**Зябліцев Сергій Володимирович. Патогенез порушень функціонування нейрогуморальних регуляторних систем у гострому періоді травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі : Дис... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Донецький держ. медичний ун-т ім. М.Горького. — Донецьк, 2005. — 422арк. : рис. — Бібліогр.: арк. 385-422.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Зябліцев С.В. Патогенез порушень функціонування нейрогуморальних регуляторних систем у гострому періоді травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі.** – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Донецький державний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2005.В експерименті показано, що тяжкість перебігу і вихід травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі визначається реакцією нейрогуморальних систем, що є проявом індивідуальної резистентності організму. Найбільш значимими ланками патогенезу порушень нейрогормональної регуляції були: гіпокальціемія, надлишкова секреція вазопресину й адренокортикотропного гормону, а також посттравматичний гіпотиреоз. Первинно при черепно-мозковій травмі формується синдром посттравматичної ендогенної інтоксикації. Далі в каскад патохімічних реакцій вступають активація цГМФ-залежного шляху трансдукції клітинного сигналу поряд з превалюванням простагландинів з ушкоджувальним ефектом (тромбоксану і простагландину F2a), що приводить до гіперактивації нейрогормональних систем із катаболічним ефектом і пригнічення активності систем, які стимулюють анаболізм і репарацію. Саногенетичним механізмом, що сприяв виходу з критичного стану, була циклічна зміна нейрохімічного балансу гіпоталамуса, яка приводила до фазної зміни активності систем нейрогуморальної регуляції. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації запропоновано теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яка визначається важливою роллю порушень функціонування нейрогуморальних регуляторних систем у гострому періоді ТХ при ЧМТ. У результаті проведеного комплексного дослідження доведено наявність системних відмінностей функціонування нейрогуморальних регуляторних систем при сприятливому і при несприятливому перебігу гострого періоду ТХ при ЧМТ. Підґрунтя цього явища становила відмінність типів реакції нейрохімічного балансу гіпоталамо-гіпофізарних структур, що доводило можливість (навіть в умовах стандартності зовнішнього впливу) реалізації різних компенсаторно-пристосувальних механізмів, які мали різну ефективність ліквідації наслідків ушкодження. Це дозволило вперше експериментально обґрунтувати теоретичну концепцію індивідуальної реактивності організму в умовах ТХ.1. Розроблено адекватну модель для вивчення компенсаторно-пристосувальних і ушкоджувальних механізмів у гострому періоді ТХ. Один удар вільнопадаючим вантажем по фіксованій голові тварини з енергією 0,425 Дж викликав ЧМТ середньої тяжкості та загибель тварин (42,9 %). Модель відповідала вимогам щодо стандартизації експериментальної моделі і може бути використана в патофізіологічних, фармакологічних і токсикологічних дослідженнях.
2. Уперше встановлено, що при сприятливому і несприятливому перебігу гострого періоду ТХ формувалися принципово різні варіанти гормонального балансу, що було проявом індивідуальної резистентності організму і зумовлювало перебіг і вихід хвороби. Адаптивною (захисною) реакцією ГНГС, РААС, центральної і периферійної ланок ГКАС було посилення їхньої функціональної активності, що при гіперактивації переходило у реакцію ушкодження і зумовлювало наростання ступеня неврологічного дефіциту. Іншою загальною закономірністю було зниження функціональної активності ГТС і ГГС, ступінь якої чітко відповідав тяжкості перебігу гострого періоду ТХ. Діагностично значимими показниками (ознаками) несприятливого перебігу були: зниження вмісту у крові СТГ нижче ніж 0,9 мкг/л; ступінь зниження вмісту в крові FT3, TT3 і ТТГ; збільшення АРП вище за 4,3 пмоль ангіотензину І/л/годину; зниження вмісту Са в сироватці крові менше ніж 2,0 ммоль/л і через 24 години після травми – підвищення відношення АКТГ/ТТГ вище ніж 98,8 ум.од.; величини індексу Са/Р менше ніж 0,5 ум.од.
3. Синдром посттравматичної ендогенної інтоксикації формувався незалежно від тяжкості перебігу гострого періоду ТХ. Його основу становили запуск процесів ліпопероксидації з накопиченням продуктів ПОЛ і виснаження резервів АОС. Це спричиняло гіперферментемію (посилення активності КД, КФ-ази в тканинах головного мозку й у крові) і нагромадження токсичних речовин (молекул середньої маси) у крові (токсемію). Синдром виявлявся раніше і виражався у більшому ступені при несприятливому перебігу. Для його розвитку був характерний каскад патологічних реакцій із поступовим залученням систем гомеостазу і збільшенням тяжкості перебігу гострого періоду ТХ. Синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1b і фактора некрозу пухлин) і метаболізм NO активувалися при несприятливому перебігу гострого періоду ТХ, що відповідало тяжкості його перебігу.
4. Співвідношення систем циклічних нуклеотидів у гіпоталамо-гіпофізарній системі визначало тип реакції нейрогормональних систем і перебіг гострого періоду ТХ. Циклічна зміна нейрохімічного балансу гіпоталамуса, яка спричиняла фазну зміну активності систем нейрогуморальної регуляції, характерна для сприятливого перебігу і була механізмом виходу з критичного стану. У цьому виявлялася пластичність нервової системи, що зумовлювало її високу здатність до пристосування в мінливих зовнішніх умовах. Для несприятливого перебігу характерне різко виражене превалювання цГМФ-залежної системи над цАМФ-залежною, що визначало гіперактивацію нейрогормональних систем із катаболічним ефектом і пригнічування активності систем, які стимулюють анаболізм і репарацію.
5. Установлено закономірності участі Пг у регуляції функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. Баланс Пг мав патогенетичне значення для формування компенсаторно-пристосувальних реакцій системи нейрогормональної регуляції. Для сприятливого перебігу гострого періоду ТХ були характерні: менша амплітуда коливань тканинного вмісту Пг, синхронні й односпрямовані зрушення протилежно діючих Пг, циклічність і наступність у дії захисних Пг (ПЦ і ПгЕ2). При несприятливому перебігу баланс зміщувався в бік ушкоджувальних Пг (ТК і ПгF2a), що зумовлювало виявлені розлади нейрогормональної регуляції: гіперактивацію центральних ланок ГНГС і ГКАС, глибоке гальмування функціональної активності ГТС, ГГС і зниження секреції СТГ.
6. Замісна терапія гормонами щитоподібної залози і введення морфіну дозволили знизити летальність відповідно на 23 % і 33 % (p<0,05). Цей ефект визначала компенсація посттравматичного гіпотиреозу за рахунок насичення організму екзогенними тиреоїдними гормонами, а також модулювальний відновлювальний ефект морфіну на функціонування нейрогормональних систем. Модулювальний вплив морфіну на стан нейрогормональних систем мав адаптивний характер.
7. Методом нейромережного моделювання визначені основні найбільш значущі ланки патогенезу порушень нейрогормональної регуляції, якими виявилися ушкодження гормональної регуляції кальцієвого гомеостазу (гіпокальціемія і гіперфосфоремія), надлишкова секреція вазопресину і посттравматичний гіпотиреоз, який мав як центральний, так і периферійний характер. Уперше були побудовані математичні моделі залежності тяжкості перебігу гострого періоду ТХ від показників нейрогормональних систем і нейрохімічного балансу гіпоталамуса і гіпофіза, що мали високий ступінь точності.
 |

 |