

**С. М. Придруга<sup>1</sup>, Ю. І. Бондаренко<sup>1</sup>, Р. М. Борис<sup>2</sup>**  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО<sup>1</sup>  
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ МОЗ УКРАЇНИ<sup>2</sup>, ОДЕСА

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОЛІЗУ Й ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ПЕРІОД ПІЗНІХ ПРОЯВІВ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

*У період пізніх проявів травматичної хвороби (з 14 до 28 доби посттравматичного періоду) в сироватці крові відзначають підвищення активності маркерних ферментів цитолізу та вмісту продуктів ендогенної інтоксикації. Їх динаміка має коливальний характер із досягненням найбільших величин на 21 добу. Застосування тіотриазоліну в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup> із 7 до 14 доби посттравматичного періоду супроводжується зниженням активності ферментів цитолізу, вмісту продуктів ендогенної інтоксикації та меншим еритроцитарним індексом інтоксикації, ніж у нелікованих тварин, що відмічають у всі терміни спостереження.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** травматична хвороба, тіотриазолін, цитоліз, ендогенна інтоксикація.

**ВСТУП.** В умовах сучасного урбанізованого суспільства травматизм від різних причин посідає провідне місце у структурі смертності поруч із серцево-судинними й онкологічними захворюваннями. В осіб працездатного віку він займає перше місце, що становить серйозну не тільки медичну, але й соціальну проблему [7].

Останніми роками різко зростає частка політравми у структурі тяжких множинних і поєднаних уражень. Вона супроводжується розвитком травматичної хвороби (ТХ), яка проявляється синдромом системної реакції організму на запалення, поліорганною недостатністю, що є головною причиною загибелі пацієнта [8]. Тому одним з основних напрямків лікування постраждалих із політравмою є пошук засобів попередження поліорганної недостатності на основі розробки технологій впливу на ключові патогенетичні механізми ТХ.

Як показали результати експериментальних досліджень ряду авторів, у динаміці ТХ відмічають періоди загострення і стихання проявів патологічного процесу [5, 6]. Найбільші відхилення відзначають на 1–7 і 21–28 доби після нанесення травми, що супроводжується зростанням загибелі тварин. Разом з тим, стихання патологічного процесу із 7 до 14 доби свідчить про залучення ендогенних механізмів саногенезу, що націлило нас на можливість проведення профілактики загострення ТХ у період її пізніх проявів шляхом впливу на

ключові механізми даної хвороби саме в цей часовий проміжок.

У працях В. М. Ельського та співавторів (2011) на основі оцінки показників ендогенної інтоксикації показано ефективність тіотриазоліну в період ранніх проявів політравми [3]. Даний препарат є класичним антиоксидантом, зменшує потребу тканин у кисні, має виражену анаболічну спроможність, здатний нормалізувати обмінні процеси та посилювати енергетичне забезпечення тканин [9]. Поліфункціональність препарату робить його перспективним засобом стимуляції механізмів саногенезу за умов політравми.

Метою дослідження було з'ясувати вплив тіотриазоліну на перебіг травматичної хвороби в період її пізніх проявів на основі динаміки показників цитолізу та ендогенної інтоксикації.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти виконано на 54 нелінійних білих щурах-самцях масою 200–220 г. Тварин поділили на три групи: контрольну (6 тварин) та дві дослідних (по 24 тварини). У 1-й дослідній групі моделювали політравму й імітували лікування шляхом внутрішньочеревного введення фізіологічного розчину в еквівалентній до основного лікувального препарату дозі; у 2-й – моделювали політравму і проводили корекцію шляхом внутрішньочеревного введення тіотриазоліну фірми “Артеріум” (Україна) у вигляді 2,5 % розчину в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup>, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої лю-

дини [4]. Препарати вводили одноразово в один і той самий час у першій половині дня. Курс введення складав 7 днів: із 7 до 14 доби.

Політравму моделювали шляхом нанесення дозованого удару по кожному стегну спеціально розробленим пристроєм. Силу удару було встановлено емпірично, вона дозволяла при одноразовому нанесенні отримувати закритий перелом стегнової кістки. Процедуру виконували за умов тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг·кг). Дослідження основних показників проводили через 14, 21 і 28 діб після нанесення політравми, що відповідало періоду пізніх проявів травматичної хвороби [2].

Тварин умертвляли за умов тіопентало-натрієвого знеболювання шляхом тотального кровопускання із серця. Ступінь ендотоксемії визначали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси при довжинах хвиль 254 і 280 нм (фракції  $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$ ) (Н. І. Габріелян і співавт., 1985), її тяжкість – за еритроцитарним індексом інтоксикації (EII) (А. А. Тогайбаєв, 1988) [7]. Крім цього, оцінювали інтенсивність прояву цитолітичного синдрому шляхом визначення в сироватці крові активності аланін-і аспартатамінотрансфераз (відповідно, АлАТ і АсАТ) уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000.

Усі експерименти виконано з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006).

Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** На 14 добу посттравматичного періоду активність АлАТ сироватки крові у 3,6 раза була вищою від рівня контролю ( $p < 0,001$ ). У подальшому величина даного показника зростала і була на 7,8 % більшою від рівня попереднього терміну спостереження ( $p_1 < 0,05$ ), а на 28 добу істотно знижувалася – на 32,0 % стосовно величини 14 доби спостереження ( $p_1 < 0,01$ ) і на 36,9 % стосовно аналогічного рівня 21 доби спостереження ( $p_2 < 0,001$ ). Незважаючи на істотне зменшення, величина даного показника на 28 добу продовжувала статистично достовірно перевищувати рівень контролю (у 2,4 раза,  $p < 0,001$ ).

Коливання активності АсАТ сироватки крові були практично ідентичними. На 21 добу величина даного показника збільшувалася сто-

совно попереднього терміну спостереження на 17,5 % ( $p_1 < 0,05$ ), на 28 добу знижувалася, однак результат стосовно попереднього терміну спостереження виявився статистично не достовірним ( $p_2 > 0,05$ ). У зв'язку з цим, активність АсАТ сироватки крові на 11,2 % перевищувала рівень 14 доби ( $p_1 < 0,05$ ) й у 2,5 раза – рівень контролю ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, за умов модельованої політравми у період пізніх проявів ТХ на 14 добу активність АлАТ і АсАТ сироватки крові статистично достовірно перевищувала рівень контролю. На 21 добу відзначали статистично значуще збільшення активності ферменту, яка на 28 добу низилася, причому істотним зниження було лише за величиною АлАТ. Обидва показники на 28 добу не досягли рівня контролю.

При застосуванні тіотриазоліну динаміка відхилень досліджуваних показників була значно меншою. Уже на 14 добу активність АлАТ і АсАТ сироватки крові була, відповідно, всього на 19,1 і 15,8 % більшою від рівня контролю ( $p < 0,05$ ), що у 3,6 і 2,0 рази менше стосовно групи нелікованих тварин ( $p < 0,001$ ). На 21 добу активність АлАТ сироватки крові підвищувалася (на 66,6 % стосовно попереднього терміну спостереження), а на 28 добу – знижувалася, не досягаючи рівня 14 доби. У ці терміни величина досліджуваного показника була статистично достовірно меншою, ніж у нелікованих щурів (відповідно, на 48,9 і 28,4 %,  $p < 0,001$ ).

Динаміка відхилень активності АсАТ була аналогічною: на 21 добу величина даного показника зростала на 31,2 % стосовно попереднього терміну спостереження ( $p_1 < 0,05$ ), а на 28 добу – знижувалася на 20,6 % стосовно рівня 21 доби, проте не досягала контролю. На 21 і 28 доби активність АсАТ була статистично достовірно меншою, ніж у нелікованих тварин (відповідно, на 42,9 і 52,1 %,  $p < 0,001$ ).

Таким чином, застосування тіотриазоліну супроводжувалося меншим рівнем маркерних ферментів цитолізу, починаючи із 14 доби експерименту. В подальшому на 21 добу вони збільшувалися і на 28 добу знижувалися, залишаючись при цьому істотно меншими, ніж у нелікованих щурів.

При аналізі рівня ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів ТХ було встановлено, що у нелікованих тварин на 14 добу посттравматичного періоду вміст у крові  $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$  та EII суттєво перевищували рівень контролю (відповідно, на 85,7, 115,4 та 34,2 %,  $p < 0,001$ ).

Через 21 добу величини зазначених показників стосовно попереднього терміну спостереження статистично достовірно зростали

(відповідно, на 142,3, 135,7 і 21,8 %,  $p_1 < 0,001$ ). На 28 добу відзначали їх зниження (стосовно 21 доби – на 50,8, 51,5 і 11,8 % відповідно,  $p_2 < 0,05-0,001$ ). Слід зауважити, що величини досліджуваних показників ендogenous інтоксикації на 28 добу досягали рівня 14 доби і статистично достовірно від нього не відрізнялися ( $p_1 > 0,05$ ).

Таким чином, період пізніх проявів політравми супроводжувався значним ендотоксикозом, який на 14 добу значно перевищував рівень контролю. На 21 добу відмічали збільшення досліджуваних показників, які на 28 добу повернулися до рівня 14 доби.

Застосування тіотриазоліну супроводжувалося практично ідентичним рівнем МСМ<sub>254-280</sub> на 14 добу, що й у нелікованих тварин. Звернула на себе увагу тенденція до меншого вмісту фракції МСМ<sub>254</sub> (на 23,1 %,  $p < 0,10$ ). Разом із тим, ЕІІ у лікованих тварин був статистично достовірно нижчим (на 8,5 %,  $p < 0,01$ ). У подальшому відзначали аналогічні за напрямком, проте менші за амплітудою коливання показників ендogenous інтоксикації на 21 і 28 доби. Так, на 21 добу вміст МСМ<sub>254</sub> крові збільшувався стосовно попереднього терміну спостереження на 60,0 % ( $p_1 < 0,01$ ), МСМ<sub>280</sub> – на 52,2 % ( $p_1 < 0,01$ ), ЕІІ – на 9,4 % ( $p_1 < 0,01$ ). Однак величини даних показників у цей термін спостереження були статистично достовірно меншими, ніж у нелікованих тварин (відповідно, на 49,2, 47,0 і 17,9 %,  $p < 0,001$ ).

На 28 добу величини показників ендogenous інтоксикації знижувалися (відповідно, на 40,6, 34,3 і 11,6 % порівняно з рівнем 21 доби,  $p_2 < 0,05-0,001$ ) й досягали величини 14 доби ( $p_1 > 0,05$ ). Величини досліджуваних показників у цей термін спостереження на тлі застосування тіотриазоліну виявилися статистично достовірно меншими, ніж у нелікованих тварин (відповідно, на 38,7, 28,1 і 17,7 %,  $p < 0,001$ ).

Таким чином, застосування тіотриазоліну сприяло зменшенню рівня ендogenous інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби, що на 14 добу супроводжувалося зниженням рівня ЕІІ, в інші терміни, незважаючи на збільшення вмісту в крові МСМ<sub>254-280</sub> та ЕІІ на 21 добу, статистично достовірно нижчими величинами зазначених показників.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дужий І. Д. Особливості лікувально-діагностичної тактики при поєднаній краніоабдомінальній травмі / І. Д. Дужий, В. П. Шевченко, В. В. Шевченко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник

Отримані результати свідчать про те, що тіотриазолін сприяв стабілізації клітинних мембран, що пов'язано, очевидно, з його антиоксидантними властивостями. За цих обставин істотно зменшувалася їх проникність, знижувався перехід внутрішньоклітинних ензимів у кровноносне русло. Так само, напевно, зменшувався і ступінь загибелі клітин паренхіматозних органів, що має місце в разі зниження активності цитоплазматичних ферментів у крові [6]. Зниження рівня МСМ та ЕІІ вказує на менший ступінь ендogenous інтоксикації, що тісно пов'язано зі ступенем ураження мембран паренхіматозних органів, метаболізувальною і детоксикаційною функціями печінки та видільною – нирок. Можна припустити, що за умов проведеного нами експерименту знижується ступінь дисфункції цих паренхіматозних органів. Це означає, що застосування тіотриазоліну в термін стимуляції власних саногенних механізмів при політравмі супроводжується вираженим профілактичним ефектом стосовно поліорганної дисфункції і недостатності.

**ВИСНОВКИ.** 1. У період пізніх проявів травматичної хвороби (з 14 до 28 доби посттравматичного періоду) в сироватці крові відзначають підвищення активності маркерних ферментів цитолізу (аланін- і аспартатамінотрансфераз), вмісту продуктів ендogenous інтоксикації (молекул середньої маси фракцій 254 і 280 нм) та рівня еритроцитарного індексу інтоксикації. Їх динаміка має коливальний характер із досягненням найбільших величин на 21 добу.

2. Застосування тіотриазоліну в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup> із 7 до 14 доби посттравматичного періоду супроводжується зниженням активності ферментів цитолізу, вмісту продуктів ендogenous інтоксикації та меншим еритроцитарним індексом інтоксикації, ніж у нелікованих тварин, що відмічають в усі терміни спостереження. Суттєво нівелюється епізод загострення травматичної хвороби на 21 добу спостереження.

#### **Перспективи подальших досліджень.**

Перспективним є визначення порівняльної ефективності тіотриазоліну на перебіг періоду пізніх проявів політравми при інших схемах застосування даного препарату.

Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – 9, вип. 1. – С. 214–215.

2. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.

3. Использование тиотриазолина в раннем периоде травматической болезни / В. Н. Ельский, С. В. Пищулина, М. С. Кишеня [и др.] // Питание экспериментальной та клінічної медицини. – 2011. – № 1, вип. 15, – С. 110–112.

4. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 71–74.

5. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку раннього апоптозу тканинних лімфоцитів / Д. В. Козак, А. А. Гудима // Мед. хімія. – 2012. – 14, № 3. – С. 86–88.

6. Козак Д. В. Особливості показників пероксидного окиснення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періоду політравми / Д. В. Козак // Актуальні

проблеми транспортної медицини. – 2012. – № 3. – С. 103–106.

7. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.] ; МОЗ України. – К., 1998. – С. 1–31.

8. Об'єктивізація оцінки тяжкості та хірургічної тактики при поєднаних пошкодженнях / Я. Л. Заруцький, Л. М. Анкін, В. М. Денисенко [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць. – 2006. – Вип. 17. – С. 127–135.

9. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / [И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др.]. – Запорожье, Львов: НАУТЛУС, 2005. – 156 с.

**С. М. Придруга<sup>1</sup>, Ю. И. Бондаренко<sup>1</sup>, Р. Н. Борис<sup>2</sup>**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО<sup>1</sup>  
УКРАИНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРАНСПОРТА МЗ УКРАИНЫ<sup>2</sup>, ОДЕССА

## **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОЛИЗА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПЕРИОД ПОЗДНИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ**

### **Резюме**

*В период поздних проявлений травматической болезни (с 14 по 28 сутки посттравматического периода) в сыворотке крови отмечают повышение активности маркерных ферментов цитолиза и содержания продуктов эндогенной интоксикации. Их динамика носит колебательный характер с достижением наибольших величин на 21 сутки. Применение тиотриазолина в дозе 9,07 мг·кг<sup>-1</sup> с 7 по 14 сутки посттравматического периода сопровождается снижением активности ферментов цитолиза, содержания продуктов эндогенной интоксикации и меньшим эритроцитарным индексом интоксикации, чем у нелеченных животных, что отмечают во все сроки наблюдения.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** травматическая болезнь, тиотриазолин, цитолиз, эндогенная интоксикация.

**S. M. Prydruha<sup>1</sup>, Yu. I. Bondarenko<sup>1</sup>, R. M. Borys<sup>2</sup>**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY<sup>1</sup>  
UKRAINIAN SCIENTIFIC-RESEARCH ISTITUTE OF TRANSPORT OF MPH OF UKRAINE<sup>2</sup>, ODESA

## **DYNAMICS OF CYTOLYSIS AND ENDOGENOUS INTOXICATION DATA IN THE PERIOD OF LATE MANIFESTATIONS OF TRAUMATIC DISEASE AND THEIR CORRECTION WITH THIOTRIAZOLINE**

### **Summary**

*In the period of late manifestations of traumatic disease (from 14 to 28 days of post-traumatic period) in blood serum is observed increased activity of marker enzymes of cytolysis and contents of endogenous intoxication products. Their dynamics has oscillatory character with achieving maximum of its value at 21<sup>st</sup> day. The use of Thiotriazoline in dose of 9.07 mg·kg<sup>-1</sup> from 7 to 14 days of post-traumatic period was accompanied by a decrease of enzyme activity cytolysis, the content of endogenous intoxication products and lower erythrocyte index of intoxication, than in untreated animals, that was observed in all periods of examination.*

**KEY WORDS:** traumatic disease, Thiotriazoline, cytolysis, endogenous intoxication.

Отримано 19.04.13

**Адреса для листування:** С. М. Придруга, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.