УДК 616.711/.714-001-06:616.36-002.4-091.8

©І. А. Михайлюк, А. А. Гудима, В. М. Михайлюк
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОЛІЗУ В УМОВАХ РАННЬОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПІСЛЯ СКЕЛЕТНОЇ, ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦИТОЛІЗУ В УМОВАХ РАННЬОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПІСЛЯ СКЕЛЕТНОЇ, ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯ – У дослідах на щурах-самцях вивчали динаміку показників цитолізу в умовах раннього періоду травматичної хвороби після скелетної, черепно-мозкової травми (ЧМТ) та їх поєднання. Тварин поділили на 4 групи: контрольну (6 інтактних щурів) та 3 дослідних. У першій дослідній групі моделювали скелетну травму шляхом нанесення дозованого удару по кожному стегну із досягненням закритого перелому, в другій – моделювали закриту ЧМТ середнього ступеня тяжкості, у 3 – ці травми поєднували. Через 1, 3 і 7 діб після нанесення травми в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. У сироватці крові визначали вміст маркерів цитолізу: активність ферментів аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer, 2000. Через 1 добу посттравматичного періоду зростає активність АлАТ при поєднаній травмі та АсАТ при всіх видах травм. У подальшому до 3 доби процес деструкції клітинних мембран поглиблюється і залишається стабільним із незначним зростанням до 7 доби. Він домінує в умовах поєднаної травми. Вагомий внесок у їх розвиток вносить ЧМТ. Найнижчий рівень активності ферментів цитолізу відмічається на тлі самої скелетної травми. Можна припустити, що нашарування в цих умовах патогенних механізмів ЧМТ здійснює значний системний вплив на організм, що вимагає попри хірургічну корекцію зони ураження вести пошук ефективних мембранопротекторних засобів.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОЛИЗА В УСЛОВИЯХ РАННЕГО ПЕРИОДА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ СКЕЛЕТНОЙ, ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ИХ СОЧЕТАНИЕ – В опытах на крысах-самцах изучали динамику показателей цитолиза в условиях раннего периода травматической болезни после скелетной, черепно-мозговой травмы и их сочетания. Животные были разделены на 4 группы: контрольную и три опытных. В первой опытной группе моделировали скелетную травму путем нанесения дозированного удара по каждому бедру с достижением закрытого перелома, во второй – моделировали закрытую ЧМТ средней степени тяжести, в третьей – эти травмы совмещали. Через 1, 3 и 7 суток после нанесения травмы в условиях тиопентал-натриевого обезболивания животных выводили из эксперимента методом тотального кровопускания из сердца. В сыворотке крови определяли содержание маркеров цитолиза: активность ферментов аланин- и аспартатаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ) унифицированным методом для анализатора биохимического Humalyzer, 2000. Через 1 сутки посттравматического периода возрастает активность АлАТ при сочетанной травме и АсАТ при всех видах травм. В дальнейшем до 3 суток процесс деструкции клеточных мембран углубляется и остается стабильным с незначительным ростом до 7 суток. Он доминирует в условиях сочетанной травмы. Весомый вклад в их развитие вносит ЧМТ. Самый низкий уровень активности ферментов цитолиза отмечается на фоне самой скелетной травмы. Можно предположить, что наслоения в этих условиях патогенных механизмов ЧМТ оказывает значительное системное воздействие на организм, требующий несмотря хирургическую коррекцию зоны поражения вести поиск эффективных мембранопротекторных средств.

DYNAMICS OF THE CYTOLYSIS INDICES IN THE CONDITIONS OF THE EARLY PERIOD OF THE TRAUMATIC DISEASE AFTER SKELETAL, CRANIAL-CEREBRAL TRAUMA AND THEIR COMBINATION – In experiments on male rats performance dynamics cytolysis studied in terms of the early period of traumatic disease after skeletal, traumatic (TBI) brain injury and their combinations. The animals were divided into 4 groups: control (6 intractrats) and three experimental. In the first experimental group we modeled a skeletal trauma by means of striking a dosed blow with obtaining a closed fracture of the both femurs, in the second one – we modeled a closed TBI of a medium type of complexity, in the third one – these traumas were combined. After 1, 3 and 7 days after striking the trauma in the conditions of Sodium-thiopental anesthesia, the animals were taken out the experiment by the method of a total phlebotomy of the heart. In the blood serum the contents of cytolysis markers were determined: activity of the ferments Alanine- and Aspartate transaminase (ALT, AST) by the unified method for the analyzer biochemical Humalyzer, 2000. After 1 day of post-traumatic period the ALT activity in case of combined trauma and AST in case of all types of traumas grows. In future up to the third day, the destruction process of the cell membranes deepens and remains stable with the insignificant growth up to the seventh day. It dominates in the conditions of the combined trauma. The weighty contribution in their development brings TBI. The lowest activity level of the cytolysis ferments is noticed on the background of the skeletal trauma itself. It can be supposed that the stratification in these conditions of pathogenous mechanisms of TBI makes a significant system influence on the organism that demands regardless of the surgical correction the wound zone searching the effective membrane-protective means.

Ключові слова: травматична хвороба, цитоліз.
Ключевые слова: травматическая болезнь, цитолиз.
Key words: traumatic disease, cytolysis.

ВСТУП Актуальною проблемою сучасного урбанізованого суспільства став травматизм. Незважаючи на значні здобутки у діагностиці та лікуванні травмованих осіб, його наслідки залишаються невтішними, що зумовлено збільшенням частки множинних і поєднаних пошкоджень із ураженням кісток скелета, черепа і мозку та розвитком травматичної хвороби [4]. У період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби досі не розв'язаною проблемою є розвиток поліорганної недостатності, що нерідко стає основною причиною смерті [7]. В основі її розвитку лежать патологічні зміни цитоплазматичних мембран у тканинах, віддалених від безпосереднього місця травми, із подальшою загибеллю клітин шляхом некрозу чи апоптозу. В розвитку системного цитолізу провідну роль відіграють прозапальні медіатори, які розповсюджуються з током крові від уражених тканин і викликають розвиток системної відповіді організму на запалення [1]. Явища цитолізу на системному рівні відмічаються як у період ранніх, так і пізніх проявів травматичної хвороби [3]. Проте недостатньо вивчено особливості формування цитолітичного синдрому в умовах ізольованої скелетної і черепно-мозкової травм та їх поєднання.

Метою роботи було з'ясувати динаміку показників цитолізу в умовах раннього періоду травматичної хво-

роби після скелетної, черепно-мозкової травми та їх поєднання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 90 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, які перебували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на 4 групи: контрольну (6 інтактних щурів) та 3 дослідні. У першій дослідній групі моделювали скелетну травму шляхом нанесення дозованого удару спеціальним пристроєм по кожному стегну із досягненням закритого перелому [6], у другій – моделювали закриту ЧМТ середнього ступеня тяжкості за методикою, описаною в роботі [2], у тертій – ці травми поєднували. Усі експерименти проводили в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг·кг$^{-1}$ маси).

Через 1, 3 і 7 діб після нанесення травми в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. У сироватці крові визначали вміст маркерів цитолізу: активність ферментів аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer, 2000.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" з використанням критерію Манна–Уїтні у програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як видно з таблиці 1, після скелетної травми активність АлАТ через 1 добу збільшувалася, порівняно з контрольною групою, проте результат виявився статистично не достовірним ($p>0,05$). У подальшому показник підвищувався і через 3–7 діб досягав максимального рівня. У ці терміни спостереження він відповідно на 23,6 і 26,1 % був більшим, ніж у контрольній групі ($p<0,05$) та на 12,4 і 14,7 % перевищував рівень 1 доби спостереження ($p<0,05$). Аналогічні порушення відмічалися й у групі тварин, яким моделювали ЧМТ, проте через 3 і 7 діб показник перевищував рівень контрольної групи відповідно на 36,6 і 45,4 % ($p<0,05$). Отриманий результат був також більшим порівняно із 1 добою спостереження. Найбільше зростання активності АлАТ сироватки крові відмічалося після моделювання поєднаної травми. Вже з 1 доби показник ставав статистично достовірно більшим, ніж у контролі, – на 18,9 % ($p<0,05$). У подальшому він зростав і через 3 доби був більшим від контрольного рівня на 59,7 %, а через 7 діб – на 73,3 % ($p<0,05$).

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясувалося, що через 1 добу після нанесення травми, незважаючи на її походження, активність АлАТ сироватки крові була практично однаковою ($p_{1-2}>0,05$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}>0,05$). Проте через 3 і 7 діб показник ставав істотно більшим на тлі поєднаної травми порівняно зі скелетною та ЧМТ ($p_{1-3}<0,05$, $p_{2-3}<0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 3 доби показник залишався практично однаковим в умовах скелетної і черепно-мозкової травм ($p>0,05$), проте через 7 діб на тлі ЧМТ він ставав істотно більшим, ніж на тлі самої скелетної травми (на 15,2 %, $p<0,05$).

У свою чергу, активність АсАТ сироватки крові (табл. 2) в умовах модельованих травм була статистично достовірно більшою від контролю в усі терміни спостереження. Після скелетної травми через 1 добу показник перевищував контрольний рівень на 29,7 %, через 3 доби – на 44,2 %, через 7 діб – на 49,5 %. В умовах ЧМТ він відповідно зростав на 15,7, 54,8 і 73,8 %, після поєднаної травми – відповідно на 34,5; 78,4 і 89,0 % ($p<0,05$). Варто відмітити, що після модельованих травм показник досягав максимального рівня вже через 3 доби посттравматичного періоду, що після ЧМТ і поєднаної травм виявилося статистично достовірним порівняно із 1 добою ($p<0,05$). Через 7 діб показник збільшував-

Таблиця 1. Активність АлАТ сироватки крові (Од·л$^{-1}$) після скелетної і черепно-мозкової травм та їх поєднання (Mm)

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Скелетна	185,8±8,5 (n=6)	204,3±7,0 (n=8)	229,6±6,8^{*1} (n=10)	234,3±6,1^{*1} (n=10)
Черепно-мозкова		207,6±6,6 (n=8)	253,9±7,6^{*1} (n=10)	270,1±9,7^{*1} (n=9)
Поєднана		220,7±5,8* (n=8)	296,8±13,5^{*1} (n=9)	322,0±8,4^{*1} (n=8)
p_{1-2}		>0,05	>0,05	<0,05
p_{1-3}		>0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		>0,05	<0,05	<0,05

Таблиця 2. Активність АсАТ сироватки крові (Од·л$^{-1}$) після скелетної і черепно-мозкової травм та їх поєднання (Mm)

Вид травми	Контроль	Тривалість посттравматичного періоду		
		1 доба	3 доби	7 діб
Скелетна	104,1±2,8 (n=6)	135,0±5,7* (n=8)	150,1±4,6* (n=10)	155,6±5,6^{*1} (n=10)
Черепно-мозкова		120,4±4,5* (n=8)	161,1±4,8^{*1} (n=10)	180,9±8,5^{*1} (n=9)
Поєднана		140,0±5,0* (n=8)	185,7±8,3^{*1} (n=9)	196,8±8,3^{*1} (n=8)
p_{1-2}		>0,05	>0,05	<0,05
p_{1-3}		>0,05	<0,05	<0,05
p_{2-3}		<0,05	>0,05	>0,05

ся, проте результат у всіх дослідних групах виявився статистично не достовірним порівняно з 3 добою ($p>0,05$).

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясувалося що вже через 1 добу посттравматичного періоду активність АсАТ сироватки крові була істотно більшою після поєднаної травми порівняно із ЧМТ (на 16,3 %, $p<0,05$). Через 3 доби після поєднаної травми показник продовжував бути більшим, ніж в інших дослідних групах, проте результат виявився статистично значущим тільки порівняно з самою скелетною травмою (на 23,7 %, $p_{1-3}<0,05$). Через 7 діб спостерігалося виражене домінування активності АсАТ у тварин, яким моделювали ЧМТ і поєднану травму, порівняно із самою скелетною (відповідно на 16,2 і 26,5 %, $p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що в патогенезі досліджуваних травм, незважаючи на їх походження, має місце розвиток цитолітичних процесів, які носять системний характер. У цих умовах вже через 1 добу посттравматичного періоду зростає активність АлАТ при поєднаній травмі та АсАТ при всіх видах травм. Чітко спостерігаються прояви взаємного обтяження кожної травми зокрема, що належить до характерних ознак поєднаної травми [5]. В цих умовах, як свідчать дані літератури, основним механізмом гіперферментемії є безпосереднє пошкодження клітин у місці травми, а також результат системної мембарнопатії зі збільшенням проникності клітинних мембран, зумовленої гіпоксією та активацією ліпідної пероксидації на тлі виснаження антиоксидантних резервів [8].

У подальшому до 3 доби процес деструкції клітинних мембран поглиблюється і залишається стабільним із незначним зростанням до 7 доби. Він домінує в умовах поєднаної травми. Вагомий внесок у їх розвиток вносить ЧМТ, що відмічалося й у роботах інших авторів [2]. Найнижчий рівень активності ферментів цитолізу відмічається на тлі самої скелетної травми. Можна припустити, що нашарування в цих умовах патогенних механізмів ЧМТ здійснює значний системний вплив на організм, що вимагає попри хірургічну корекцію зони ураження вести пошук ефективних мембранопротекторних засобів.

ВИСНОВКИ 1. У патогенезі ранніх проявів травматичної хвороби після скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм значну роль відіграє деструкція клітинних мембран, що проявляється накопиченням в крові цитоплазматичних і мітохондріальних ферментів АлАТ і АсАТ та відмічається вже через 1 добу експерименту.

2. Динаміка активності ферментів свідчить про їх максимальне зростання до 3 доби експерименту при кожному виді травм і розвиток синдрому взаємного обтяження, що проявляється найвищим їх рівнем після поєднаної краніоскелетної травми.

Перспективи подальших досліджень Встановлена активація процесів деструкції клітинних мембран в умовах тяжкої травми націлює на необхідність пошуку ефективних засобів мембранопротекторної терапії в умовах, що стане предметом подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзюба Д. А. Показатели активации апоптоза в течении политравмы тяжелой степени / Д. А. Дзюба И. Р. Малыш, Л. В. Згржебловская // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаєва. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 53–58.

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

3. Козак Д. В. Динаміка показників цитолізу в умовах політравми / Д. В. Козак // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 2 (58). – С. 50–52.

4. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі : методичні рекомендації / Г. Г. Рощін, Ю. О. Гайдаєв, О. В. Мазуренко [та ін.]. – К., 2003. – 33 с.

5. Оценка тяжести и прогноз травматического шока у пострадавших с сочетанной травмой / В. Н. Денисенко, В. В. Бурлика, С. А. Король, В. В. Бондаренко // Проблемы военного здравоохранения. – К. : Янтар, 2002. – С. 8–15.

6. Придруга С. М. Порушення гуморальної ланки імунітету в період пізніх проявів політравми та його корекція тіотриазоліном / С. М. Придруга, Р. М. Борис // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 1 (65). – С. 96–101.

7. Селезнев С. А. Изменения функций внутренних органов при тяжелой механической травме / С. А. Селезнев, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот // Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях : материалы к "круглому столу" / СПб. : НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. – СПб., 2001. – 18 с.

8. Ritchie A. H. Elevated liver enzymes as a predictor of liver injury in stable blunt abdominal trauma patients: case report and systematic review of the literature / A. H. Ritchie, D. M. Williscroft // Can. J. Rural. Med. Fall. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 283–287.

Отримано 23.02.2015