

СОСТОЯНИЕ ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ОЖГОВОМ ДВС-СИНДРОМЕ. СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ КОМПЛЕКСНЫМИ ФИТОАДАПТОГЕНАМИ

Хетагурова Л.Г.¹, Датиева Ф.С.¹⁻², Медоева Н.О.¹, Урумова Л.Т.¹⁻²

¹ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и РСО-А (362019, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47), e-mail: institutbmi@mail.ru

²ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40), e-mail: faaroo@mail.ru

Показатели свертывания крови и микроциркуляции изучали в 1, 7 и 21 сутки экспериментальной ожоговой травмы в различные сезоны года и на фоне коррекции ожога фитококтейлями «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС» в течение 21 суток после травмы в профилактическом, лечебном и лечебно-профилактическом режимах у крыс линии Вистар. В динамике ожога, как без коррекции, так и подвергавшегося фитотерапии и фитопрофилактике, происходило удлинение периодов ритмов в 1-7 сутки, с последующим возвращением их сначала в спектр достоверных инфра-, затем ультра- и, наконец, циркадианных ритмов. Таким образом, на фоне ожогового ДВС-синдрома у животных развивается острый (в 1-е сутки), а затем подострый (с 7-х суток) патологический десинхроноз, разбалансированность временной организации сохраняется до 21 суток (хронический десинхроноз) - мезоры ритмов свертывания цельной крови начинают возрастать, амплитуды снижаются, т.е. выявляются жесткие ритмы. Использование комплексных фитоадаптогенов гармонизирует состояние временной организации и сокращает сроки восстановления параметров биологических ритмов, снижая тяжесть ожогового десинхроноза, что обеспечивает оптимизирующий лечебный эффект.

Ключевые слова: система гемостаза, микроциркуляция, ожоги, комплексные фитоадаптогены, десинхронозы, биоритмы.

THE TEMPORAL ORGANIZATION STATE OF HEMOSTASIS AND MICROCIRCULATION INDICES WHILE BURN DIC-SINDROME. THE METHODS OF CORRECTION BY COMPLEX PHYTOADAPTOGENS

Khetagurova L.G.¹, Datieva F.S.¹⁻², Medoeva N.O.¹, Urumova L.T.¹⁻²

¹Institute of Biomedical Research VSC RAS and RNO-Alania (362019, RNO-Alania, Vladikavkaz City, Pushkinskaya St., 47), e-mail: institutbmi@mail.ru

²North Ossetian State Medical University, Vladikavkaz, Russia (362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya street, 40), e-mail: faaroo@mail.ru

Hemostasis and microcirculation indices were studied on the 1, 7 and 21 days after the experimental burn trauma in different seasons of the year without and against the background of the correction by “Biorhythm-E” and “Biorhythm-RG” phytococktails during 21 days after trauma while the preventive, treatment and treatment-and-prophylactic regimen in Wistar rats. The lengthening of rhythms’ periods on the 1-7 days, with their returning at first in the spectrum of the reliable infra-, then ultra - and, at last, the circadian rhythms took place while the burn dynamics, both without correction and undergone by phytotherapy and phytoprophylaxis. Thus, acute (on the 1st day), then subacute (on the 7th day) pathological desynchronization develop in the animals against the background of DIC-syndrome, temporal organization unbalancity is preserved till 21 day (chronic pathological desynchronization) - rhythms’ mezor coagulation of whole blood begin to increase, amplitudes decrease, i.e. reveal “hard” rhythms. The complex phytoadaptogens’ use harmonises the temporal organization state and the periods of characteristics of biologic rhythms’ restoration contracts, decreasing weight of a burn desynchronization, that provides the optimizing medical effect.

Keywords: hemostasis system, microcirculation, burn trauma, complex phytoadaptogens, desynchronization, biorhythms.

Изменение сезонных колебаний метеорологических факторов находит отражение в изменениях показателей большинства физиологических систем организма. Большое значение в оценке адаптационных и дизадаптационных изменений определяет динамика биоритмологических колебаний в системе крови, а частности, в системе гемостаза и

микроциркуляции [1]. Многие исследователи [4-6, 8-10] описывают закономерности развития общих неспецифических адаптационных реакций организма. Полагают, что каждой реакции и группе уровней реактивности свойственен свой комплекс изменений в организме, его основных подсистемах и метаболизме. Поэтому тип и характер реакции определяют состояние здоровья, донозологические состояния, болезни разной тяжести, которые можно ассоциировать с нарушениями временной организации [6-10].

Цель исследования

Цель исследования - изучение временной организации биологических ритмов системы гемостаза и микроциркуляции в эксперименте на фоне ожогового ДВС-синдрома, поиск путей коррекции нарушений структуры биологических ритмов с использованием комплексных фитоадаптогенов – фитококтейлей «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС».

Материалы и методы исследования

Показатели свертывания крови и микроциркуляции изучали в 1, 7 и 21 сутки после экспериментальной ожоговой травмы (ЭОТ) в зимний и летний сезоны года без и на фоне коррекции нарушений системы гемостаза фитококтейлями (ФК) «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС» в течение 21 суток после травмы в профилактическом, лечебном и лечебно-профилактическом режимах у крыс линии Вистар. Полученные результаты сравнивали с данными интактных крыс.

Животных содержали при естественном освещении со свободным доступом к пище и воде *ad libitum*. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных (1986) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 708 от 23.08.2010). Для охвата суточных колебаний процесса агрегации тромбоцитов, забор крови производили под тиопенталовым наркозом из сердца в течение двух последовательных суток в одно и то же время (в 8.00; 12.00; 16.00 и 20.00 часов), по 8 измерений в серии, с учетом международных стандартов по клинической лабораторной диагностике для исследований в области гемостаза [3].

Ожоговую травму создавали контактным способом, нанося ожог разогретой медной пластиной на 2-3 участках предварительно эпилированной кожи спины под тиопенталовым наркозом, что обеспечивало поражение 10-15% кожной поверхности. Экспозиция для получения ожогов III-IV степени составляла 10-15 секунд. Используемая модель экспериментальной ожоговой травмы сопровождается развитием гиперкоагуляционного синдрома с явлениями хронического ДВС-синдрома [5].

Хроноанализ биоритмов системы гемостаза (СГ) и микроциркуляции (МЦ) включал использование метода группового анализа показателей электрокоагулографии (время начала

(T_1), продолжительности (T), конца (T_2), скорости (V_c) свертывания, время начала фибринолиза (T_3), агрегатометрии тромбоцитов ($СкА$ – скорость агрегации, $ВА$ – время агрегации, $СтА$ – степень агрегации), коагулографии ($АЧТВ$, $ПВ$, $ТВ$, фибриноген, $РФМК$), ультразвуковой доплерографии ($М$ – средняя, S – систолическая, D – диастолическая скорости кровотока), в разное время суток (8.00; 12.00; 16.00; 20.00 часов) на протяжении 2-х последовательных суток, по 8 измерений в серии в осенне-зимний и весенне-летний сезоны на фоне экспериментальной ожоговой травмы (ЭОТ) и при ЭОТ на фоне курсового приема комплексных фитоадаптогенов (КФА): фитококтейлей (ФК) «Биоритм – РС» (БР-РС) и «Биоритм-Э» (БР-Э). На основании полученных показателей с помощью программы «Косинор-анализ» строили синусоиды с параметрами биоритмов для каждой серии наблюдений.

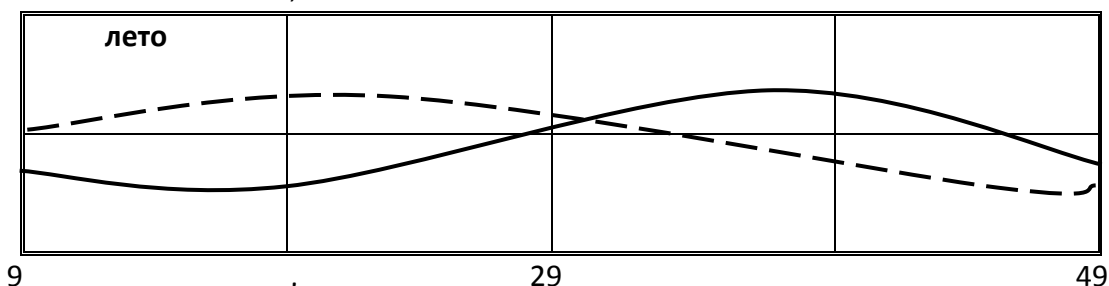
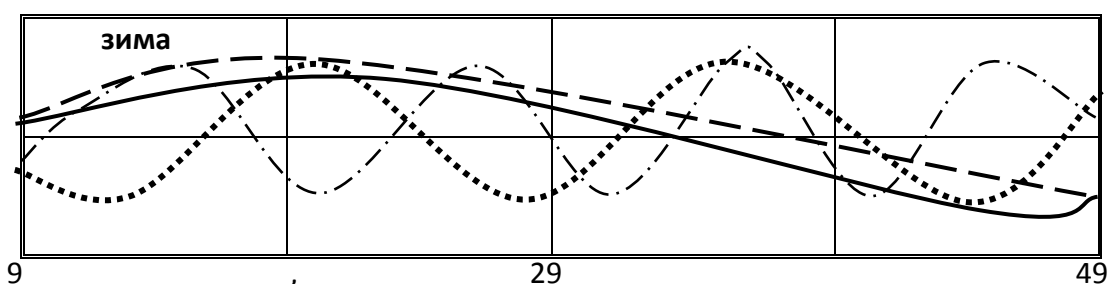
В работе использовали фитококтейли (ФК-Э) «Биоритм-Э» (БР-Э) (товарный знак (ТЗ) № 2010734191 от 18.10.2011) и «Биоритм-РС» (БР-РС) (ТЗ № 2010734192 от 20.10.2011), которые составляли из смеси спиртовых экстрактов в определенных пропорциях - элеутерококка колючего, родиолы розовой, солодки голой, девясила высокого [9]. В течение недели перед применением фитококтейл замерялось суточное потребление воды в пересчете на 100 г массы тела крысы. В концентрации, рассчитанной, исходя из среднесуточного объема потребляемой жидкости, фитококтейль добавлялся в поилки. Дозировка адаптогенов рассчитывалась, исходя из рекомендаций в инструкции по применению препарата с учетом коэффициента ($\times 10$) для мелких лабораторных животных и составляла 0,05 мл на 100 г массы тела в сутки (растворитель – питьевая вода). В проведенных ранее исследованиях было показано отсутствие статистически значимых отличий к контролю из интактных крыс при курсовом приеме спирта (растворителя для ФК) в указанной дозе.

Статобработку проводили с использованием методов непараметрической статистики с помощью пакетов программ Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

На рис. 1-2 представлен характер изменения временной организации некоторых показателей гемостаза и микроциркуляции в первые сутки ожога в зимний и летний сезоны года.

Сезон года	Показатели				
	T ₁	T ₂	T	T ₃	V _c
Параметры БР	зима				
Период	74,35	17,56	58,32		7,85
Мезор	24,8	68,54	27,6		2,16
Амплитуда	5,66	9,83	10,11	Нд	1,1
Акрофаза	15 ч 22'	20ч 10'	21ч 45'		16ч 37'
P	0,945	0,921	0,978		0,999
	лето				
Период	63,82		45,03		
Мезор	118,58		56,34		
Амплитуда	11,32	Нд	16,47	Нд	Нд
Акрофаза	18ч 53'		14ч 32'		
P	0,915		0,994		



T₁ - начало свертывания; — — — T₂ конец свертывания;
T – время продолжительности свертывания, ——— V_c – скорость свертывания. — · —

Рис. 1. Синусоиды ритмов показателей свертывания цельной крови (электрокоагулограммы) крыс в 1 сутки после ожоговой травмы

В зимний сезон года процент достоверных ритмов снижается в 2 раза (до 42,85%) в 1 сутки ожога, тенденция к восстановлению отмечается к 21 суткам эксперимента (71,42%). В 1-е сутки в структуре достоверных БР отмечается высокая доля ультрадианных (УдР) - T₂, V_c, T₃, МЦ (M, S), АЧТВ - (55,6%) и инфрадианных (ИдР) ритмов (44,4% - преимущественно ритмы свертывания цельной крови (T, T₁) и активности тромбоцитов (СтА), к 7 суткам появляются циркадианные ритмы (20%) (ЦдР), однако доля ультрадианных остается на уровне 50%. На 21-е сутки восстановления спектра биоритмов не происходит, преобладают ультрадианные (46,8%), процент достоверных инфрадианных ритмов пополняется из числа ранее недостоверных ритмов (26,6%).

Сезон года	Показатели					
	ТВ	М	S	СтА	АЧТВ	
Параметры БР	зима					
	Период	16,38	19,3	20,21	63,42	45,8
	Мезор	28,31	2,53	12,43	32,76	18,2
	Амплитуда	3,24	1,12	0,78	2,14	2,75
	Акрофаза	18ч 20'	11ч 45'	15ч 43'	15 ч 14'	19 ч 14'
	P	0,925	0,960	0,999	0,947	0,900
	лето					
	Период	58,12	6,13	10,15	35,32	12,271
	Мезор	25,55	0,79	8,24	33,79	17,32
	Амплитуда	3,12	0,32	0,32	4,32	0,36
	Акрофаза	14ч 21'	08ч 20'	10 ч 30'	17 ч 35'	16ч 15'
	P	0,999	0,931	0,947	0,962	0,978

Примечание: P – достоверность., Нд – недостоверный ритм



Рис. 2. Синусоиды ритмов показателей плазменного гемостаза и микроциркуляции крыс в 1 сутки после ожоговой травмы

В летний сезон при ЭОТ происходит более выраженное нарушение в иерархии БР - % достоверных менее 40% в 1-7 сутки, к 21-м суткам доля их возрастает до 66,7%. В спектре достоверных ритмов в 1 сутки присутствуют инфра- (57,1%) и ультрадианные (42,9%). В спектре инфрадианных ритмов, как и зимой, регистрируются показатели свертывания цельной крови и агрегации тромбоцитов. К 7-м суткам увеличивается процент ультрадианных (62,5%), и к 21-м суткам регистрируются циркадианные БР (35,7%).

Таким образом, на фоне ожогового ДВС-синдрома у животных развивается острый (в 1-е сутки), затем подострый (с 7-х суток) патологический десинхронизм, разбалансированность временной организации сохраняется до 21 суток (хронический

патологический десинхроноз) - мезоры ритмов свертывания цельной крови начинают возрастать, амплитуды снижаются, т.е. выявляют жесткие ритмы - низкая емкость адаптации СГ, что по ряду показателей согласуется с полученными ранее данными [6].

Анализ структуры БР у интактных животных продемонстрировал незначительное преобладание циркадианных ритмов над ультра- и инфрадианными в оба сезона года. В первые сутки ожога инфрадианные ритмы исчезали, и среди достоверных в зимний сезон преобладали ультра-, а в летний – инфрадианные биоритмы. В динамике наблюдений до 21 суток исследований нормализации структуры БР не происходило, однако % достоверных ЦдР был больше на 21-е сутки в летний сезон года, период ритмов несколько удлинился (1,5-2 часа). При профилактическом приеме ФК при ЭОТ в 1-е сутки отмечались достоверные циркадианные БР в оба сезона года, однако больший нормализующий эффект отмечался зимой, когда к 21 суткам происходило почти адекватное восстановление структуры биоритмов, особенно на фоне фитококтейля «Биоритм-РС». Лечебный прием фитоадаптогенов приводил к восстановлению циркадианной ритмики уже с 7-х суток ожога, и нормализации структуры биоритмов на фоне БР-РС в зимний сезон к 21-м суткам; летом % достоверных ЦдР к концу эксперимента (21 сут) был выше, чем при ожоговой травме без фитокоррекции (рис. 3).

Ввиду того, что эксперимент происходил в течение нескольких лет, в динамике которых отмечались разнообразные формы реагирования на ожоговую травму. В большинстве сезонов в 1 сут ожога отмечалось преобладание ультрадианных ритмов над ИдР зимой, и наоборот, летом. В некоторые годы отмечались обратные изменения. Тем не менее, восстановление временной организации систем гемостаза и микроциркуляции в зимний сезон начиналось уже на 7-е сутки после ожога.

В группах крыс с лечебно-профилактическим использованием ФК не происходило выраженных нарушений структуры биоритмов, однако ожидаемо лучшего восстановления циркадианной ритмики не происходило ни в один из сезонов года, т.е. биологический эффект ФК не накапливался (структурный след), и имел границы реагирования в системах.

В динамике ожога, как без коррекции, так и подвергавшегося фитотерапии и фитопрофилактике, происходило удлинение периодов ритмов в 1-7 сутки, с последующим возвращением их вначале в спектр достоверных инфра-, затем ультра- и, наконец,

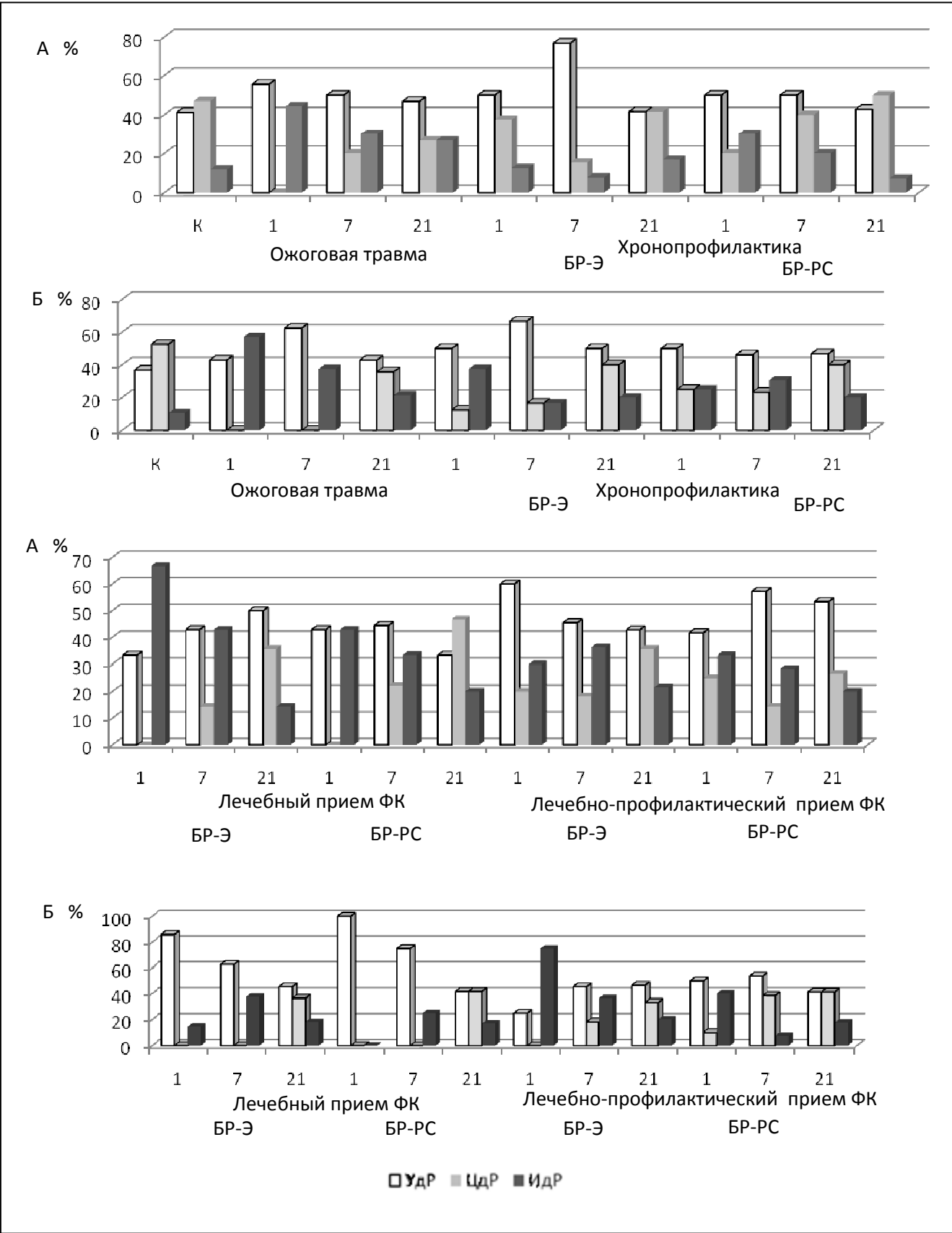


Рис. 3. Спектр достоверных биоритмов в динамике ожоговой травмы в зимний (А) и летний (Б) сезоны года (УдР – ультрадианные, ЦдР – циркадианные, ИдР – инфрадианные биоритмы), при хронопрофилактике и хронотерапии

циркадианных ритмов. Эта особенность присутствовала в большинстве серий эксперимента и может являться примером принципа «биологической амортизации» Б.С. Алякринского [2], выдвинувшего гипотезу о том, что «ритмы с разными длительностями периодов образуют многоступенчатую систему амортизации, которая сопровождает экстремальные воздействия», а целостная ритмическая картина биосистемы определяет ее адаптационные возможности к условиям окружающей среды, в такой ситуации уход биосистемы от стационарности проявляется периодической дестабилизацией уровня как на примере частных характеристик БР, так и в структуре временной организации [8-10].

Заключение

Полученные данные показывают, что в динамике экспериментального ожога происходит существенное изменение временной организации систем гемостаза и микроциркуляции в виде острого посттравматического ожогового десинхроноза, который проявляется уже в первые сутки после ожоговой травмы. В дальнейшем, на фоне нарастающей интоксикации организма и присоединения бактериальных эндотоксинов, отмечается истощение адаптационных ресурсов организма и острый посттравматический ожоговый десинхроноз переходит сначала в подострый, затем в хронический процесс, который усугубляет течение типового воспаления. Использование комплексных фитоадаптогенов гармонизирует состояние временной организации и сокращается сроки восстановления характеристик биологических ритмов. Полученные результаты убеждают, что терапия ожогового ДВС-синдрома должна включать средства, корригирующие временную организацию системы гемостаза для сокращения сроков выздоровления и реабилитации пациентов с минимумом побочных эффектов.

Список литературы

1. Агаджанян, Н.А., Губин Г.Д., Губин Д.Г. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания. - Тюмень: Изд-во ТГУ, 1998. – 168 с.
2. Алякринский Б.С. Проблема циркадианности // Проблемы космической биологии. - М.: Наука, 1989. - Т. 64. - С.12-34.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - М.: "Ньюдиамед-АО", 2008. – 292 с.
4. Гаркави Л.Х., Толмачев Г.Н., Михайлов Н.Ю. и др. Адаптационные реакции и уровни реактивности как эффективные диагностические показатели донозологических состояний // Вестник Южного научного центра. – 2007. – Т.3. – №1. – С. 61-66.
5. Гаркави Л.Х., Михайлов Н.Ю., Жукова Г.В. Средства и методы для диагностики

физиологического стресса // Известия Южного федерального университета. Технические науки. - 2009. - Т. 98. - № 9. - С. 41-45.

6. Датиева Ф.С., Хетагурова Л.Г. Новые технологии фитокоррекции нарушений микроциркуляции при ожоговой травме в эксперименте // Владикавказский медико-биологический вестник. - 2003. - Т.3. - Вып.6. -С.67-70.

7. Зубаиров Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме // Тромбоз, гемостаз и реология.- 2010. - №1 (41). - С.17-21.

8. Хетагурова Л.Г. Хронопатофизиология системы гемостаза // Хронобиология и хрономедицина. Под ред. акад. Ф.И.Комарова, С.И.Раппопорта. – М., Триада-Х, 2000.- С.140 – 167.

9. Хетагурова Л.Г., Салбиев К.Д., Беляев С.Д. и др. Хронопатология (экспериментальные и клинические аспекты). - М.: Наука, 2004. – С. 1-355.

10. Хронобиология и хрономедицина: Руководство под ред. С.И. Рапопрта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.

Рецензенты:

Джиоев И.Г., д.м.н., профессор, зав. центральной научно-исследовательской лаборатории СОГМА, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ;

Дзугкоева Ф.С., д.м.н., профессор, зам. директора по НИР Института биомедицинских исследований ВНЦ РАН и РСО-А, г. Владикавказ.