

II. ВОПРОСЫ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ

С.С. Целуйко, Т.В. Заболотских, С.А. Дудариков,
Н.П. Красавина, Л.С. Корнеева

ДЕЙСТВИЕ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ. КРИОПРОТЕКТОРЫ И СРЕДСТВА ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ТКАНЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.15

УДК: 504.75.05, 574.24

Температура является важнейшим фактором окружающей среды, воздействующей на человека и животных. Действие низких температур на биологические объекты зависит от степени филогенетической зрелости организма и реализуется посредством различных механизмов в условиях *in vitro* и *in vivo*. В сообщении обсуждаются вопросы механизмов холодового и ишемического повреждения биологических объектов, рассматриваются механизмы повреждения тканей и органов после отогревания и препараты криозащиты биологических объектов. Особое внимание уделено препаратам с антиоксидантными свойствами для фармакологической защиты тканей от холодовой ишемии.

Ключевые слова: механизмы действия холода на организм, препараты, предупреждающие криоповреждения биологических объектов.

Temperature is the most important environmental factor affecting humans and animals. The effect of low temperatures on biological objects depends on the degree of phylogenetic maturity of the organism and is realized through various mechanisms including *in vitro* and *in vivo* conditions. The report discusses the mechanisms of cold and ischemic damage to biological objects, examines the mechanisms of damage to tissues and organs after heating and cryoprotection products of biological objects. Particular attention is paid to preparations of pharmacological protection of tissues with antioxidant properties from cold ischemia.

Keywords: cold action on the body, preparations preventing cryo-damage of biological objects.

1.1. Механизмы криоповреждения биологических объектов

При воздействии низкой температуры окружающей среды на биологические объекты, в том числе и организм, в целом имеют место, как правило, два основных механизма повреждающего действия холода [1, 22, 25, 28-30]. Первый, наиболее очевидный механизм, это прямое криоповреждение. Холодовое воздействие имеет решающее значение тогда, когда низкая температура приводит к отморожению или используется для консервации клеток, клеточных взвесей и тканей.

Повреждение биологических объектов развивается как во время охлаждения, так и во время отогревания. Еще до превращения воды в твердую фазу резко замедляется скорость обменных процессов, в клетках происходят глубокие сдвиги в активности ферментов. При развитии криоповреждений большое значение имеет образование льда, которое происходит по-разному в зависимости от скорости замерзания [12]. В случае медленного охлаждения кристаллизация воды вначале происходит во внеклеточных жидкостях,

поскольку они имеют более высокую точку замерзания, чем протоплазма и ядро. Этот процесс приводит к увеличению концентрации солей и других веществ во внеклеточном пространстве и нарушению осмотического равновесия. Начинается выход воды из клеток, массы льда вне клеток постепенно растут, а клетки, теряя воду, подвергаются обезвоживанию и осмотическому сжатию. Этот процесс до известного предела способствует сохранению жизни клеток, так как потеря ими воды, в свою очередь, увеличивает концентрацию солей и коллоидов в протоплазме, препятствуя её замерзанию.

Однако продолжение процесса ведёт к «осмотическому шоку», нарушая проницаемость мембран. После достижения температуры тканей $-21,2^{\circ}\text{C}$ начинают кристаллизоваться соли, разрываются мембраны и наступает смерть клеток.

В условиях быстрого охлаждения процессы обезвоживания не успевают развиться, мелкие кристаллы образуются и внутри, и вне клеток. Микроскопическое исследование при этом выявляет минимальные изменения, однако протоплазма клеточных элементов уже находится в состоянии тяжёлой дезорганизации, ведущей к гибели клеток, главным образом за счёт повреждения мембранных структур.

Таким образом, обобщая факторы, вызывающие повреждение клеток при прямом действии холода (замораживании), можно выделить следующие из них:

1) сжатие клеток внеклеточным льдом;

2) повышение концентрации вне- и внутриклеточных электролитов;

3) нарушение проницаемости мембран в результате изменения клеточных липопротеидов (фазовый переход и разделение липидов и белков в плоскости мембраны);

4) разрывы мембран вследствие быстрой потери воды;

5) патологические смещения pH;

6) механические разрывы мембранных структур внутриклеточным льдом;

7) термальный шок при отогревании.

Второй, наиболее вероятный механизм действия низкой температуры на организм в целом – лишь при температуре окружающей среды ниже -30°C на открытых участках тела могут возникать отморожения, обусловленные повреждающим действием холода непосредственно на ткани [18]. В большинстве случаев отморожения развиваются тогда, когда уровень местной гипотермии тканей явно недостаточен, чтобы сразу вызвать их гибель. Она наступает в результате нарушения обменных процессов, развивающихся на фоне прогрессирующих расстройств кровообращения.

Говоря о механизмах расстройства периферического кровотока при отморожениях, ряд авторов [18, 26] пусковым моментом считает стойкий и длительный спазм периферических сосудов, возникающий под влиянием возбуждающего действия симпатической нервной системы, активирующей-

ФГБОУ ВО Амурская ГМА: **ЦЕЛУЙКО Сергей Семёнович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, agma.agma@yandex.ru, **ЗАБОЛОТСКИХ Татьяна Владимировна** – ректор, **КРАСАВИНА Надежда Павловна** – д.м.н., проф., **КОРНЕЕВА Лариса Сергеевна** – к.м.н.; **ДУДАРИКОВ Сергей Александрович** – к.м.н., директор микрохирургического Центра Амурской областной детской клинической больницы, врач травматолог-ортопед.

ся при холодовом стрессе. При температуре от +12 до +8°C прекращается диссоциация оксигемоглобина и кровь не отдаёт тканям кислород. Дальнейшее снижение температуры приводит к полному нарушению кровообращения. Эритроциты склеиваются в «монетные столбики» и закупоривают капилляры, наступает прогрессирующая окклюзия микроциркуляторной системы [6,7]. В данном случае играет свою роль и то, что холод является специфическим активатором внутреннего механизма гемокоагуляции, что ведёт к интенсивному внутрисосудистому тромбообразованию [18].

Таким образом, местную холодовую травму следует рассматривать как острую ишемию (полную или неполную) с последующим развитием ранних и поздних постишемических расстройств [11].

1.2 Механизмы ишемического повреждения биологических объектов

В норме клетки функционирующих органов получают энергию путём окисления субстратов, приносимых кровью (глюкозы, жирных и аминокислот, а также кетонов). В случае клеток печени и мышечных клеток энергия может быть также получена путём расщепления эндогенного гликогена. В пределах клеток энергия запасается в виде циклических фосфатов: АТФ, креатин-фосфата и других нуклеотидов. Постоянство состава клеточной среды поддерживается благодаря многочисленным химическим реакциям, катализируемым ферментами, согласованность которых обеспечивается гуморальными механизмами регуляции.

Ишемия приводит к прекращению или значительному ограничению притока в клетку питательных веществ и кислорода. Метаболизм становится анаэробным; гликолиз не способен поддержать в клетке нормальный уровень высокоэнергетических фосфатов. Распад АТФ обуславливает увеличение клеточных уровней аденозина, инозина и гипоксантина. Истощение клеточных энергетических запасов инактивирует K–Na–зависимую АТФ-фермент, питающий мембранный K–Na–насос. Натрий и хлориды, свободно гидратируемые ионы, в норме активно исключаются из клетки, начинают проникать через мембрану по градиенту концентрации. Поскольку осмотическая сила негидратируемых клеточных белков и анионов более не сбалансирована вытеснением натрия, вода проникает в клетку, все более и

более увеличивая её. Митохондриальное окисление невозможно, и кальций проникает в цитозоль и митохондрии. Экспериментальное воспроизведение перегрузки цитозоля ионами кальция показало, что повреждение биомембран, развивающееся в данном случае, сопровождается разобщением процессов окисления и фосфорилирования, однако проникновение кальция в клетку не является единственным механизмом влияния холодовой ишемии на функции митохондрий [32].

Анаэробный метаболизм временно использует запасы глюкозы для производства АТФ, но при этом также образуется молочная кислота, что приводит к прогрессирующему внутриклеточному ацидозу, а в последующем к активации лизосомальных ферментов и гибели клетки.

Большинство клеток и органов способны противостоять острой ишемической гипоксии в течение 30–60 мин без необратимых повреждений [10,11], однако чувствительность различных тканей к ишемии неодинакова.

Эндотелиальные клетки сосудов более чувствительны к гипоксии, а нарушения микроциркуляции, возникающие в результате повреждения данных клеток, ведут к усугублению ишемических расстройств. В норме форменные элементы крови, благодаря имеющейся у них возможности к деформации, свободно проходят через капилляры, размер которых может быть меньше диаметра эритроцитов и особенно лейкоцитов, и транкапиллярный обмен осуществляется нормально. Это происходит благодаря функционированию системы ауторегуляции микроциркуляции, предусматривающей в том числе нормальную функцию эндотелия, в частности продукцию им простациклина и окиси азота (NO). NO непрерывно синтезируется из L–аргинина при участии фермента NO–синтазы. Основной мишенью для NO являются гладкомышечные клетки артерий и артериол: стимулируя гуанилатциклазу NO повышает в клетках концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к расслаблению сократительных элементов и вазодилатации. Подобно простациклину, NO подавляет адгезию и агрегацию тромбоцитов. В физиологических условиях эндотелий осуществляет активный транспорт метаболитов между кровью и периваскулярными тканями. В нем синтезируются и разрушаются метаболиты, которые регулируют взаимодействие компонентов крови со стенкой сосуда [24].

С падением тканевой температуры снижается способность эритроцитов к деформации и возрастает их агрегационная способность [41]).

В условиях ишемии нарушается регулирующая функция ряда вазоактивных субстанций, в первую очередь простагландинов, которые в нормальных условиях обладают антиагрегационным действием и стимулируют функцию лейкоцитов и эндотелия. В результате начинает активироваться система защиты микроциркуляции, которая предназначена для обеспечения адекватного взаимодействия тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелия. Активация клеток крови в условиях ишемии сопровождается выделением из них ряда вазоактивных субстанций (цитокинов), состоящих из мелких полипептидов. Лейкоциты выделяют следующие цитокины: фактор некроза опухолей (TNF), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15), фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), протеолитические ферменты, кислородные радикалы. Тромбоциты выделяют серотонин, тромбоксан A₂, ингибитор активатора плазминогена, ФАТ. Перечисленные продукты цитокиновой деятельности в свою очередь активируют гранулоциты, тромбоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и др.

Повреждённый эндотелий высвобождает фактор Виллебранда и ингибиторы активатора плазминогена. В эндотелии, так же как в тромбоцитах и лейкоцитах, образуются рецепторы адгезии. Нейтрофилы, индуцированные IL-1 и TNF, секретируют лизосомальные протеазы – эластазу, коллагеназу, токсичные метаболиты кислорода, которые повреждают микроциркуляторное русло, вызывая повышение сосудистой проницаемости, геморрагию и микротромбоз. Действие гидролаз реализуется в развитии некроза эндотелия, разрушении базальной мембраны, облегчении эмиграции гранулоцитов. Наряду с интерлейкинами важную роль в патогенезе тканевого повреждения играет упомянутый выше ФАТ, выделяемый различными клетками организма. Источниками его происхождения являются фосфолипиды клеточных мембран. Гиперпродукция ФАТ влияет главным образом на развитие микроциркуляторных расстройств в связи с активацией и гиперагрегацией тромбоцитов [24].

Перечисленные процессы сопровождаются местной гипоксией и метаболическим ацидозом, развитием эндотелиального и тканевого отёка, образованием тромбоцитарных и лей-

коцитарных «пробок» в микрососудах, приводящих к капиллярной обструкции и посткапиллярной адгезии клеток крови [20], что и приводит к усилению ишемических расстройств.

Принципиальным отличием холодовой ишемии от ишемии кардиоваскулярного генеза является то, что процессы клеточной дегенерации в первом случае замедлены благодаря охлаждению, однако не прекращаются совсем, поэтому ишемические расстройства при отморожениях конечностей обратимы лишь до некоторой степени [10,11]. Простое охлаждение от +37°C до 0°C увеличивает толерантность большинства органов к ишемии с 1 – 2 до 12 ч [20].

Опыт холодовой консервации печени указывает на то, что степень повреждения клеточных мембран органа достоверно возрастает с увеличением продолжительности периода холодовой ишемии [18]. Сходные данные получены при изучении влияния длительности холодовой ишемии на сохранность клеток эндотелия артериальных сосудов [35]. Данное обстоятельство, по мнению авторов, является предпосылкой для возникновения постишемических расстройств после согревания.

1.3. Механизмы повреждения тканей и органов после отогревания

Не менее, если не более разрушительные процессы развиваются и после восстановления тканевой температуры. На клеточном уровне в период холодовой ишемии накапливаются токсические конечные продукты анаэробного метаболизма; после восстановления адекватного кровотока они поступают в кровь, обуславливая развитие реперфузионного синдрома.

Свободные радикалы, накапливающиеся в клетках в виде кислородных синглетов до токсических концентраций, приводят к вторичному повреждению клеточных мембранных структур. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран является одним из типов нормального метаболического процесса и протекает непрерывно с низкой эффективностью во всех тканях организма. Ферментные системы (дисмутаза, каталаза, глутатионовая система), которые в обычных условиях инактивируют образующиеся свободные радикалы, оказываются в большинстве своём повреждёнными низкой температурой; эндогенные клеточные антиоксиданты (неферментативная часть антиокислительной системы), включая витамин Е, аскорбиновую кис-

лоту, соли селена, быстро истощаются в период холодовой ишемии [12].

Повреждение свободными радикалами биомембран, в первую очередь стенок эндотелия сосудов, ведёт к усилению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, тромбообразованию с началом восстановления кровотока, повышению проницаемости сосудистой стенки, сопровождающемуся сгущением крови. Таким образом, восстановление тканевой температуры после краткого периода возобновления кровотока ведёт к прогрессированию ишемии с той только разницей, что в данном случае процессы клеточного аутолиза ничем более не сдерживаются. Клеточные элементы гибнут, в окружающих очаг некроза тканях начинается воспалительный процесс [23].

1.4. Механизмы криозащиты биологических объектов

Для защиты клеток от прямого повреждающего действия холода (обычно в целях их консервации) используют различные жидкие среды и химические соединения – криопротекторы. Основопологающим в этом плане стало исследование Polge C. et al. [38,39], показавшее, что при глубоком охлаждении сперматозоиды можно защищать от повреждения с помощью глицерина, который фактически стал первым известным криопротектором.

Помимо упомянутого глицерина к числу традиционных криопротекторов относятся такие широко известные вещества, как диметилсульфоксид (ДМСО, димексид), поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль с различной молекулярной массой.

Часть из этих криопротекторов (глицерин, ДМСО, полиэтиленгликоль) хорошо проникают в клетки в процессе их замораживания, чем уравнивают осмотический градиент при отогревании и модифицируют кристаллы льда таким образом, что они становятся рыхлыми и не наносят больших разрушений клетке.

Опыт использования полиэтиленгликоля с молекулярной массой 20 тыс. Да (Дальтон) (ПЭГ-20) в консервации органов, взятых для трансплантации, показывает, что он снижает степень воспалительного ответа у донора после произведённой трансплантации [34]. Авторы полагают, что данный эффект объясняется способностью ПЭГ – 20 уменьшать степень ишемического и реперфузионного повреждения тканей. Недостатком данной группы соединений является то, что для эффективной криозащиты биологических

объектов необходимо использовать растворы достаточно высокой концентрации (например 5%-ный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) в растворе Рингера), что обуславливает их цитотоксический эффект. Димексид также способен усиливать активность и токсичность большинства лекарственных препаратов [2].

Другая группа криопротекторов (поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, декстран, оксиэтилированный крахмал) в клетку проникает мало. Эти вещества фиксируются главным образом на внешней мембране клеток, стабилизируя её как в процессе замораживания, так и отогревания. Эти вещества малотоксичны, однако их эффективность с точки зрения криозащиты все-таки ниже, чем у проникающих в клетку [12].

На основе простых криопротекторов создаются сложные консервирующие растворы. Главное требование к раствору, предназначенному для холодовой консервации, – включение в его состав соединений, обладающих осмотической активностью, что позволяет осуществлять эффективную профилактику клеточного отёка. К таким веществам относятся большие анионы типа лактата (молекулярная масса 358 Da), а также неэлектролиты, к примеру полисахариды (молекулярная масса 505 Da) или цитратные хелаты магния (молекулярная масса 1000 Da). Глюкоза (молекулярная масса 180 Da) для этих целей непригодна, поскольку способна медленно проникать в клетки, стимулируя производство молочной кислоты и катионов водорода путём анаэробного гликолиза. Поэтому глюкоза в сложных консервирующих растворах должна быть заменена сахарозой.

Другое важное требование к сложному консервирующему раствору – эффективный буфер (фосфатный или цитратный) для купирования клеточного ацидоза. Важность двух вышеупомянутых механизмов криопротекции может быть проиллюстрирована тем фактом, что 2-компонентный раствор, состоящий только из сахарозы и фосфатного буфера, успешно применяется для холодовой консервации почки и сравним по эффективности с гораздо более сложным «раствором Университета Висконсин» [40].

Электролитный состав сложных консервирующих растворов может быть довольно переменным. Свободно проникающий через мембрану хлорид-анион обычно заменяют лактатом, глюконатом или хелатным цитратным

комплексом. Консервирующие растворы обычно имеют высокую концентрацию калия (130 ммоль/л) и низкую концентрацию натрия (30 ммоль/л). Поскольку такая высокая концентрация калия способна вызывать брадикардию, растворы подобного состава нельзя использовать для ранней системной внутривенной инфузии. Высокая концентрация калия в растворах также оказывает вазоспастический эффект, что существенно снижает устойчивость тканей к холодовой ишемии. В связи с вышеизложенным, наиболее эффективными в практическом отношении являются консервирующие растворы с соотношением Na/K как 130/30 ммоль/л, при условии присутствия в них буферных систем, осмоактивных веществ и низкой концентрации хлоридов.

В состав многих консервирующих растворов входят ионы магния, поскольку они участвуют в формировании хелатов с цитратом, делая клеточную мембрану непроницаемой для последнего. Напротив, содержание кальция в большинстве растворов очень низкое, либо этот ион исключён совсем, поскольку повреждение клетки в процессе холодовой ишемии связано с проникновением внутрь её кальция.

Среди сложных растворов, используемых для холодовой консервации органов и тканей, наиболее известен раствор, разработанный Southard et al. (41) в результате анализа множества факторов, влияющих на эффективность консервации. Этот раствор получил название «раствор Университета Висконсин» (UW-solution). Он содержит осмоактивные вещества (D-лактат, раффинозу), фосфатный буфер, ингибиторы свободнорадикального окисления, комплексоны (глутатион, аллопуринол), предшественники энергетических метаболитов (аденозин), вазоактивные агенты, гормоны (стероиды, инсулин), а также коллоид (гидроксиэтил, крахмал). Данный раствор доказал свою клиническую эффективность в хранении целых органов, используемых в трансплантации [32,41], поскольку кроме криопротекторов включает в себя фармакологические препараты, предохраняющие ткани консервируемого органа от холодовой ишемии, о чем будет сказано ниже.

Перспективы улучшения условий холодового хранения биологических объектов связаны с введением в состав сложных консервирующих растворов таких средств противоишемической защиты тканей, как блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, трифлуоперазин), а также устойчивых аналогов простаглицлина.

1.5 Механизмы фармакологической защиты тканей от холодовой ишемии

Исследования последних десятилетий в области молекулярной биологии показали, что патологические процессы при острой ишемии холодового и кардиоваскулярного генеза развиваются по одним и тем же закономерностям. Установлено, что при этих состояниях имеет место активация свободнорадикального и перекисного окисления липидов, медиаторов воспаления, молекул адгезии и др., которые принимают активное участие в повреждении клеточных и субклеточных структур с развитием микротромбоза на уровне микроциркуляторного русла [22, 25, 28-30].

В связи с этим целесообразным представляется выделение особой группы фармакологических препаратов, используемых для защиты тканей от холодовой ишемии. Поскольку изменения, развивающиеся в тканях под действием холодовой ишемии, являются основой для развития постшемических расстройств, эти же препараты можно рассматривать и как средства профилактики реперфузионного синдрома, возникающего после восстановления тканевой температуры и адекватного кровотока.

Холод является специфическим активатором начальных механизмов гемокоагуляции [36]. Однако использование антикоагулянтов для профилактики и лечения артериальных тромбозов оказывается неэффективным (в отличие от венозных тромбозов). Это обусловлено тем, что существует большая разница в механизмах образования тромбов в артериях и венах, что в значительной степени связано с различной скоростью кровотока, определяющего структурные особенности и состав тромбов. Артериальный тромб состоит в основном из тромбоцитов с малым количеством фибриногена, поскольку значительная часть прокоагулянтного материала удаляется из тромботического очага быстрым током крови ещё до того, как произошла активация коагуляционного механизма. В венозном тромбе аккумулируется прежде всего фибрин, тромбоциты же задерживаются в местах турбулентного тока крови, в области клапанов [24]. Поэтому наиболее эффективными для профилактики артериального тромбоза, развивающегося при холодовой ишемии, являются ингибиторы функции тромбоцитов, к которым относятся [4]:

1) ингибиторы циклооксигеназы (не-

стероидные противовоспалительные средства, ацетилсалициловая кислота);

2) ингибиторы фосфодиэстеразы и аденилатциклазы (дипиридамо, тиклопидин, пентоксифиллин);

3) селективные ингибиторы тромбоксансинтетазы (производные имидазола);

4) стимуляторы синтеза простаглицлина (производные пиразолина, пентоксифиллин, дериваты кумарина и никотиновой кислоты);

5) антагонисты ионов кальция;

6) простагоиды;

7) ингибиторы высвобождения тромбоцитарных компонентов (сулоктидил, пирасетам).

Таким образом, основной мишенью действия тромбоцитарных антиагрегантов являются циклооксигеназа, тромбоксан и простаглицлинсинтетазы тромбоцитов и сосудистой стенки.

Среди перечисленных препаратов наиболее популярной и доступной является ацетилсалициловая кислота. Под её влиянием происходит, с одной стороны, блокада циклооксигеназы тромбоцитов, ведущая к торможению их агрегации, с другой – снижение синтеза простаглицлина сосудистой стенки, мощного антиагрегационного и антитромботического фактора. Степень угнетения синтеза простаглицлина зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты: малые дозы (3,5 мг/кг) угнетают тромбоцитарную циклооксигеназу и агрегацию тромбоцитов при незначительном торможении синтеза простаглицлина, с увеличением дозы (5-10 мг/кг) антиагрегационный эффект препарата повышается незначительно, но происходит полная потеря антиагрегивных свойств эндотелия сосудов [3].

Для профилактики артериального и венозного тромбоза применяют средства, не столь выражено влияющие на синтез простаглицлина, в частности тиклопидин или тиклид, являющийся наиболее эффективным антиагрегационным агентом [5]. Препарат ингибирует АДФ-индуцированную тромбоцитарную агрегацию и агрегацию, вызванную коллагеном, снижает адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке, нормализует эритроцитарную деформируемость. Применяют препарат в дозе 250 мг 2 раза в сут. Однако выраженный антитромбоцитарный эффект наступает с 10-х сут лечения в отличие от ацетилсалициловой кислоты, достоверно снижающей активность тромбоцитов с первых же дней приёма. Поэтому тиклид можно использовать лишь как средство профилактики ише-

мических повреждений при предполагаемом холодовом воздействии.

Как было отмечено, тромбоцитарными антиагрегантами являются многие лекарственные средства различного механизма действия, некоторые из них обладают более многопрофильным действием и будут описаны ниже.

С целью профилактики и лечения постишемических расстройств, в частности тромбообразования, больным показано применение антикоагулянтов, наиболее распространённым из которых является гепарин. В частности, у больных с отморожениями конечностей гепарин вводят в дозе до 60000-80000 ЕД в сут в течение 7 – 10 дней [7,8].

В последние годы в онтологической практике стали активно применять низко-молекулярные гепарины (фраксипарин), обладающие выраженной антитромботической активностью и оказывающие быстрое и продолжительное действие.

Наиболее эффективными с точки зрения противоишемической защиты тканей оказываются так называемые вазоактивные препараты комплексного действия. Среди препаратов данной группы часто используют пентоксифиллин (трентал), который помимо выраженного влияния на тромбоцитарный гемостаз, способствует снижению агрегации тромбоцитов и повышению их пластических свойств, увеличивает содержание в тканях ц-АМФ, а также обладает простациклинстимулирующим действием [19]. Он ингибирует противовоспалительный эффект различных цитокинов (IL – 1 и TNF), а также их супероксидную продукцию [24]. Пентоксифиллин наиболее эффективен при применении в дозе 1200 мг в сутки.

Наиболее «старым» вазоактивным препаратом является никотиновая кислота и её дериваты. Она играет существенную роль в жизнедеятельности организма, участвуя в окислительно-восстановительных процессах, улучшает углеводный обмен. Никотиновую кислоту используют в составе внутривенных инфузатов для профилактики и лечения расстройств микроциркуляции в виде 1%-ного раствора [21].

Достаточно давно как вазоактивное средство комплексного действия для профилактики и лечения ишемических нарушений используют курантил, который снижает агрегацию тромбоцитов в связи с его способностью блокировать фосфодиэстеразу [24,37]. Он обладает также выраженным сосудорасширяющим действием, хотя снижения

системного артериального давления при его приёме, как правило, не происходит. Возможно применение препарата в больших дозах (75 – 150 мг 3 раза в сут), но только в случае приёма внутрь, поскольку при внутривенном введении развивается синдром «межкоронарного обкрадывания».

Из нестероидных противовоспалительных препаратов, которые, как уже отмечалось выше, обладают антиагрегационными свойствами, в лечении холодовой ишемии и постишемических нарушений нашла применение мефенамовая кислота. Препарат является производным антралиновой кислоты, имеющей элементы структурного сходства с салициловой кислотой и её производными. По механизму действия мефенамовая кислота близка к другим нестероидным противовоспалительным препаратам, по способности угнетать синтез простагландинов занимает промежуточное место между бутадионом и индометацином. Противовоспалительный эффект связан: с нормализующим влиянием на повышенную проницаемость капилляров и улучшением процессов микроциркуляции; уменьшением активности ферментов, участвующих в синтезе «медиаторов воспаления» (гистамина, брадикинина, серотонина и др.); снижением образования АТФ и уменьшением энергетического обеспечения биохимических процессов; наличием фибринолитической активности. С целью профилактики и лечения отморожений мефенамовую кислоту применяют внутрь в дозировке 50 мг/кг [1].

Антагонисты ионов кальция (верапамил, дилтиазем, коринфар) снижают общее периферическое сопротивление, блокируя патологически возрастающий при ишемии трансмембранный ток ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Блокаторы кальциевых каналов также повышают перфузию миокарда и улучшают его сократительную функцию [26]. Данные препараты способны предупреждать развитие отдаленных постишемических расстройств, тормозя пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов.

Учитывая особенности патогенеза холодовой ишемии, важное значение в лечении её последствий играют препараты, обладающие антиоксидантной активностью. К числу антиоксидантов, нашедших широкое применение в медицинской практике в нашей стране, относится эмоксипин – водорастворимое соединение из класса 3-оксипиридинов. Участие в разнообразных

молекулярных реакциях и влияние на ряд ферментных систем организма обуславливают широкий спектр фармакологической активности эмоксипина [13,14]. Как антиоксидант, эмоксипин тормозит образование гидроперекисей фосфолипидов – предшественников простагландинов и лейкотриенов. Последние же могут обусловить гемодинамические нарушения, развивающиеся при холодовой травме, и кроме того, инициируемая лейкотриенами воспалительная реакция является одной из причин расстройств микроциркуляции в реактивном периоде острой холодовой травмы [40].

Не связано с антиоксидантными свойствами эмоксипина его влияние на систему свёртывания крови. В дозе 20 мг/кг препарат вызывает увеличение времени свёртывания крови. Этот эффект зависит от способности эмоксипина образовывать комплекс с гепарином, а также является результатом торможения процесса полимеризации фибрина [13,14]. Снижение под влиянием эмоксипина как спонтанной, так и индуцированной агрегации тромбоцитов, напротив, объясняется неспецифическим антиоксидантным действием препарата, тормозящим активность фосфодиэстеразы тромбоцитов [17].

Но главное свойство эмоксипина – это доказанная в эксперименте *in vivo* способность ингибировать перекисное окисление липидов при воздействии на организм низких температур, увеличивая активность компонентов антиокислительной системы в большей степени, чем токоферола ацетат в аналогичных условиях, что позволяет отнести эмоксипин к числу криопротекторов [14].

Среди перспективных препаратов антиоксидантного ряда, используемых для предупреждения вредного воздействия холода на организм, хорошо зарекомендовал себя изотиорбамин (ТБ-6), синтезированный в Одесском государственном университете кандидатом химических наук С.Г. Соболевой под руководством академика А.В. Боготского, при участии доктора химических наук Л.А. Литвиновой. Препарат изотиорбамин является производным пиримидина с выраженными антигипоксантами свойствами и представляет собой порошок белого цвета со слабым специфическим запахом, хорошо растворимый в воде и в 95%-ном этиловом спирте [13,14].

В ходе проведённого комплексного исследования действия препарата выявлено, что благодаря своему мембра-

нестабилизирующему действию в условиях общего охлаждения организма изотриорбамин препятствует повреждению ультраструктурных элементов кардиомиоцитов, снижая цену адаптации к охлаждению и предупреждая при этом нарушения гемодинамики. Кроме того, изменения морфологии нервного аппарата лёгких под влиянием холодового стресса при одновременном введении ТБ–6 были менее выражены [16].

Установлено, что введение ТБ–6 в эксперименте достоверно предупреждает развитие гиперкоагуляции как результата холодового стресса у подопытных животных [16]. Полученные результаты свидетельствуют, что ТБ–6 угнетает свёртываемость крови, вызывает гипофибриногеномию, активирует систему фибринолиза, повышает противосвёртывающую активность крови. При изучении тромбоцитов под влиянием ТБ–6 выявлено антиагрегационное и дезагрегирующее действие препарата. Причём в сравнении с гепарином ТБ–6 вызывает менее грубые изменения свёртывающей системы. Ещё одно преимущество антикоагулянтного действия ТБ–6 перед гепарином состоит в большей длительности действия (в 6 раз) и возможности использования различных путей введения. Увеличение дозы с 10 до 50 мг/кг не приводит к нарастанию гипокоагуляции [13,14].

Кроме того, использование ТБ–6 в качестве средства профилактики холодового стресса повышает уровень регенераторных процессов в костной ткани, снижает риск развития периостальных реакций при холодном повреждении костей в эксперименте [9, 15,16].

Весьма перспективными средствами противоишемической защиты тканей признаны препараты простагландинов, такие как вазопростан и илопрост [24]. Илопрост уже достаточно хорошо зарекомендовал себя в лечении отморожений [32,42].

Наиболее перспективными средствами являются биофлавоноидные соединения. ООО «Аметис» (г. Благовещенск, Амурская область) получает из амурской лиственницы дигидрокверцетин (таксифолин) – ДКВ. Это соединение, по данным мировой литературы, обладает мощным антиокислительным эффектом. Первые сведения о получении дигидрокверцетина датируются 1948 г., когда Рев J.C. [38] опубликовал данные о том, что из комлевой части деревьев, относящихся к породе лиственных, мож-

но получать соединения, именуемые в дальнейшем флавоноиды (дигидрокверцетины). В России профессор Н.А. Тюкавкина в 60-х гг. в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО АН получила дигидрокверцетин (ДКВ) из даурской лиственницы.

Помимо мощного антиоксидантного эффекта дигидрокверцетин обладает достаточно выраженным эффектом в инактивации цитотоксических веществ.

Хотелось бы сделать акцент на сообщении об увеличении эффекта антиоксидантного действия ДКВ по отношению к ацетальдегиду (первому продукту в цепи переработки организмом этилового спирта) [43,44]. Помимо этих эффектов дигидрокверцетин обладает антидиабетическим действием – снижает содержание сахара в крови [31]. Также, по данным литературы, он обладает способностью снижать содержание липопротеидов низкой плотности (предвестники атеросклеротического процесса) в плазме крови и в печени [43]. Отмечено, что ДКВ обладает и противоопухолевым эффектом [33,34].

Флавоноид-дигидрокверцетин, полученный из даурской лиственницы, обладает противорадиационным, противовирусным и иммунорегулирующим действиями.

Как видно из данных литературы, точки приложения дигидрокверцетина многообразны. Эта информация позволяет на сегодняшний день использовать ДКВ как основу для создания пищевых добавок (БАДов) и лекарственных субстанций, так и как материал для создания производства фармацевтических препаратов, обладающих широким спектром профилактических и лечебных свойств.

Проведённые предварительные экспериментальные исследования на кафедре гистологии и биологии Амурской медицинской академии показали, что дигидрокверцетины, полученные из амурской лиственницы, действительно обладают мощной антиокислительной активностью (АОА) при холодном повреждении [22, 25, 27, 28, 29, 30].

Учитывая данные литературы, проведённые работы по определению АОА ДКВ необходимо провести исследования по дальнейшему изучению свойств ДКВ, получаемых из амурской лиственницы.

Из экспериментальных направлений хотелось бы оценить влияние ДКВ на коагуляционный и агрегационный гемостаз, на тромбоцитопозитическую

активность костного мозга при различных моделях индуцирования перекисного окисления липидов.

Литература

1. Алеутский Н.Н. Средство для профилактики и лечения отморожений: Патент на изобретение №2072847. / Н.Н. Алеутский, А.И. Бельх, О.В. Буюклинская, Р.Г. Малахова, Э.А. Малых, Н.А. Назаренко // Государственный реестр изобретений РФ. – 1997.
2. Aleutsky N.N. A remedy for the prevention and treatment of frostbite: the patent for the invention №2072847 / N.N. Aleutsky, A.I. Belykh, O.V. Buyuklinskaya, R.G. Malakhova, E.A. Malykh, N.A. Nazarenko // The state register of the inventions of the Russian Federation. – 1997.
3. Балабанова Р.М. Диметилсульфоксид как проводник вазоактивных препаратов при лечении системной склеродермии / Р.М. Балабанова, Э.С. Мач, Т.А. Астахова // Терапевтический Архив. – 1982. – №2. – С. 118 – 121.
4. Balabanova P.M. Dimethyl sulfoxide as a conductor of vasoactive drugs in the treatment of systemic scleroderma / P.M. Balabanova, E.S. Mach, T.A. Astakhova // Therapeutic Archive. – 1982. – №2. – P. 118 – 121.
5. Балуда В.П. Чувствительность здоровых и больных людей к аспирину / В.П. Балуда, К.М. Лакин, С.А. Павличук, И.И. Деянов // Кардиология. – 1981. – №8. – С. 55–57.
6. Baluda V.P. Sensitivity of healthy and sick people to aspirin / V.P. Baluda, K.M. Lakin, S.A. Pavishchuk, I.I. Dejanov // Cardiology. – 1981. – №8. – P. 55–57.
7. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. – М.: Универсум, 1993. – 395 с.
8. Belousov Yu.B. Clinical pharmacology and pharmacotherapy / Yu.B. Belousov, V.C. Moiseev, V.K. Lepakhin. – M.: Universum, 1993. – 395 p.
9. Бокарев И.Н. Тиклид – новое в лечении и профилактике артериальных тромбозов / И.Н. Бокарев, В.К. Беликов, Н.М. Зеленчук // Терапевтический архив. – 1992. – №4. – С. 96 – 100.
10. Bokarev I.N. Tiklid – new in the treatment and prevention of arterial thrombosis / I.N. Bokarev, V.K. Belikov, N.M. Zelenchuk // Therapeutic archive – 1992. – №4. – P. 96 – 100.
11. Вихриев Б.С. Местные поражения холодом / Б.С. Вихриев, С.Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов. – Л.: Медицина. – 1991. – 192 с.
12. Vikhriev B.S. Local defeats of cold / B.S. Vikhriev, S.Kh. Kichemasov, Yu.R. Skvortsov. – L.: Medicine. – 1991. – 192 p.
13. Вихриев Б.С. Проблемы лечения отморожений / Б.С. Вихриев, С. Х. Кичемасов, Ю.Р. Скворцов // Казанский медицинский журнал. – 1987. – №6. – С. 411–414.
14. Vikhriev B.C. Problems of treatment of frostbites / B.C. Vikhriev, S. X. Kichemasov, Yu.R. Skvortsov // Kasan medical journal. – 1987. – №6. – P. 411–414.
15. Влияние производных пиримидина на показатели гемостаза при длительном холодном воздействии: методич. рекомендации / Р.А. Анохина, С.Н. Лещинер, С.Г. Киндеева, Г.Н. Бородина // Фармакологическая регуляция холодовых воздействий. – Благовещенск, БГМИ, 1990. – С. 55–58.
16. Influence of pyrimidine derivatives on indices of hemostasis with prolonged cold exposure: methodological recommendations / R.A. Anokhina, S.N. Leschiner, S.G. Kindeeva, G.N. Borodina // Pharmacological regulation of cold effects. –

Blagoveshchensk, BGMI, 1990. – P.55–58.

9. Воронин Н.И. Воздействие холода на костную ткань. Коррекция изменений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Воронин Н.И. – Иркутск, 1998. – 41 с.

Voronin N.I. The effect of cold on bone tissue. Correction of changes: abstract of the doctoral dissertation / N.I. Voronin. – Irkutsk, 1998. – 41 p.

10. Гоголев Л.С. Клинико-термографическая характеристика дореактивного периода местной холодовой травмы и ее значение / Л.С. Гоголев // Ортопедо-травматологическая служба на Д. Востоке и пути ее совершенствования. Холодовая травма: тез. докл. зональной науч.-практич. конф. – Хабаровск, 1990. – С. 183 – 186.

Gogolev L.S. Clinical and thermographic characteristics of the pre-active period of local cold trauma and its significance / L.S. Gogolev // Ortopedo-traumatological service in the Far East and ways to improve it. Cold trauma: abstracts of the zonal scientific and practical conference. – Khabarovsk, 1990. – P. 183 – 186.

11. Гоголев Л.С. Принципы диагностики и консервативного лечения местной холодовой травмы / Л.С. Гоголев // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии (Накостный, внутрикостный аппаратный остеосинтез, регенерация. Холодовая травма): сб. науч. тр. под ред. Н.И. Воронина. – Благовещенск: АГМА, 2003. – С. 135 – 136.

Gogolev L.S. Clinical and thermographic characteristics of the pre-active period of local cold trauma and its significance / L.S. Gogolev // Ortopedo-traumatological service in the Far east and ways to improve it. Cold trauma: abstracts of the zonal scientific and practical conference. – Khabarovsk, 1990. – P. 183 – 186.

12. Грин К.Д. Низкие температуры в медицине и биологии / К.Д. Грин, В.И. Грищенко // Наука и человечество: междунар. ежегодник, – М., 1985. – С.59–71.

Green K.D. Low temperatures in medicine and biology / K.D. Green, V.I. Grischenko // Science and Humanity: International yearbook. – M., 1985. – P.59–71.

13. Доровских В.А. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса / В.А. Доровских, Е.А. Бородин, С.С. Целуйко. – Благовещенск: АГМА, 2001. – 183 с.

Dorovskich V.A. Antioxidants in the prevention and correction of cold stress / V.A. Dorovskich, E.A. Borodin, S.S. Tseluyko. – Blagoveshchensk: AGMA, 2001. – 183 c.

14. Эмоксипин в клинике и эксперименте / В.А. Доровских, С.С. Целуйко, В.В. Кодинцев, И.Ю. Саяпина [и др.]. – Благовещенск: АГМА, 2005. – 100 с.

Emoksipin in the clinic and experiment / V.A. Dorovskich, S.S. Tseluyko, V.V. Kodintsev, I.Yu. Sayapina [et al.]. – Blagoveshchensk: AGMA, 2005. – 100 c.

15. Дудариков С.А. Морфофункциональные изменения костного мозга при холодовой травме. Коррекция нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дудариков С.А. – Иркутск, 2003. – 22 с.

Dudarikov S.A. Morphofunctional changes in the bone marrow in cold trauma / S.A. Dudarikov: abstract of candidate's dissertation. – Irkutsk, 2003. – 22 p.

16. Кириченко В.И. Нейроморфология органов дыхательной системы при холодовом стрессе и фармакологической коррекции адаптивных реакций / Е.Ф. Кириченко // Фармакологическая регуляция холодовых воздействий. – Благовещенск, 1990. – С. 36–39.

Kirichenko V.I. Neuromorphology of respiratory system organs with cold stress and pharmacological correction of adaptive reactions / E.F. Kirichenko // Pharmacological regulation of cold effects. – Blagoveshchensk, 1990. – P. 36–39.

17. Кодинцев В.В. Защитные свойства антиоксиданта эмоксипина при холодовом воздействии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Кодинцев. – Владивосток, 2000. – 24 с.

Kodintsev V.V. Protective properties of the antioxidant emoxipin in the cold effect / V.V. Kodintsev: abstract of the candidate's dissertation. – Vladivostok, 2000 – 24 p.

18. Котельников В.П. Отморожения / В.П. Котельников. – М.: Медицина. – 1988. – 256 с.

Kotelnikov V.P. Frostbites / V.P. Kotelnikov. – M.: Medicine. – 1988. – 256 c.

19. Кошкин В.М. Изменения периферической макро- и микроциркуляции у больных с острой артериальной непроходимостью при введении папаверина и трентала / В.М. Кошкин, С.Г. Адильханов, Н.Ю. Антонова // Вестник хирургии. – 1979. – №12. – С. 56–60.

Koshkin V.M. Changes in peripheral macro- and microcirculation in patients with acute arterial obstruction with papaverine and trental administration / V.M. Koshkin, S.G. Adilkhonov, N.Yu. Antonova // Bulletin of surgery. – 1979. – №12. – P. 56-60.

20. Кунгурцев В.В. Метаболизм тканей нижней конечности при критической артериальной ишемии / В.В. Кунгурцев, АИ. Шиманко // Хроническая критическая ишемия конечности: мат.-лы науч. конф. – М.–Тула, 1994. – С.156-157.

Kungurtsev V.V. Metabolism of the tissues of the lower extremity in critical arterial ischemia / V.V. Kungurtsev, A.I. Shimanko // Chronic critical limb ischemia: materials of scientific. conference. – M.–Tula, 1994. – P.156-157.

21. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – В 2 т. Т.2. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2002. – С. 87–88.

Mashkovskiy M.D. Medicinal products / M.D. Mashkovskiy. – Vol. 2. – 14 th ed., Revised, corrected and add. – M.: ООО Novaya Volna Publishing House, 2002. – P. 87–88.

22. Пастухов Ю.В. Адаптация к холоду и условиям субарктики: проблемы термофизиологии / Ю.В. Пастухов, А.Л. Максимов, В.В. Хаскин. – Магадан, 2003. – 373 с.

Pastukhov Yu.V. Adaptation to the cold and conditions of the subarctic: problems of thermophysiology / Yu.V. Pastukhov, A.L. Maksimov, V.V. Haskin. – Magadan, 2003. – 373 p.

23. Романов В.А. Экспериментальная холодовая травма как модель индуцированного асептического воспаления / В.А. Романов, Б.Я. Власов, Е.И. Нешина // Ортопедо-травматологическая служба на Д. Востоке и пути ее совершенствования. Холодовая травма: тез. докл. зональной науч.-практич. конф. – Хабаровск, 1990. – С.147-149.

Romanov V.A. Experimental cold trauma as a model of induced aseptic inflammation / V.A. Romanov, B.Ya. Vlasov, E.I. Neshina // Ortopedo-traumatological service in the Far east and ways to improve it. Cold trauma: abstracts of the zonal scientific and practical conference. – Khabarovsk, 1990. – P.147-149.

24. Савельев В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – М.: Медицина, 1997. – 160 с.

Savelyev V.C. Critical ischemia of lower extremities / V.C. Savelyev, V.M. Koshkin. – M.: Medicine, 1997. – 160 p.

25. Целуйко С.С. Гистохимическая локализация кислой и щелочной фосфатаз в эпителии трахеи при холодовом воздействии / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина // Бюл. физиологии и патологии дыхания – 2017. – №66. – С. 34–40.

Tseluyko S.S. Histochemical localization of acidic and alkaline phosphatases in the epithelium of the trachea during cold exposure / S.S. Tseluyko, N.P. Krasavina // Bulletin of the physiology and pathology of respiration. – 2017. – №66. – P. 34-40.

26. Целуйко С.С. Адаптация эпителия трахеи в широком диапазоне температур (экспериментальное исследование) / С.С. Целуйко, А.С. Долгополов // Ibid. – 2013. – №48. – С.63–69.

Tseluyko S.S. Adaptation of the tracheal epithelium in a wide range of temperatures (experimental study) / S.S. Tseluyko, A.S. Dolgopolo // Там же. – 2013. – №48. – P. 63-69.

27. Целуйко С.С. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе лёгких крыс под действием холодного воздуха / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Д.А. Семенов // Там же. – 2012. – №46. – С.69–76.

Tseluyko S.S. Histochemical characteristics of carbohydrate compounds in the airway compartment of the lungs under cold air / S.S. Tseluyko, N.P. Krasavina, D.A. Semenov // Ibid. – 2012. – №46. – P. 69-76.

28. Целуйко С.С. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса / С.С. Целуйко, В.А. Доровских, Е.А. Бородин. – Благовещенск, 2001. – С. 128.

Tseluyko S.S. Antioxidants in the prevention and correction of cold stress / S.S. Tseluyko, V.A. Dorovskich, E.A. Borodin. – Blagoveshchensk, 2001. – С. 128.

29. Целуйко С.С. Морфологическая характеристика соединительной ткани органов дыхания при общем охлаждении / С.С. Целуйко, В.А. Доровских, Н.П. Красавина. – Благовещенск, 2000. – С. 256.

Tseluyko S.S. Morphological characteristics of connective tissue of respiratory organs in general cooling / S.S. Tseluyko, V.A. Dorovskikh, N.P. Krasavina. – Blagoveshchensk, 2000. – P. 256.

30. Механизмы адаптации организма к холоду / С.С. Целуйко, М.Т. Луценко, И.В. Ландышева [и др.]. – Благовещенск, 1978. – С. 100.

Mechanisms of adaptation of the organism to cold / S.S. Tseluyko, M.T. Lutsenko, I.V. Landysheva [et al.]. – Blagoveshchensk, 1978. – P. 100.

31. Toxicological and Genotoxicity Assessment of a Dihydroquercetin-Rich Dahurian Larch Tree (Larix gmelinii Rupr) Extract (Lavitol) / Alexander G. Schauss, Sergei S. Tseluyko, Victoria A. Kuznetsova, Inna Yegorova, // International Journal of Toxicology March / April 2015 vol. 34 No. 2, p. 162 – 181, Published online before print April 7. – 2015, doi: 10.1177 / 1091581815576975.

32. Mitochondrial defects by intracellular calcium overload versus endothelial cold ischaemia/ reperfusion injury / E. Gnaiger, A.V. Kuznetsov, O. Rieger, A. Amberger, A. Fuchs, S. Stadlmann, T. Eberl, R. Margreiter // Transplant International. – 2000. – V.13. – №7. – P.555–557.

33. In vitro effect of natural plant polyphenols on the proliferation of normal and abnormal human lymphocytes and their secretions of interleukin – 211. / N.P. Devi // Cancer Lett – 1993. – Vol.69. – №3. – P.191-196.

34. Flavonoids from Chinese Viscum coloratum produce cytoprotective effects against ischemic myocardial injuries: Inhibitory effect of flavonoids

on PAF-induced Ca²⁺ overload / Wenfeng Chu, Guofen Qiao, Yunlong Bai // J. Phytotherapy Research. – 2008. – V.22. – P.134–137.

35. Polyethylene glycol reduces the inflammatory injury due to cold ischemia / reperfusion in autotransplanted pig kidneys / T. Hauet, J.M. Goujon, H. Baumert, T. Petit, M. Carfeter, M. Eugene, A. Vandewalle // Kidney international. – 2002. – №2. – V.62 – P.654–667.

36. Cold and frost injuries / H. Killian // Berlin: Springer Verlag. – 1981. – 250 p.

37. Cold storage preservation and warm ischaemic injury to isolated arterial segments, endothelial cell injury / A.H. Neil Desley, Stephen V. Lynch, Ian R. Hardie, Peney E.I., J. David // American Journal of Transplantation. – 2002. – V.2. – №5. – P. 400–409.

38. Flavanon from Douglas–Fir Heartwood /

J.C.A. Pew // J.Am.Chem.Soc. – 1948. – Vol.70. №9. – P.3031–3034.

39. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperature / Polge C., Smith A.U., Parkes A.S. // Nature. – 1949. – P.164.

40. Singh M. Influence of temperature variation from 5°C to 37°C on aggregation and deformability of erythrocytes / M. Singh, J.F. Stoltz // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – Volume 26. – №1. – 2002. – P. 1–7.

41. Organ preservation with the uw solution / J.H. Southard, F.O. Belzer, H.W. Sollinger // Cryobiology. – 1988. – V. 25. – P. 513–513.

42. Increase in leukotrienes in the coronary circulation by cooling, a study in the anesthetized dog / K. Ytrehus, T. Tveita, O. Hevroy // Circumpolar health 96: Proceedings of the tenth

international congress on circumpolar health. May 19–24. – Anchorage, 1996. – P. 316–319.

43. Effect of astibin in tea processed from leaves of engelhardia chrysopsis on the serum and liver lipid concentrations and on the erythrocyte and liver antioxidative enzyme activities of rats / K.Y. Igarashi, N. Uchida, P. Mizutani, H. Masuda // Biosci Biotechnol Biochem. – 1996. – Vol.60. – №3. – P.513–515.

44. Differences in the serum levels of acetaldehyde and cytotoxic acetaldehyde–albumin complexes after the consumption of red and white wine: in vitro effects of flavonoids, vitamin E, and other dietary antioxidants on cytotoxic complexes / S.N. Wickramasinghe, R. Hasan, Z. Khalpey // Alcohol.Clin.Exp.Res. – 1996. – Vol.20. – №5. – P.799–803.

А.И. Федорова, Д.К. Гармаева, Л.И. Аржакова, Д.С. Белолюбская, О.Г. Афанасьева, А.И. Егорова, Т.И. Дмитриева, И.П. Семенов, А.П. Аржакова

ИММУННЫЕ СТРУКТУРЫ–ХОЛОД–ПРИРОДНЫЕ АДАПТОГЕНЫ

УДК 611.428-551.524.36-615.32

В статье представлен анализ литературных данных о влиянии холода на здоровье человека, структуры иммунной системы, а также о свойствах и действии природных адаптогенов.

Ключевые слова: холод, дезадаптация, иммунная система, лимфоидная ткань, лимфатические узлы, природные адаптогены, Республика Саха (Якутия).

The article presents an analysis of literature data on the effect of cold on human health, the structure of the immune system, as well as the properties and effect of natural adaptogens.

Keywords: cold, maladaptation, immune system, lymphoid tissue, lymph nodes, natural adaptogens, Sakha (Yakutia) Republic.

Территория Республики Саха (Якутия) находится в зоне экстремальных природно-климатических факторов (вечная мерзлота, большой годовой ход температуры от +35°C в летний до -67°C в зимний периоды, антициклонный режим и низкое парциальное давление кислорода в зимнее время и др.) и является самым холодным обитаемым регионом в северном полушарии Земли, что обусловлено значительной удаленностью и изолированностью горных массивов от воздействия влажных и теплых воздушных масс со стороны Атлантического и

Тихого океанов и соседством с холодными морями Северного Ледовитого океана [11, 17, 42].

Несмотря на успехи человечества в создании технических средств защиты от неблагоприятных факторов внешней среды, человек по-прежнему уязвим перед суровым могуществом Арктики. Для Якутии экстроконтинентальный климат на фоне постоянно действующего охлаждающего экрана с поверхности земли является главным внешним фактором, отрицательно влияющим на здоровье северянина. Результаты многочисленных исследований определили два важных аспекта этой проблемы: 1) изменение структуры северных популяций по конституциям, психотипам, адаптивным типам – результат естественного отбора людей, наиболее эффективно адаптирующихся к Северу, т. е. имеющих хорошие предпосылки к адаптации в этих условиях (преадаптированных); 2) плата за адаптацию проявляется в снижении функциональных резервов и работоспособности на организменном уровне и продолжительности жизни – на популяционном [21].

В целом эти общие криоклиматические параметры Крайнего Севера создают дискомфортные условия для существования человека и сказываются на здоровье людей [1,9,37]. В экстремальных условиях защитные механизмы и адаптивная перестройка организма могут давать срыв – дезадаптацию. При этом развивается целый ряд патологических явлений [7, 31].

Известно, что организм человека на негативное воздействие различных факторов окружающей природной среды отвечает нарушением состояния иммунной системы, особенно местного иммунитета. Поврежденные морфологически и функционально органы иммунной системы не в состоянии защитить организм человека от чужеродных воздействий, внешних или внутренних [32]. Следствием нарушения нормального функционирования иммунной системы в регионах Крайнего Севера является широкое распространение среди жителей острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, аллергических и аутоиммунных процессов, злокачественных новообра-

МИ СВФУ им. М.К. Аммосова: **ФЕДОРОВА Аида Ивановна** – к.м.н., доцент, fed.aida@rambler.ru, **ГАРМАЕВА Дарима Кышектовна** – д.м.н., проф., dar66@mail.ru, **АРЖАКОВА Лена Игнатьевна** – к.м.н., доцент, lenaazhakova@mail.ru, **БЕЛОЛЮБСКАЯ Дария Степановна** – к.м.н., доцент, **АФАНАСЬЕВА Оксана Гавриловна** – к.м.н., доцент, **ЕГОРОВА Ангелина Иннокентьевна** – к.б.н., м.н.с., **СЕМЕНОВ Илья Петрович** – студент, **ДМИТРИЕВА Туяра Ивановна** – аспирант ФГБОУ ВО «Якутская ГСХА», **АРЖАКОВА Александра Петровна** – к.с.-х.н., с.н.с. ИБГК СО РАН, sasha.a7.t9@mail.ru.