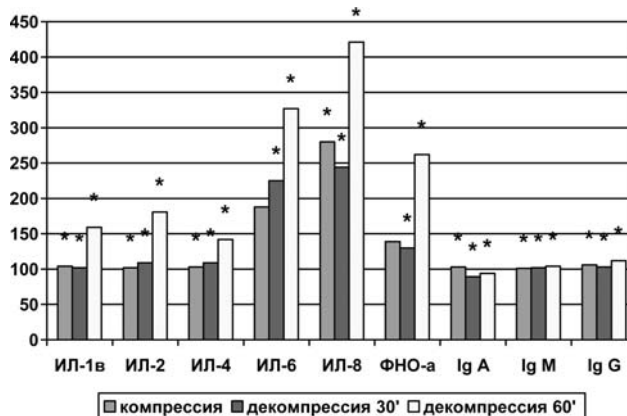


Рис. 2. Изменение показателей гуморального звена иммунной системы в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета (%).

Примечание: за 100% приняты контрольные показатели.

Изменения в числе и составе цитокинов и Ig в динамике турникета свидетельствовали о некоторой неспецифической активации гуморального звена иммунной системы в компрессионном и раннем декомпрессионном периодах турникета и о существенной активации этого звена в позднем декомпрессионном периоде. Характер активации иммунной системы соответствовал стандартной воспалительной реакции. Этот характер был обусловлен как состоянием стресса, так и действием токсических веществ, поступивших в кровотоки из ишемизированных тканей конечностей в декомпрессионном периоде [13,15,19].

На третьем этапе исследовали иммунологические показатели при сочетанной ЧМТ в компрессионном и декомпрессионном периодах турникета. Показано, что изменения иммунологических показателей возникали как у крыс с разными типами посттравматической реакции, так и в динамике декомпрессии внутри каждого типа этой реакции. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы были в меньшей степени изменены при возбудимом типе, чуть в большей степени – при промежуточном, в максимальной степени – при тормозном типе. В частности, число лейкоцитов при возбудимом типе превышало значения контроля на 59% ($p < 0,05$), при промежуточном типе – в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тормозном типе – в 3 раза ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели гуморального звена иммунной системы у животных в контроле и при сочетанной черепно-мозговой травме в компрессионном и декомпрессионном периоде турникета (M±m)

Показатели, ед.	Контроль (интактные) (n=8)	Типы сочетанной ЧМТ								
		возбудимый (n=16)			промежуточный (n=12)			тормозной (n=22)		
		Периоды турникета								
		компрессия	декомпрессия		компрессия	декомпрессия		компрессия	декомпрессия	
30'	60'		30'	60'		30'	60'			
ИЛ-1β, пг/мл	25,4± 2,77	39,8± 2,8 ^{1,2,3}	37,6± 3,2 ^{1,2,3}	69,6± 5,7 ^{1,2,3}	64,3± 4,9 ^{1,2,3}	59,7± 5,1 ^{1,2,3}	85,9± 7,4 ^{1,2,3}	94,9± 8,1 ^{1,2,3}	87,9± 6,9 ^{1,2,3}	153,0± 10,4 ^{1,2,3}
ИЛ-2, пг/мл	12,5± 1,23	25,9± 1,83 ^{1,2,3}	24,4± 1,86 ^{1,2,3}	68,3± 5,34 ^{1,2,3}	58,9± 4,82 ^{1,2,3}	41,9± 3,79 ^{1,2,3}	98,4± 8,43 ^{1,2,3}	44,6± 3,36 ^{1,2,3}	52,3± 4,9 ^{1,2,3}	89,2± 7,34 ^{1,2,3}
ИЛ-4, пг/мл	28,3± 2,62	46,7± 3,2 ^{1,2,3}	40,3± 3,1 ^{1,2,3}	78,4± 6,9 ^{1,2,3}	48,5± 3,7 ^{1,2,3}	49,3± 3,7 ^{1,2,3}	66,9± 4,1 ^{1,2,3}	58,8± 5,0 ^{1,2,3}	59,9± 4,6 ^{1,2,3}	60,4± 5,2 ^{1,2,3}
ИЛ-6, пг/мл	8,74± 0,81	68,4± 4,7 ^{1,2,3}	49,5± 3,8 ^{1,2,3}	77,6± 6,3 ^{1,2,3}	81,9± 7,7 ^{1,2,3}	70,6± 6,2 ^{1,2,3}	112,0± 9,3 ^{1,2,3}	124,3± 10,4 ^{1,2,3}	130,4± 11,4 ^{1,2,3}	260,8± 17,9 ^{1,2,3}
ИЛ-8, пг/мл	8,0± 0,6	77,9± 5,3 ^{1,2,3}	70,8± 6,6 ^{1,2,3}	129,8± 10,7 ^{1,2,3}	180,2± 13,4 ^{1,2,3}	164,3± 13,1 ^{1,2,3}	267,9± 20,1 ^{1,2,3}	191,8± 17,3 ^{1,2,3}	188,5± 16,8 ^{1,2,3}	317,2± 25,5 ^{1,2,3}
ФНО-α, пг/мл	37,9± 2,4	184,9± 11,4 ^{1,2,3}	125,4± 11,7 ^{1,2,3}	259,4± 20,5 ^{1,2,3}	186,6± 11,8 ^{1,2,3}	179,8± 13,4 ^{1,2,3}	312,4± 26,4 ^{1,2,3}	294,7± 20,4 ^{1,2,3}	311,8± 26,1 ^{1,2,3}	522,3± 37,9 ^{1,2,3}
Ig A, г/л	1,58± 0,07	2,33± 0,13 ^{1,2,3}	2,06± 0,11 ^{1,2,3}	1,48± 0,093 ^{2,3}	1,73± 0,11 ^{1,2,3}	1,67± 0,09	1,34± 0,12	1,82± 0,11 ^{1,2,3}	1,79± 0,12	1,33± 0,09
Ig M, г/л	1,42± 0,36	1,50± 0,13 ^{1,2,3}	1,52± 0,11	1,40± 0,09	1,43± 0,13	1,52± 0,1 ^{1,2,3}	1,21± 0,09 ^{1,2,3}	1,34± 0,1	1,26± 0,09	0,95± 0,08 ^{1,2,3}
Ig G, г/л	13,75± 1,25	14,3± 1,15	14,9± 0,92	12,6± 1,14	13,8± 1,10	12,9± 1,13	11,4± 1,09 ^{1,2,3}	12,8± 0,97	13,0± 1,15	10,4± 1,1 ^{1,2,3}

Примечания: ¹ – достоверность по сравнению с контролем (p<0,05); ² – достоверность по сравнению с возбудимым типом (p<0,05); ³ – достоверность по сравнению с промежуточным типом (p<0,05).

В таком же направлении увеличивался сдвиг формулы лейкоцитов, уменьшалась фагоцитарная активность. В крови увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов (табл. 1). Уровень ИЛ-6 при возбудимом типе превышал значения контроля в 7 раз (p<0,05), при промежуточном типе – в 9 раз (p<0,05), а при тормозном типе – в 16 раз (p<0,05). С такой же динамикой увеличивались значения ИЛ-8 и ФНО-α. Концентрация Ig в компрессионном периоде у крыс с тремя типами посттравматической реакции не изменялась.

Показатели иммунной системы в декомпрессионном периоде на 30 минуте были практически такими же, как и во время компрессии. На 60 минуте декомпрессионного периода происходило резкое увеличение лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы, угнетение фагоцитоза, гиперцитокинемия, происходило угнетение синтеза антител. Максимальные изменения в иммунной системе происходили у крыс тормозного типа в позднем декомпрессионном периоде. Так, число лейкоцитов возрастало до трехкратной отметки контроля (p<0,05). Фагоцитоз у этих крыс снижался в 2 раза (p<0,05); величина ИЛ-1β была в 6 раз выше, чем у крыс контроля (p<0,05), ИЛ-2 – в 7 раз (p<0,05). Показатели ИЛ-6 превышали отметку контрольного уровня в 29 раз (p<0,05), ИЛ-8 – в 39 раз (p<0,05), ФНО-α – в 13 раз (p<0,05). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 была увеличена только в 2 раза (p<0,05). На таком же уровне ИЛ-4 был и у крыс с другими типами посттравматической реакции. Видимо, такой уровень этого цитокина был максимальным и не мог сдерживать выраженность чрезмерного воспаления, наблюдаемого у крыс, особенно в позднем декомпрессионном периоде.

Изменения всех иммунологических показателей при сочетанной ЧМТ были выражены сильнее, чем при изолированной травме и турникете. Эти изменения превышали значения даже суммарных показателей при ЧМТ и турникете. Такой характер нарушения иммунологической защиты организма наглядно отражал характер синдрома взаимного отягощения. Именно наличие такого синдрома часто ограничивает эффективность используемых стандартных схем фармакотерапии [4,5,17].

Таким образом, использованная модель ЧМТ, сочетанная с наложением на бедра турникета, адекватно отражала основные звенья патогенеза одного из видов частой травмы (средней степени тяжести ЧМТ и травматического токсикоза). Снятие турникета с бедер крыс приводило к постепенному восстановлению кровотока в конечностях и вымыванию из них токсинов. Такой же механизм эндотоксемии имеет место при освобождении пострадавших из-под завалов. При ЧМТ возникала выраженная иммунологическая реакция, которая имела воспалительную природу и выражалась в лейкоцитозе, сдвиге лейкоцитарной формулы влево, в угнетении фагоцитарной активности макрофагов, в гиперцитокинемии и незначительных изменениях концентрации основных типов иммуноглобулинов. Выраженность иммунологической реакции при турникете, изолированной и сочетанной ЧМТ, зависит от характера травмы, индивидуальной реактивности животных, а при турникетной травме и сочетанной ЧМТ – от времени декомпрессии.

Выводы

Выраженность иммунологической реакции при возбудимом типе ЧМТ носит умеренный характер, сильный – при промежуточном, чрезмерный – при тормозном ти-

пах. Она также соответствует продолжительности жизни травмированных животных. Декомпрессия на начальном (30-минутном) этапе существенно не изменяла иммунный ответ, а на позднем (60-минутном) этапе – резко его активировала. Такой характер иммунологического ответа отражал процесс поступления в кровь токсических веществ из ишемизированных тканей конечностей. Иммунологические нарушения при сочетанной ЧМТ отражали характер синдрома взаимного отягощения повреждений, свойственных ЧМТ и турникету. Максимальные иммунологические расстройства приходились на поздний декомпрессионный период тормозного типа посттравматической реакции крыс, имеющих сочетанную ЧМТ. Обнаруженные нарушения являются основанием для проведения интенсивной иммуномодулирующей терапии в начальном периоде травмы.

Список литературы

1. Бадинов О.В. Современные представления о патогенезе эндотоксикоза посттравматического генеза / О.В. Бадинов, В.Д. Лукьянчук, Л.В. Савченко // Сучасні проблеми токсикології. – 2003. – № 4. – С. 37–42.
2. Борщикова Т.И. Функциональный профиль цитокинов и иммунологическая дисфункция у нейроанестезированных больных / Т.И. Борщикова, Н.Н. Епифанцева, Ю.А. Чурляев // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 42–45.
3. Германашивили Т. Иммунологическая реактивность организма во время синдрома длительного сдавления / Т. Германашивили, М. Моисирапишвили, Г. Орахелашвили // Изв. АН Грузии. Сер. биол. – 2002. – Т. 28. – № 3–4. – С. 267–272.
4. Городник Г.А. Патогенез набряку-набухання головного мозку та обгрунтування 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.
5. Денисенко В.Н. Клинико-патфизиологическое обоснование феномена взаимного отягощения у пострадавших при сочетанной закрытой травме / В.Н. Денисенко, В.В. Бурлука, Я.Н. Заруцкий [и др.] // Проблемы военного здравоохранения. – К.: Янтар, 2002. – С. 15–20.
6. Донченко Л.И. Оценка иммунного статуса и процессов метаболизма у пострадавших в динамике травматической болезни на основе кластерного анализа / Л.И. Донченко, А.В. Степура, И.А. Шамардина, Н.В. Анпилова // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2009. – Т. 7. – № 2. – С. 154–159.
7. Ельський В.Н. Нейрогуморальні регуляторні механізми при черепно-мозговій травмі / Ельський В.Н., Зяблицев С.В. – Донецк: Новый мир, 2008. – 240 с.
8. Зенько Н.А. Особливості порушень та корекція кальцієвого обміну при черепно-мозковій травмі на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу: автореф. дис. ... к. мед. наук: 14.03.04 / Н.А. Зенько; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с.
9. Золотухин С.Е. Особенности метаболизма при травматическом шоке, протекающем в условиях глубоких угольных шахт / С.Е. Золотухин, В.Н. Ельський, Ю.Я. Крюк [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1997. – Т. 6. – № 2. – С. 142–144.
10. Зяблицев С.В. Патогенетичні механізми нейроендокринної та імунної регуляції в гострому періоді травматичної хвороби / С.В. Зяблицев, М.С. Кишеня, С.В. Пішуліна, С.Я. Коровка // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – Тернопіль, 2010. – № 2. – С. 127–128.
11. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [Ельський В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др.]. – Донецк: ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.
12. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / Калашников В.С. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 2. – 360 с.
13. Крутько Е.Н. Синдром системного воспалительного ответа у пострадавших в позднем периоде травматической болезни / Е.Н. Крутько // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14. – № 4. – С. 51–54.
14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С.Н. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
15. Матолич У.Д. Цитокинова та імунна дисфункція в патогенезі запальних ускладнень переломів нижньої щелепи: автореф. дис. ... к. мед. наук: 14.03.04 / У.Д. Матолич; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького МОЗ України, Держ. вищ. навч. закл. «Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського». – 2012. – Т. 2. – 18 с.
16. 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. Ивахненко, К.В. Миренков, Я.В. Телушко // Хірургія України. – 2010. – № 2. – С. 77–80.
17. 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. Черный, В.Н. Ельський, А.М. Кардаш [и др.] // Медицина неотложных состояний. Сборник статей. – 2008. – С. 4–26.
18. Daurinas E.E. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-retarded multiple organ failure / E.E. Daurinas, Z.B. Tsidemiadon, M.T. Pitaridis [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – № 1. – P. 53–59.
19. Greve M.W. Pathophysiology of traumatic brain injury / M.W. Greve, B.J. Zink // Mt Sinai J. Med. – 2009. – Vol. 76. – № 2. – P. 97–104.

Сведения об авторах:

Зяблицев С.В., д. мед. н., профессор, академик АН ВО Украины, зав. каф. патологической физиологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, E-mail: zsv@medic.donetsk.ua.

Крюк Ю.Я., д. мед. н., профессор каф. патологической физиологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины.

Золотухин С.Е., д. мед. н., профессор, ведущий научный сотрудник клинико-лабораторного отдела НИИ травматологии и ортопедии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины.

Нечепорчук А.В., мл. научный сотрудник отдела неотложной и восстановительной кардиохирургии, врач сердечно-сосудистый хирург отделения детской кардиохирургии и реабилитации, врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии, ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины».

Надійшла в редакцію 22.10.2013 р.