

Опиоидные и глюкокортикоидные механизмы регуляции при травматическом шоке

ЦЫГАН В.Н.

д.м.н., профессор, зав. лабораторией иммунологии

Российской военно-медицинской академии МО РФ, Санкт-Петербург

ГАНАПОЛЬСКИЙ В.П.

аспирант кафедры фармакологии

Российской военно-медицинской академии МО РФ, Санкт-Петербург

ШАБАНОВ П.Д.

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии

Российской военно-медицинской академии МО РФ, Санкт-Петербург

Изучена эффективность применения этимизола при посттравматических нарушениях функций организма в условиях экстремальных воздействий на основе анализа результатов клинко-физиологического обследования 77 раненых с тяжелой механической травмой. Показано, что этимизол предупреждает избыточную или недостаточную активность опиоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, модулирует адрено-кортикотропную функцию гипофиза, стимулирует энергетические и биосинтетические процессы, оптимизирует психоэмоциональное состояние у раненых. В ходе исследований установлено, что активация опиоидных и глюкокортикоидных механизмов регуляции способствует повышению резистентности организма у раненых с тяжелой механической травмой. Использование этимизола в комплексной терапии раненых приводит к оптимизации лечебных мероприятий.

Резистентность при травмах как активная реакция организма на действие повреждающих факторов обеспечивается механизмами неспецифической и специфической защиты организма. В формировании ответной реакции организма на травму важную роль играют опиоидная и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, особенно в экстремальных условиях [5, 6, 12]. При травматических поражениях как недостаточная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), так и ее гиперфункция приводят к раннему истощению компенсаторных механизмов. В настоящее время эффективность как новых, так и широко применяемых в лечебной практике фармакологических средств для лечения посттравматических нарушений изучена не в полной мере, что объясняется недостаточным знанием механизмов адаптации и компенсации после травмы.

Открытие опиатных рецепторов и нейропептидов-биорегуляторов нового класса явилось не только фундаментальным вкладом в теорию боли и обезболивания, но и коренным образом изменило взгляды на систему нейрогуморальной регуляции организма в экстремальных условиях [15, 22]. Многочисленные экспериментальные и клинические работы [18, 19, 26] показывают важную роль эндогенных опиоидов в управлении сложными биологическими процессами во взаимодействии между различными органами и системами. Эндогенные опиоиды обладают широким спектром биологических эффектов и принимают активное участие в регуляции и координации физиологических процессов в организме, в том числе и в поддержании гомеостаза при стрессе и травме. Благодаря своему экстрацеллюлярному высвобождению пептидные регуляторы могут осуществлять более широкие формы коммуникативных связей и, помимо регуляции собственно синаптических процессов, модулировать поступление сенсорной информации на разных уровнях афферентных систем.

В экстремальных условиях при воздействии любого повреждающего фактора (травма, ожог, ранение и др.) помимо активного участия опиоидной системы определенную роль в развитии патологического процесса играет синтез *de novo* белков теплового шока (БТШ), или

стресс-белков [31, 32, 39, 40, 43, 44, 50]. В критические для клетки периоды синтез белков теплового шока опережает синтез нормальных белков и, по всей вероятности, изменяет запрограммированный процесс активации и инактивации генетических локусов, отвечающих за регуляцию морфогенеза клетки, что в конечном итоге приводит к аномальной трансформации [53].

Факторы военно-профессиональной деятельности, как и травмы, полученные в условиях реальных боевых действий, ставят человека в очень жесткие условия, когда его жизнедеятельность поддерживается за счет адаптационно-компенсаторных механизмов, регуляцию которых обеспечивает нейроэндокринная система [18, 26]. Эндокринная система обладает высокой функциональной эластичностью, но посттравматические расстройства, переходя за порог ее адаптационной способности, вызывают ее нарушения [5, 6, 28]. Поэтому реакцию нейроэндокринной системы на воздействие экстремальных факторов необходимо рассматривать с двух позиций: с точки зрения реакций, направленных на поддержание гомеостаза, и с точки зрения изменений, происходящих в ее структурах. У пострадавших с травмами, но без шока, отмечалась довольно длительная активация секреции гормонов адено-гипофизом и надпочечниками, а у пострадавших с шоком уровень этих гормонов был в пределах нижних границ нормы [10]. Это говорит, с одной стороны, о том, что ГГНС включается в защитно-компенсаторные реакции, ответственные за формирование и стимуляцию восстановительных и репаративных процессов, а с другой стороны — о патогенетических сдвигах в самой системе.

Значение гипоталамуса в обеспечении гомеостаза заключается в том, что его эфферентные влияния приводят каждое звено ГГНС в соответствие с теми сдвигами в организме, которые возникают в ответ на действие экстремальных факторов [12, 21]. При шоке активируются вазопрессин, тиреотропин, соматотропин, пролактин, кортизол и альдостерон. К ним присоединяются катехоламины и ангиотензин, гонадотропные гормоны тормозятся, а изменение в содержании инсулина и глюкагона может быть разнонаправленным [1, 15, 34].

При недостаточной секреции глюкокортикоидов понижается реактивность симпатической нервной системы, уменьшается количество циркулирующей крови, снижается уровень артериального давления и резко нарушается обмен углеводов и белков [14]. Кортикостероиды влияют на центральные механизмы регуляции кровообращения, способствуют нормализации взаимоотношения между сосудистым и дыхательным центрами, улучшают сократительную функцию миокарда, потенцируют действие физиологических прессорных веществ, уменьшают спазм периферических сосудов, уплотняют эндотелий капилляров, признаны особо эффективными при отеке легкого и микротромбозах [34, 36, 45]. Они оказывают экономизирующее действие на окислительные процессы, предотвращая чрезмерную стимуляцию свободного окисления, увеличивают включение ферментов в окислительное фосфорилирование, улучшают использование кислорода тканями. Положительная роль глюкокортикоидов при шоке заключается в участии в процессе глюконеогенеза, гликолиза и липолиза, действия на жировую ткань [29, 34].

Естественно, что лечение шока не ограничивается использованием только глюкокортикоидных гормонов. Разработка новых методов терапии посттравматических нарушений может улучшить результаты их лечения, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Поэтому цель исследования состояла в изучении у раненых с тяжелой механической травмой состояния опиоидной и глюкокортикоидной систем и выявления возможности коррекции их изменений при посттравматических нарушениях функций организма с помощью этимизола, проявляющего свойства стимулятора ГНС без последующего ее истощения.

Метод

Работа основана на анализе результатов клинико-физиологического обследования 77 раненых с тяжелой механической травмой, группа сравнения включала 11 чел. Клиническое исследование острого периода травмы проведено у мужчин в возрасте 18—50 лет во время работы научно-исследовательской группы Военно-медицинской академии в районе Чеченского военного конфликта. Обработка и анализ полученных результатов осуществлены в лаборатории физиологии экстремальных состояний Академии. Раненые были распределены по локализации травмы и виду проводимой терапии (табл. 1). Объем клинико-физиологических исследований представлен в табл. 2.

В зависимости от проводимой терапии раненые образовали 2 группы: контрольная (35 чел.) получала противошоковую и послеоперационную интенсивную терапию в объеме, необходимом для данного этапа медицинской эвакуации, основная группа раненых (42 чел.) получала такую же противошоковую, послеоперационную терапию и параллельно с наркотическими анальгетиками получала этимизол 5 мл 1,5%-ного раствора.

Клиническую оценку раненых проводили по общепринятой методике. Состояние вегетативной нервной системы оценивали по данным математического анализа структуры сердечного ритма. Пороги болевой чувствительности оценивали эстезиометрическим методом.

Психологическое обследование раненых проводили с использованием модификационной методики «Попарные сравнения» краткого (восьмицветового) теста Люшера на основании методического руководства [24] и программного обеспечения с помощью интерактивной системы многомерного анализа экспериментальных данных ISMEX [7].

Таблица 1

Распределение пострадавших по локализации травмы и виду проводимой терапии

Локализация	Номер группы	Контрольная группа (К)	Основная группа (О)
Сочетанная травма головы	1	3	18
Изолированная травма	2	20	10
Сочетанная травма груди, живота	3	5	7
Сочетанная травма опорно-двигательного аппарата	4	7	7
Итого		35	42
Примечание. О — группа раненых, получивших курс этимизола			

Таблица 2

Объем клинико-физиологических исследований

Методы исследования	Число обследованных		Число исследований среди	
	раненые	здоровые	раненых	здоровых
Общеклинические	77	11	129	11
Пороги болевой чувствительности	62	11	108	11
Вариационная пульсометрия	44	11	73	11
Лабораторные	73	11	149	11

Содержание кортизола и инсулина в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом, используя наборы реактивов опытного производства Института биоорганической химии АН Беларуси; для определения кортизола использовали кортизол, меченный йодом-125, и преципитирующий реагент СТЕРОН-К-125-J-M, для определения инсулина использовали инсулин, меченный йодом-125 (рио-ИНС-ПГ-125J). Подсчет радиоактивности проб производили на счетчике Tracor Analytic-1285 (США-Голландия). Уровень АКТГ в плазме определяли с помощью радиоиммунных наборов. Изучение в плазме крови концентрации опиоидных пептидов проводили с помощью наборов фирмы Incstar corporation радиоиммунным способом с использованием α -счетчика.

Определение фракций сывороточных белков (альбумины, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулины) проводили методом электрофореза на геле агарозы, используя коммерческие наборы реактивов фирмы Bookman (США). Измерение показателей проводили на денситометре Modol CDS-200 фирмы Bookman (США). Глобулиновые фракции (α_1 -орозомукоид, α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, трансферрин, церулоплазмин, преальбумин) определяли методом простой радиальной иммунодиффузии. Лизо-сомно-катионный тест определяли по методу [17].

Результаты исследования

Большинство раненых поступили на этап медицинской эвакуации в средне-тяжелом и тяжелом состоянии. У 34,6% раненых были ранние осложнения, которые требовали проведения неотложных лечебных мероприятий уже в первые сутки после травмы. У всех раненых отмечена централизация вегетативной регуляции. В течение 1–3 сут после травмы снижался вариационный размах длительности сердечного цикла в 2–2,5 раза по сравнению с контролем. Пороги болевой чувствительности увеличивались в первые сутки после ранения в 1,3–1,6 раза, а окончательная нормализация отмечалась к седьмым суткам после ранения.

С точки зрения показателей цветового теста при обследовании в первые сутки контрольная и основная группы оказались психологически однородными, статистически не отличаясь друг от друга ни по одному из 18 проверявшихся параметров (табл. 3). По обеим группам имеется наиболее существенное отклонение от нормы по показателям предпочтительности темно-синего и коричневого цветов:

резко выраженное отвергание темно-синего цвета означает, что обследуемые повышенно активны, но вовсе не от избытка сил; они взвинчены, суетятся, «тужатся». Расход сил неэффективен, поскольку действия непоследовательны. Отмечается неспособность пребывать в расслабленном покое из-за появления новых проблем, связанных с чувством беспомощности;

изменение предпочтения коричневого цвета указывает на сильные переживания, тревогу, а также на то, что выносливость и устойчивость в значительной мере истощены. Наблюдаемые не справляются с проблемами в одиночку и поэтому охотно присоединяются к какой-либо общности. Обостренная потребность не конфликтовать, ни в чем никому не отказывать;

интегральные показатели цветового теста (СО, ВК) при первичном обследовании (1-е сутки) также абсолют-

но идентичны и свидетельствуют о высокой психоэмоциональной напряженности, существенно повышенном уровне психоэмоционального возбуждения.

При втором и третьем обследовании (на 3-е и 7-е сутки) начинают обнаруживаться последовательно нарастающие различия показателей психического состояния:

в контрольной группе не обнаруживается каких-либо значительных изменений в психическом состоянии раненых. В качестве очень слабой тенденции можно назвать незначительное уменьшение уровня психического возбуждения;

в основной группе отмечается поэтапное выраженное улучшение показателей психоэмоционального состояния. При этом к 3-м суткам лечения преимущественно происходит увеличение готовности и способности находиться в покое, не суетиться, ослабление замкнутости на собственных ощущениях и переживаниях, существенное сокращение уровня тревоги и беспокойства. Таким образом общепсихологическим смыслом изменений к 3-м суткам лечения можно было бы считать ослабление ажитации, сокращение состояния взвинченности. На 7-е сутки ведущими становятся готовность подчиняться чужому авторитету, появление веры в профессиональную компетентность лечебного персонала, повышение целенаправленной осмысленности собственной активности, повышение внутренней психоэмоциональной стабильности;

в целом, все изменения, произошедшие к 7-м суткам, в основной группе таковы, что пациенты демонстрируют предпочтение цветов, соответствующих так называемой аутогенной норме предпочтений. Выбор цветов в соответствии с этой нормой предположительно обнаруживает людей, абсолютно благополучных в психоэмоциональном плане: психологически активных, деятельных, чувствующих желание и внутренние силы для каких-либо поступков. Радикальное приближение цветовых предпочтений к аутогенной норме на 7-е сутки в основной группе имеет двойственный военно-медицинский смысл. С одной стороны, быстрая оптимизация психоэмоционального состояния может рассматриваться как фактор, потенциально ускоряющий выздоровление пациентов. С другой стороны, улучшение психологического состояния настолько велико, что может приводить к недооценке пациентом своего функционального состояния, степени повреждения, а также переоценке собственных психофизиологических возможностей и способствовать излишне раннему началу интенсивной двигательной активности. На данном этапе у пациентов этой группы могут отмечаться тенденции к нарушению лечебного режима.

Исходя из полученных данных, 7-дневный курс применения этимизола ранеными является вполне достаточным для формирования у них высокого уровня психоэмоциональной активности.

Неспецифическая резистентность у различных групп военнослужащих наглядно отражает результат воздействия на организм эколого-профессионального стресса и ранений. Концентрация опиоидных пептидов α -эндорфина и лей-энкефалина в плазме крови раненых увеличивалась соответственно с $28,2 \pm 3,7$ до $39,4 \pm 4,34$ пмоль/л и с $10,6 \pm 1,6$ до $21,6 \pm 2,6$ пмоль/л.

Одним из проявлений реакции организма на стресс является повышение интенсивности энергообразования. В этот период происходит активация коры надпочечни-

Таблица 3

Среднегрупповые оценки психологических показателей в контрольной (К) и основной (О) группах при обследовании раненых на 1—7-е сутки лечения

№ п/п	Показатели	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки	
		К	О	К	О	К	О
		Цветовые показатели					
I предъявление по тесту Люшера							
1	Черный	3,3 0,6	3,1 0,6	3,3 0,4	4,2 0,5	3,0 0,5	6,3 0,2
2	Коричневый	4,6 0,4	3,9 0,6	4,2 0,5	5,3 0,5	3,9 0,4	5,6 0,2
3	Фиолетовый	2,7 0,1	2,2 0,5	3,0 0,5	3,2 0,5	3,0 0,5	5,3 0,3
4	Желтый	3,9 0,4	4,9 0,4	4,0 0,5	4,0 0,4	4,0 0,6	4,2 0,3
5	Оранжево-красный	1,1 0,3	1,6 0,4	0,8 0,3	3,2 0,3	2,3 0,3	2,5 0,3
6	Зеленый	4,7 0,4	4,7 0,5	5,1 0,4	3,3 0,5	4,5 0,4	2,4 0,3
7	Темно-синий	3,3 0,5	3,4 0,4	3,0 0,4	1,9 0,5	3,2 0,4	1,0 0,2
8	Серый	4,5 0,4	4,0 0,3	4,3 0,4	2,8 0,6	4,0 0,5	0,6 0,2
II предъявление по тесту Люшера							
9	Черный	3,4 0,5	3,1 0,5	3,6 0,5	4,3 0,4	3,1 0,5	6,2 0,2
10	Коричневый	4,5 0,4	4,0 0,6	4,3 0,5	5,4 0,4	3,5 0,5	5,7 0,3
11	Фиолетовый	2,5 0,5	2,0 0,5	2,5 0,4	3,0 0,5	3,0 0,6	5,0 0,4
12	Желтый	3,7 0,4	5,0 0,4	4,6 0,5	3,9 0,4	4,5 0,6	4,3 0,3
13	Оранжево-красный	1,0 0,3	1,5 0,4	0,9 0,3	3,3 0,5	2,1 0,3	2,6 0,3
14	Зеленый	4,1 0,4	4,9 0,5	4,8 0,3	3,5 0,6	4,6 0,3	2,5 0,4
15	Темно-синий	3,6 0,5	3,4 0,4	3,0 0,4	1,8 0,5	3,0 0,4	1,0 0,2
16	Серый	5,0 0,4	4,2 0,3	4,1 0,4	2,9 0,6	4,0 0,5	0,7 0,2
Интегральные показатели							
17	СО	22,0 1,42	23,0 1,6	22,3 1,4	17,1 1,8	22,3 1,4	6,7 0,8
18	ВК	0,2 0,2	1,9 0,2	2,0 0,2	1,6 0,2	1,5 0,2	1,5 0,8
Примечание. СО — суммарные отклонения от аутогенной нормы предпочтения цветов; ВК — вегетативный коэффициент							

Примечание. СО — суммарные отклонения от аутогенной нормы предпочтения цветов; ВК — вегетативный коэффициент

ков, что приводит к повышению содержания глюкокортикоидов в крови (табл. 4). Оно вызывает активацию процессов транскрипции и трансляции и синтез соответствующих анаболических ферментов, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови и синтезу гликогена. Гипергликемия, в свою очередь, способствует повышению в крови уровня инсулина. Комбинация действий кортизола и инсулина, таким образом, способствует повышению протеосинтеза. В связи с важностью значения этих двух гормонов в повышении энергетических потребностей организма в ходе адаптации к экстремальным условиям нами была исследована их динамика на фоне боевой тяжелой травмы. Как видно из приведенных данных о динамике изменения содержания кортизола, во всех обследованных группах наблюдалось повышение его содержания в сравнении с нормой, причем в течение 7 сут. в контрольной группе отмечалось снижение концентраций кортизола до нормальных уровней ($976,7 \pm 40,5$; $215,5 \pm 22,0$; $433,1 \pm 23,3$ нмоль/л). На фоне введения этимизола содер-

жание кортизола оставалось выше нормы весь период исследования. Этот эффект этимизола, по-видимому, связан с влиянием его на активность синтетических процессов, а также с нормализацией медиаторного баланса, играющего важную роль в процессе гипоталамической регуляции.

Особый интерес представляет изучение белковых фракций сыворотки крови практически здоровых и тяжело раненых военнослужащих. Как видно из приведенных данных, основные изменения белкового обмена связаны с увеличением количества глобулинов в острый период. Так, в первые сутки содержание γ -глобулина возрастает в контрольной и основной группах до $8,5 \pm 0,3$ г/л и $7,7 \pm 0,1$ г/л соответственно. Причем в основной группе отмечается динамика снижения значений γ -глобулина, в контрольной же группе содержание данной белковой фракции на протяжении 7 сут. практически не менялось. Также отмечалось достоверное увеличение по сравнению с нормой фракции α_2 -глобулинов в контрольной и основной группах ($19,0 \pm 0,2$ г/л; $17,5 \pm 0,3$ г/л), причем у основ-

Биохимические и цитохимические показатели контрольной (К) и основной (О) групп при обследовании раненых на 1—7-е сутки лечения

№ п/п	Показатели	Норма	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки	
			К	О	К	О	К	О
1	ЛКТ (усл.ед.)	1,5—1,55	1,0 0,03*	1,0 0,02*	1,0 0,03*	1,0 0,02*	1,1 0,03*	1,1 0,02*
2	Кортизол (нмоль/л)	190,0—800,0	976,7 40,5*	1177,4 36,0*	215,5 22,0	939,0 41,7*	433,1 23,3	996,0 45,2*
3	Инсулин (мкЕд/мл)	3,0—25,0	11,9 0,3	11,2 0,3	11,8 0,3	11,0 0,4	10,8 0,3	11,8 0,4
4	Альбумин (г%)	52,0—65,0	51,0 1,6	55,0 1,6	53,7 1,1	59,3 1,2	55,1 1,5	58,3 1,3
5	γ -глобулин (г%)	2,5—5,0	8,5 0,2*	7,7 0,1*	9,0 0,2*	6,6 0,2*	8,9 0,1*	6,2 0,2
6	α_2 -глобулин (г%)	7,0—13,0	19,0 0,2*	17,5 0,3*	19,5 0,1*	15,7 0,3*	19,0 0,2*	16,5 0,3*
7	β -глобулин (г%)	8,0—14,0	12,1 0,3	12,8 0,3	11,9 0,3	13,9 0,3	12,5 0,2	13,9 0,3
8	δ -глобулин (г%)	12,0—18,0	18,1 0,3	17,9 0,4	19,4 0,2	16,3 0,5	19,5 0,2	14,3 0,3
9	Преальбумин (г/л)	0,03—0,3	0,3 0,01	1,8 0,1*	0,3 0,02	0,9 0,03	0,4 0,03	0,7 0,04*
10	α_1 -анти-трипсин (г/л)	1,5—2,9	2,3 0,06*	2,0 0,05	2,0 0,04	1,9 0,04	2,1 0,04	2,0 0,05
11	α_2 -макроглобулин (г/л)	1,25—2,75	2,7 0,04	2,0 0,04	2,4 0,06	1,8 0,03	2,7 0,05	2,0 0,04
12	Трансферрин (г/л)	2,15—3,45	0,5 0,02*	0,9 0,03*	0,5 0,01	1,0 0,03*	0,6 0,02*	1,0 0,03*
13	Церулоплазмин, (г/л)	0,15—0,5	2,2 0,1*	2,0 0,04*	1,9 0,05*	1,5 0,09*	1,9 0,06*	1,1 0,05*
Примечание. *Р < 0,05 в сравнении с нормой								

ной группы оно было несколько ниже. Таким образом, в обеих группах тяжелораненых наблюдается некоторый дисбаланс белкового обмена, выражающийся в повышенном содержании γ - и α_2 -глобулинов, что, по-видимому, связано с нарушением белоксинтезирующей функции печени. Следует также отметить, что введение этимизола достоверно уменьшает содержание γ - и α_2 -глобулинов.

Одновременно с показателями гуморального иммунитета была исследована динамика концентрации белков острой фазы в крови — α_2 -макроглобулина, церулоплазмينا, трансферрина и преальбумина, а также α_1 -анти-трипсина. Как видно из таблицы, значимых изменений содержания α_1 -анти-трипсина и α_2 -макроглобулина в контрольной и основной группах тяжелораненых не наблюдалось. Следует отметить значительное увеличение содержания преальбумина в основной группе ($1,8 \pm 0,1$ г/л) по сравнению с контрольной. На фоне этимизола в течение 7 сут наблюдалась динамика снижения фракции преальбумина, но все же его концентрация оставалась выше нормальных значений более чем в 2 раза ($0,7 \pm 0,1$ г/л).

Особенно значительно уменьшалась концентрация трансферрина (более чем в 3 раза) у всех групп обследованных, в динамике содержания которого не наблюдалось изменений, что, очевидно, связано с влиянием местных условий данного региона.

Концентрация церулоплазмينا, напротив, была заметно повышена также у всех обследованных по сравнению с контролем (более чем в 3 раза). В группе раненых, которым вводили этимизол, наблюдали значительное снижение количества церулоплазмينا ($2,0 \pm 0,1$; $1,5 \pm 0,1$; $1,1 \pm 0,1$ г/л). Снижение этого показателя, возможно, объясняется с точки зрения оценки функции церулоплазми-

на как одного из компонентов антиоксидантной системы, обеспечивающей инактивацию избытка перекисей липидов, количество которых увеличивается в крови в соответствии с повышением тяжести травмы.

Приведенные клинические результаты свидетельствуют о том, что этимизол в условиях тяжелой механической травмы способен оказывать корригирующее и нормализующее действие на организм раненого за счет стимулирующего влияния на центральную нервную систему, усиления гликолиза, тканевого дыхания, а также активации системы синтеза белка.

Известно, что этимизол (этилнорантифеин) является одним из препаратов группы антифеина: антифеин — этилнорантифеин — аллилнорантифеин — пропилнорантифеин. В больших дозах для соединений этой группы характерно угнетение коры головного мозга, отсутствие существенного влияния на лимбическую систему и возбуждающее действие на центры продолговатого мозга, в частности центр дыхания [3, 13]. Установлена зависимость между структурой и эффектами соединений группы антифеина: с утяжелением молекулы антифеина в первом положении имидазольного кольца значительно увеличивается активность вещества. Этил-, аллил-, пропилнорантифеин расположены в последовательности по увеличению силы действия на кору и подкорковые образования в соответствии с указанным порядком.

Обсуждение результатов

Еще в 1978 г. была высказана гипотеза [48] о роли эндогенных опиоидов в патогенезе шока. Как известно, опиоидные рецепторы отсутствуют на мембранах гладкомышечных волокон вен, в связи с чем эндогенные опиои-

ды практически не влияют на их тонус [41]. В то же время опиатные рецепторы локализируются на терминалах симпатических нейронов. Эти рецепторы связывают эндогенные опиоиды, источниками которых являются межучасточные нейроны или адренергические нейроны, где опиоидные пептиды сосуществуют с норадреналином. Связывание эндогенных опиоидов с опиатными рецепторами сопровождается торможением высвобождения норадреналина. В состоянии покоя обычно локальные эндогенные опиоиды не выделяются и секретируются лишь при повторной стимуляции нейрососудистого синапса, прогрессивно ослабляя синаптическую активность. Так как концентрация энкефалина в венозной крови выше, чем в артериальной, то полагают, что опиоидные пептиды участвуют в поддержании не тонической функции, а скорее всего динамической гомеостатической функции на уровне синапсов гладкомышечных сосудистых волокон [41, 48].

Эндорфины хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, вызывают анальгезию и угнетают дыхание [35, 41], стойко снижают артериальное давление и вызывают гипертермию [47]. Показано, что болевое воздействие сопровождается активацией опиоидных рецепторов [8, 30]. Полагают, что энкефалин в обычных условиях не участвует в механизмах восприятия боли, а при определенных стрессовых ситуациях обеспечивает угнетение болевой чувствительности [34, 48]. Немаловажную роль в адаптивных процессах центральной нервной системы могут играть продукты метаболизма пептидных гормонов [9, 35]. Предполагают, что повышение уровня эндорфинов и энкефалинов в мозгу входит в синдром общей адаптации при травматических повреждениях в экстремальных условиях [36, 41, 49]. Остается открытым вопрос о взаимодействии опиоидов и кортикостероидов в формировании адаптивных реакций при действии экстремальных факторов.

Общезвестно, что нейроны гипоталамуса секретируют около 40 пептидов, которые можно квалифицировать как синаптические медиаторы и модуляторы нейрональной функции гипоталамуса [8]. К их числу относят: -, -, -, и -эндорфины, лей- и мет-энкефалины [2, 9, 46]. Раздельное существование систем эндорфинов и энкефалинов в мозгу подтверждается серией исследований, посвященных их формированию в онтогенезе, хотя ряд эффектов их совпадает [14]. Опиоидные пептиды образуются в результате процессинга трех различных предшественников: проопиомеланокортина, проэнкефалина А и проэнкефалина В. В связи с этим существует и гетерогенность рецепторов.

Наличие опиатных рецепторов в головном и спинном мозгу позвоночных при отсутствии у большинства из видов контактов с природными опиатами послужило основанием для предположения о существовании в мозгу эндогенных лигандов опиатных рецепторов. И действительно, в 1975 г. из головного мозга млекопитающих были выделены 2 пептида, различающихся лишь аминокислотой в положении пять, получившие название *лейцин-энкефалин* и *метионин-энкефалин* [14]. В последующем были выделены еще 4 пептида, названных *β-эндорфины* (эндогенные морфиноподобные субстанции). Если -эндорфины локализируются главным образом в гипоталамусе, то энкефалины, кроме этих структур, обнаружены в желатинозной субстанции спинного мозга, околопроводниковом сером веществе, дорсомедиальном таламусе, амигдале и латеральной перегородке [2].

С помощью иммуногистохимического и радиоиммунного методов показано скопление энкефалин-иммунопо-

зитивных нейронов в аркуатном, вентромедиальном, паравентрикулярном и других ядрах гипоталамуса. Изучение свойств энкефалинов и эндорфинов [42, 54] и сравнение их со свойствами опиатов позволило отнести эти вещества к классу агонистов морфина. Действительно, эти олигопептиды отвечают ряду классических критериев, характерных для агонистов.

Во-первых, их действие подавляется налоксоном и введение в желудочки мозга вызывает более сильную анальгезию, чем системное введение [27, 33].

Во-вторых, многократное введение приводит к развитию толерантности и перекрестных эффектов с морфином.

Однако исследования относительной активности эндогенных опиоидов выявили и отчетливые различия между ними. Мет-энкефалин и в меньшей мере лей-энкефалин проявляют высокий аффинитет к рецепторам, который сопоставим с морфином; -эндорфин обладает более высоким сродством к опиатным рецепторам и оказывает сильный анальгетический эффект при введении в мозг или его желудочки. Анальгетический эффект -эндорфина более длителен, чем аналогичный эффект энкефалина и в 20 раз превосходит активность морфина [35].

К настоящему времени накоплен достаточно большой фактический материал о влиянии экзогенных опиатов (прежде всего морфина) и эндогенных опиоидных пептидов (-эндорфинов, энкефалинов и их аналогов) на функции внутренней секреции, а также об участии опиоидов в регуляции нейроэндокринной системы [47]. Многими авторами был предпринят ряд попыток исследовать взаимосвязь эндорфинов и адаптационных гормонов [30, 49].

В работе [25] было показано, что опиоидные пептиды участвуют в секреции гормонов гипофиза. На это указывают также экспериментальные данные о повышении концентрации АКТГ после введения налоксона [30, 33, 49], при введении -эндорфина у животных [46]. А так как эндорфины и АКТГ имеют общего предшественника, находясь в одних и тех же секреторных гранулах, то предполагают, что они могут высвобождаться совместно [30]. Установлено, что сам кортикотропин принимает участие в модуляции активности опиатных рецепторов, но стимуляция освобождения эндорфинов из гипофиза осуществляется и на гипофизарном уровне [30, 49]. АКТГ при взаимодействии с опиатными рецепторами мозга проявляет свойства парциального агониста-антагониста [4, 8], что и объясняет дуализм действия пептида. Свойство парциального агониста обуславливают его морфиноподобную активность, свойства парциального антагониста — антагонизм в отношении морфиновой анальгезии.

Продолжая рассмотрение вопроса о том, на каком уровне реализуется действие опиоидов на секрецию глюкокортикоидов, следует отметить возможность влияния опиоидов и опиатов непосредственно на надпочечники. Использование в экспериментах меченых аминокислот показало, что хромаффинные клетки надпочечников синтезируют мет-энкефалин, а в мозговом веществе надпочечников обнаружена совместная локализация моноаминов и энкефалинов [36]. Можно полагать, что опиоиды и опиаты могут взаимодействовать с мембранами клеток надпочечников, сенсibiliзируя их к стимулирующему действию АКТГ. Однако основное их влияние на адренокортикальную систему (секрецию кортикостероидов), по всей видимости, прямо или косвенно реализуется вследствие изменения секреции АКТГ. Существуют работы, прямо противоречащие одна другой, а именно: базальный стероидогенез не изменялся под непосредственным

влиянием морфиновых алкалоидов [10], в то же время, лей- и мет-энкефалины, а также их аналоги вызывали снижение циркулирующего в крови кортизола [21].

Существование функциональных связей между ГНС и опиоидами в физиологических условиях подтверждается наличием обратных связей: так как введение дексаметазона снижало количество иммунореактивного β -эндорфина и АКТГ в гипоталамусе, гипофизе и плазме крови [42, 54, 38], снижало количество эндорфина в гипоталамусе [11, 21], то можно предполагать, что АКТГ и эндорфин синтезируются в гипофизе и регулируются по принципу отрицательной обратной связи глюкокортикоидами.

В литературе недостаточно освещено влияние опиоидных пептидов на функциональную активность ГНС при травматических повреждениях. В то же время существует и функционирует единая опиоидно-нейроэндокринная система [21], регулирующая гормональный статус в организме, и поэтому изучение взаимосвязи опиоидных пептидов и функциональной активности ГНС при травматических повреждениях может открыть конкретные пути более естественной коррекции функции ГНС, обеспечивающей резистентность организма к травме. Гипотензивный эффект эндорфинов, направленный на снижение кровопотери при геморрагии, является характерным проявлением их защитной функции. Гипертензивные реакции, связанные с изменением обмена эндорфинов, являются отражением приспособительной реакции организма, направленной на избегание или борьбу с внешней угрозой. Острые прессорные реакции, вызванные различными стрессорами, активируют эндогенную опиоидную систему через вагусные афференты. При повторяющихся стрессогенных воздействиях изначально защитно-приспособительная функция повышения уровня эндорфинов в организме преобразуется в этиопатогенетический фактор развития расстройств кровообращения, которые могут протекать по гипер- или гипотоническому типу.

Таким образом, углубленное исследование опиоидной и нейроэндокринной систем мозга в механизмах развития экстремальных состояний имеет первостепенное значение как для раскрытия патогенеза посттравматических нарушений, так и для разработки способов их профилактики и лечения.

Как уже отмечалось выше, в формировании ответной реакции организма на тяжелую механическую травму важное значение имеет функциональное состояние опиоидной системы и ГНС [18, 23, 26, 51]. ГНС, с одной стороны, включается в защитно-компенсаторно-приспособительные реакции, ответственные за формирование и стимуляцию восстановительных и репаративных процессов, а с другой, патологические сдвиги в самой системе не позволяют достаточно проявить ее специфическую функцию защиты.

Большие дозы гидрокортизона и АКТГ показаны не при всех формах травматической болезни [52], поэтому наибольшую ценность для патогенетической терапии любых видов травматического шока представляет коррекция функционирования всех звеньев ГНС. В ответ на травму организм реагирует как целое, мобилизуя нейроэндокринный модуляторный аппарат, функция которого играет решающую роль в запуске, формировании и выраженности многообразных защитных реакций, направленных на обеспечение и поддержание состояния гомеостаза.

Исследования показали, что при этом имели место идентичные изменения в функционировании эндогенной

опиоидной (содержание лей-энкефалина) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (кортикотропинрилизинг фактор, АКТГ, кортикостероиды) систем. Максимальное напряжение их функции происходило в раннем постшоковом периоде, а в позднем (через 24 ч после нанесения повреждения) отмечалась их гипофункция, проявляемая снижением содержания лей-энкефалина, глюкокортикоидов.

В осуществлении регуляции функции ГНС важное значение имеют нейропептиды, в частности лей-энкефалины. Существует тесная связь между опиоидной системой и функционированием ГНС в физиологических условиях. Об этом свидетельствуют совместная локализация секретируемых структур в гипоталамусе, гипофизе и надпочечниках, наличие аналогичных предшественников синтеза гормонов ГНС и опиоидной системы и активация обеих систем при болевом воздействии [16, 26, 51]. Не исключается и вероятность взаимодействия нейротрансмиттеров и нейропептидов опиоидной природы в регуляции функции ГНС [47]. Экспериментальные работы указывают на способность опиоидных пептидов регулировать синтез и секрецию кортиколиберина [37], кортикотропина [30] и гормонов коры надпочечников [29] на физиологическом уровне гомеостаза.

Идентичность изменений системы опиоидов и ГНС в период первичных реакций на травму позволяет предположить активное участие опиоидов, в частности эндогенного лей-энкефалина, в развитии защитных реакций организма. Вероятен и тот факт, что именно на фоне минимума активности опиоидной системы резко страдает центральная регуляция функции ГНС в позднем посттравматическом периоде.

Нашими более ранними исследованиями показано, что дополнительное введение опиоидных пептидов (аналогов мет-энкефалина типа даларгина) в раннем декомпрессионном периоде травматического шока на фоне гиперфункции ГНС ограничивало выраженность стресс-реакций, снимало гиперфункцию системы. В позднем посттравматическом периоде усиление недостаточного опиоидного влияния за счет экзогенно введенных нейропептидов изменяло гиперфункциональное состояние ГНС. Такая полная реакция со стороны структуры и функции ГНС на изменение работы опиоидных рецепторов в период, когда организм должен находиться в терминальном состоянии, свидетельствует о тесной зависимости функции ГНС от регуляции ее активности опиоидной системой, о запуске опиоидами цепи реакций, которые предотвращают недостаточность функции ГНС.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о модулирующем эффекте опиоидной системы на функцию ГНС при травматическом шоке и о возможности ее регуляции при тяжелой травме этимизолом.

Выводы

1. Активация опиоидных и глюкокортикоидных механизмов регуляции способствует повышению резистентности организма у раненых с тяжелой механической травмой.
2. Этимизол в комплексной терапии раненых с тяжелой механической травмой повышает энергетические и биосинтетические процессы в организме, о чем свидетельствуют увеличение содержания кортизола, белковых фракций крови, β_1 - и β_2 -глобулинов и белков острой фазы преальбумина, церулоплазмينا и трансферрина.

3. Использование этимизола через опиоидные и глюкокортикоидные механизмы в комплексной терапии раненых с тяжелой механической травмой приводит к оптимизации психоэмоционального состояния пострадавших и повышает эффективность лечебных мероприятий.

Список литературы

- Белканиа Г.С., Воронцов В.И., Зданкевич И.И. Направленности гормональных сдвигов при острой стрессовой реакции у обезьян с различной реактивностью // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1984. — № 4. — С. 52—57.
- Бадиков В.И., Бурчуладзе Р.А., Габунил А.Е. и др. Эндогенные пептиды в организации соматовегетативных реакций при стимуляции гипоталамуса // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. — 1985. — Т. 71, № 7. — С. 840—847.
- Бородкин Ю.С. Антифеины. — Л., 1966. — 245 с.
- Брагин Е.О. Опиоидные и моноаминовые системы при экстремальных воздействиях // Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. — М., 1991. — Т. 47. — С. 5—18.
- Ельский В.Н. Механизмы функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при шоке // Общие и частные вопросы патогенеза шока: Сб. науч. тр. ЛНИИ СП им. И.И. Джанелидзе. — Л., 1981. — С. 60—62.
- Ельский В.Н., Крюк Ю.Я., Самсоненко Р.А. и др. Функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и ее корреляция при шоке // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1984. — № 6. — С. 63—83.
- Иванов Н., Наследов А. Интерактивная система многомерно-го анализа экспериментальных данных ISMEX. — Л.: ЛГУ, 1989.
- Каспаров С.А. Влияние опиатных пептидов на передачу нощептивного возбуждения в афферентных трактах спинного мозга // Фармакол. и токсикол. — 1983. — Т. 46, № 2. — С. 40—44.
- Клуша В.Е. Пептиды — регуляторы функции мозга. — Рига, 1984. — 181 с.
- Колесникова Г.С., Мордкович М.Р. Функциональное состояние коры надпочечников у людей в различные периоды ожоговой болезни // Пробл. эндокринологии. — 1981. — Т. 27, № 2. — С. 35—39.
- Крыжановский Г.Н., Лупенко В.К., Карганов М.Ю. Опиоидные пептиды в механизмах асимметрии ЦНС в норме и в условиях патологии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1986. — № 11. — С. 528—530.
- Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока. — Л.: Медицина, 1978. — 296 с.
- Лапина И.А., Хартман Г., Фекете М., Лишпак К. Действие этимизола на поведенческие реакции, содержание серотонина в мозге и кортикостероидов в плазме крови // Журн. высш. нервн. деят. — 1979. — Т. 29. — Вып. 6. — С. 1157—1161.
- Лысый Л.Т. Особенности метаболизма мозга крыс в раннем периоде шока // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1984. — № 3. — С. 16—20.
- Макаренко Т.П., Кузьмин И.В. О роли вазоактивных гормонов в патогенезе шока // Хирургия. — 1971. — № 10. — С. 123—129.
- Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. — Л., 1983. — 232 с.
- Пигаревский В.Е., Мазинг Ю.А. Лизосомально-катионный тест: Методич. письмо. — Л., 1987. — 13 с.
- Новиков В.С., Смирнов В.С. Иммунофизиология экстремальных состояний. — СПб.: Наука, 1995. — 172 с.
- Новиков В.С., Яковлев Г.М., Смирнов В.С. и др. Биорегуляция в медицине катастроф. — СПб.: Наука, 1992. — 47 с.
- Селье Г. Концепция стресса, как мы ее представляем в 1976 году // Новое о гормонах и механизме их действия. — 1977. — С. 27—51.
- Сергеева Л.А. Роль опиоидных пептидов в регуляции функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при травматическом шоке: Автореф. дисс. на соискание уч. степени к.м.н. — Л., 1989. — 22 с.
- Соколова Н.А., Ашмарин И.П. Опиоиды и сердце // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1992. — Вып. 4. — С. 78—82.
- Тарабрина Н.В., Лазебная Е.О. Синдром посттравматических стрессовых нарушений: современное состояние и проблемы // Психол. журн. — 1992. — Т. 13, № 2. — С. 14—29.
- Филимоненко Ю.И. Цветовой тест Люшера. Модификация «Попарные сравнения»: Методич. руководство. — СПб., 1993. — 48 с.
- Хомасуридзе А.Г., Терсамил Т.В. Опиоидные пептиды и гонадотропная функция гипофиза (к применению в клинической практике) // Акушер. и гинекол. — 1986. — № 7. — С. 5—8.
- Цыган В.Н. Нейрофизиологические механизмы компенсации при травмах в экстремальных условиях военно-профессиональной деятельности: Автореф. дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — СПб., 1995. — 40 с.
- Чазов Е.И., Бехтерева Н.П. Система мозговых и внемозговых пептидов // Вестн. АН СССР. — 1986. — № 4. — С. 14—21.
- Шабанов П.Д., Бородкин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция. — Л.: Наука, 1989. — 127 с.
- Alexis M.N. Glucocorticoids: new insights into their molecular mechanisms // Trends Pharmacol. Sci. — 1987. — Vol. 8, № 1. — P. 10—11.
- Amir S. Effects of ACHTH on pain responsiveness in nuse interaction with morphine // Neuropharmacology. — 1981. — Vol. 20, № 10. — P. 959—962.
- Anson J.F., Hinson W.Y., Pipkin J.L., Kwarta R.F., Hansen D.K., Young J.F., Burns E.R., Casciano D.A. Retinoic acid induction of stress proteins in fetal mouse limb bud // Dev. Biol. — 1987. — Vol. 121, № 2. — P. 542—547.
- Anson J.F., Laborde J.B., Piokin J.L. et al. Forget tissue specificity of retinoic acid-induced stress proteins and malformation in mice // Teratology. — 1991. — Vol. 44. — P. 19—28.
- Bauman J., Volavka J., Pevnick J. et al. Shortterm hormonal effects of naloxone in man // Psychoneuroendocrinology. — 1980. — Vol. 5, № 3. — P. 225—234.
- Benkert O., Matusoek N. Influence of hydrocortisone and glucagon on liver tyrosine transaminase and on brain tyrosine, norepinephrine and serotonin // Nature. — 1970. — Vol. 228. — P. 73—75.
- Bienert M., Ochme P., Morgenstern E. Endogene peptide und analgesine // Die Pharmazie. — 1979. — Vol. 34, № 10. — P. 634—637.
- Brown M.R., Fisher L.A. Glucocorticoid suppression of the sympathetic nervous system and adrenal medulla // Life Sci. — 1986. — Vol. 39, № 11. — P. 1003—1012.
- Buckingham J.C. Hypothalamo-pituitary responses to trauma // Brit. Med. Bull. — 1985. — Vol. 41, № 3. — P. 203—211.
- Cameron V., Espiner E.A., Nicholls M.G. et al. Stress hormones in blood and cerebrospinal fluid of conscious sheep: Effect of hemorrhage // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116, № 4. — P. 1460—1465.
- Finnell R.H., Mohl V.K., Chernoff G.F., Bennett G.D. The role of heat shock protein synthesis in conferring susceptibility to teratogen-induced exencephaly // Teratology. — 1988. — Vol. 37. — P. 458.
- Hansen D.K., Anson J.F., Hinson W.G., Pipkin J.I. Phenytol-induced stress protein synthesis in mouse embryonic tissue // Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1988.
- Le Bars D., Dickenson A.H., Besson J.M. Opiate analgesia and descending control systems // Adv. Pain Res. Ther. — 1983. — Vol. 5. — P. 341—372.
- Martin J. Neuroendocrine regulation of immune response // Neuroimmunology / Ed. by P.Beham, F.Spreafico. — 1984. — Vol. 12. — P. 433—444.
- Mirkes P.E., Ito A., Horigome K. et al. Developmental regulation of heat shock protein synthesis and HSP 70 RNA accumulation during postimplantation rat embryogenesis // Teratology. — 1991. — Vol. 44. — P. 77—89.
- Mirkes P.E., Doggett B., Cornel L. Induction of a heat shock response (HSP 72) in rat embryos exposed to selected chemical teratogens // Teratology. — 1994. — Vol. 49. — P. 135—142.

45. Pollack C.V.J., Pender E.S. Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome // Ann. Emerg. Med. — 1991. — Vol. 20, № 12. — P. 1366—1370.
46. Puppo F., Corsini G., Magnini P. et al. Influence of betaendorphin on phytohaemagglutinin-induced lymphocyte proliferation and on the expression of mononuclear cell surface antigens in vitro // Immunopharmacology. — 1985. — Vol. 10, № 2. — P. 119—125.
47. Olson G.A., Olson B.R., Kastin A.I. Endogenous opiates// Peptides. — 1989. — Vol. 10, № 6. — P. 1253—1280.
48. Shoemaker W.C., Wo Ch.C.J., Bishop M.H. et al., Physiology and therapy of traumatic shock // Intern. Rev. Armed Forces Med. Serv. — 1994. — Vol. 17. — P. 310—324.
49. Smith E.M., Morrill A.C., Meyer W.J. et al. Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACHTH and endorphins // Nature. — 1986. — Vol. 321, № 6073. — P. 881—882.
50. Webster W.S., Yerman M.A., Edwards M.S. The induction of microphthalmia, encephalocoeles and other head defects following hyperthermia during gastrulation process in the rat // Teratology. — 1985. — Vol. 31. — P. 73—82.
51. Yehuda R., Giller E.L., Southwick S.M. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder // Biol. Psychiatry. — 1991. — Vol. 30. — № 10. — P. 1031—1048.
52. Yehuda R., Southwick S.M., Giller E.L. Jr. Exposure to atrocities and severity of chronic posttraumatic stress disorder in Vietnam combat veterans // Amer. J. Psychiatry. — 1992. — Vol. 149, № 3. — P. 333—336.
53. Yerman J. The embryonic stress hypothesis of teratogenesis // Amer. J. Med. — 1984. — Vol. 76. — P. 293—301.
54. Zapata-Sirvent R.L., Hansbrough J.F., Bartle E.J. Prevention of posttraumatic alterations in lymphocyte subpopulations in mice by immunomodulating drugs // Arch. Surg. — 1986. — Vol. 121, № 1. P. 116—121.

OPIOID AND GLUCOCORTICOID REGULATORY MECHANISMS IN TRAUMATIC SHOCK

TSYGAN V.N.	Dr.med.sci., professor, Russian Military Medical Academy, St.Petersburg
GANAPOLSKY V.P.	postgraduate researcher, Russian Military Medical Academy, St.Petersburg
SHABANOV P.D.	Dr.med.sci., professor, Russian Military Medical Academy, St.Petersburg

The purpose of the paper was to investigate the efficacy of aethymizol treatment in posttraumatic functional disorders after extreme actions. 77 patients with severe mechanic trauma were analyzed clinically and psychophysiologically. Aethymizol prevented excessive and decreased activity of both opioid and pituitary-adrenal systems, modulated adrenocorticotrophic function of hypophysis, stimulated energetical and biosynthesical processes, optimized psychoemotional state of injured patients. The activation of opioid and glucocorticoid mechanisms was shown to increase the resistance of injured patients with severe degree of trauma. Aethymizol optimizes curative actions of complex therapy in injured patients.