

**ВПЛИВ ГІПОЕСТРОГЕННОГО ОСТЕОПОРОЗУ НА ПРОЯВИ ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМУ В ДИНАМІЦІ ПІЗЬНОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ**

ВПЛИВ ГІПОЕСТРОГЕННОГО ОСТЕОПОРОЗУ НА ПРОЯВИ ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМУ В ДИНАМІЦІ ПІЗЬНОГО ПЕРІОДУ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ – В умовах видалення гонад у самок лабораторних щурів через 1 місяць відмічається посилення процесів цитолізу, яке супроводжується підвищенням активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові порівняно з інтактними тваринами. Нанесення скелетної і краніоскелетної травм в умовах експериментального гіпоестрогенного остеопорозу супроводжується більшим цитолітичним синдромом в пізній період травматичної хвороби, ніж у тварин без остеопорозу, що проявляється вищим рівнем процесів цитолізу через 1 і 2 місяці посттравматичного періоду.

ВЛИЯНИЕ ГИПОЭСТРОГЕННОГО ОСТЕОПОРОЗА НА ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ДИНАМИКЕ ПОЗДНЕГО ПЕРИОДА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ – В условиях удаления гонад у самок лабораторных крыс через 1 месяц отмечается усиление процессов цитолиза, которое сопровождается повышением активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови по сравнению с интактными животными. Нанесение скелетной и краниоскелетной травм в условиях экспериментального гипоестрогенного остеопороза сопровождается большим цитолитическим синдромом в поздний период травматической болезни, чем у животных без остеопороза, что проявляется высоким уровнем процессов цитолиза через 1 и 2 месяца посттравматического периода.

THE INFLUENCE OF HYPOESTROGENIC OSTEOPOROSIS TO MANIFESTATIONS OF CYTOLYTIC SYNDROME IN DYNAMICS OF THE LATE PERIOD OF TRAUMATIC DISEASE – In conditions of the removal of the gonads in females laboratory rats after 1 month it was noted increased process of cytolysis is accompanied by an increase in serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity in comparison to intact animals. Application of skeletal and cranio-skeletal injury in experimental hypoeostrogenic osteoporosis is accompanied by a large cytolitic syndrome in the late period of traumatic disease, than animals without osteoporosis, which manifests a high level of cytolysis processes after 1 and 2 months post-traumatic period.

**Ключові слова:** краніоскелетна травма; гіпоестрогенний остеопороз; цитоліз.

**Ключевые слова:** краниоскелетная травма; гипоестрогенный остеопороз; цитолиз.

**Key words:** cranio-skeletal injury; hypoeostrogenic osteoporosis; cytolysis.

**ВСТУП** Скелетна травма є актуальною проблемою сьогодення. Вона належить до основної причини летальності осіб віком до 40 років. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні травмованих, при тяжкій краніоскелетній травмі результати продовжують залишатися незадовільними, що змушує поглиблено вивчати патогенез травматичної хвороби [12].

Важливу роль у патогенезі виникнення переломів під дією травматичних чинників в подальшому репаративному остеогенезі відіграє остеопороз [4]. Це, насамперед, характерно для гіпоестрогенного остеопорозу, який вражає жінок в постменопаузальному періоді та у випадках хірургічного видалення гонад [10]. Дефіцит естрогенів сприяє зменшенню маси кісткової тканини в одиниці її об'єму, що призводить до посилення крихкості кісток та збільшення частоти переломів [14]. Крім цього, зменшен-

ня продукції естрогенів зумовлює виникнення ряду патологічних процесів з формуванням широкого спектра захворювань, серед яких, крім остеопорозу, важливими є серцево-судинні захворювання, ендокринні розлади, ожиріння, цукровий діабет, аутоімунна патологія, метаболічний синдром [13]. Все це не може не позначитися на перебігу травматичної хвороби, в основі патогенезу якої лежать системні порушення, які торкаються розвитку дисфункції органів і систем, віддалених від безпосереднього місця травми [9].

Як відомо, в основі розвитку поліорганної недостатності лежать патологічні зміни клітинних мембран з їх подальшою загибеллю шляхом некрозу чи апоптозу. Некротичні зміни створюють несприятливий фон для одужання. Завдяки виходу лізосомальних ферментів процеси запалення посилюються з розвитком системних реакцій організму [2]. Тому визначення активності процесів цитолізу є важливим маркером перебігу травматичної хвороби та прогнозування ефективності лікування [6].

Однак патогенетичні особливості розвитку процесів цитолізу в умовах тяжкої скелетної травми на тлі гіпоестрогенного остеопорозу вивчені недостатньо, що значно обмежує розуміння механізмів поєднання цих патологічних процесів та пошук нових підходів розробки ефективних патогенетично обґрунтованих засобів корекції поліорганної недостатності та стимулювання репаративного остеогенезу.

Метою роботи було з'ясувати вплив гіпоестрогенного остеопорозу на прояви цитолітичного синдрому в динаміці пізнього періоду травматичної хвороби

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти виконано на нелінійних білих щурах-самках масою 200–220 г. Модель постменопаузального остеопорозу виконували на нелінійних білих щурах-самках масою 200–220 г шляхом оперативного видалення гонад [5]. Через 1 місяць в одній групі тварин моделювали ізольований перелом стегна, у другій – додатково викликали закрити черепно-мозкову травму (ЧМТ) II ступеня тяжкості [3]. У групі порівняння зазначені травми моделювали у здорових тварин. Контрольну групу склали інтактні тварини та тварини із остеопорозом через 1 місяць після видалення гонад, яких не травмували.

Через 1 і 2 місяці посттравматичного періоду в тварин визначали активність аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатора “Humalyser 2000” і наборів реактивів фірми “Humap” (Німеччина).

Отримані цифрові дані обробляли статистично. Достовірність відмінностей між дослідними і контрольною групами оцінювали з використанням програми STATISTICA (“StatSoft, Inc.”, США).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Як видно з таблиці 1, у вихідному стані наявність гіпоестрогенного остеопорозу супроводжувалася вищою активністю АлАТ сироватки крові (на 24,5 %), порівняно із тваринами без остеопорозу, що виявилось статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ).

Через 1 місяць після моделювання скелетної травми у тварин без остеопорозу активність АлАТ була суттєво більшою, ніж у контрольній групі (на 41,7 %,  $p < 0,05$ ). Через 2 місяці показник знижувався, досягав рівня конт-

Таблиця 1. Активність АлАТ сироватки крові (Од·л<sup>-1</sup>) в динаміці краніоскелетної травми у тварин із гіпоестрогенним остеопорозом (M±m)

Умова експерименту	Вид травми	Вихідний стан	Термін спостереження, місяць		p
			1	2	
Без остеопорозу	Скелетна травма	70,70±3,76 (n=6)	100,2±5,4* (n=6)	80,50±4,21 (n=6)	<0,05
	Скелетна травма + ЧМТ		92,00±4,32* (n=6)	85,29±4,32* (n=7)	>0,05
Остеопороз	Скелетна травма	88,03±3,43# (n=6)	128,3±5,0* (n=7)	95,13±3,46 (n=8)	<0,05
	Скелетна травма + ЧМТ		143,3±4,0** (n=7)	105,1±3,9* (n=7)	<0,05
p <sub>1</sub>			<0,05	<0,05	
p <sub>2</sub>			<0,05	<0,05	

Примітки: тут і в таблиці 2:

- 1) # – відмінності між групами тварин з остеопорозом і без остеопорозу у вихідному стані статистично вірогідні (p<0,05);
- 2) ^ – відмінності між групами тварин із скелетною травмою та скелетною травмою в поєднанні із ЧМТ статистично вірогідні (p<0,05);
- 3) \* – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05);
- 4) p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей тварин із скелетною травмою на тлі остеопорозу і без остеопорозу статистично вірогідні (p<0,05);
- 5) p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей тварин із краніоскелетною травмою на тлі остеопорозу і без остеопорозу статистично вірогідні (p<0,05).

ролю (p>0,05) і був статистично вірогідно меншим, ніж через 1 місяць посттравматичного періоду (на 19,7 %, p<0,05). У тварин, яким моделювали краніоскелетну травму, активність АлАТ сироватки крові у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду була статистично вірогідно більшою, ніж у контролі: через 1 місяць – на 30,1 %, через 2 місяць – на 20,6 % (p<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що, хоча показник через 2 місяці в цій групі знижувався, результат виявився статистично не вірогідним порівняно з попереднім терміном спостереження (p>0,05). В цих умовах також не відмічалось істотних відмінностей активності цього ферменту в сироватці крові тварин із самою скелетною травмою та поєднаною краніоскелетною травмою (p>0,05).

У тварин, яким попередньо моделювали гіпоестрогенний остеопороз, нанесення самої скелетної травми супроводжувалося підвищенням, порівняно з контролем, активності АлАТ сироватки крові через 1 місяць посттравматичного періоду (на 45,7 %, p<0,05). Через 2 місяці показник знижувався, досягав рівня контрольної групи і був на 25,8 % меншим, ніж через 1 місяць посттравматичного періоду (p<0,05). У тварин, яким додатково моделювали ЧМТ на фоні остеопорозу, активність АлАТ сироватки крові через 1 місяць посттравматичного періоду значно зростала: на 62,8 % (p<0,05). Через 2 місяці величина показника суттєво знижувалася стосовно попереднього терміну спостереження (на 26,7 %, p<0,05),

проте продовжувала перевищувати контрольний рівень (на 19,4 %, p<0,05).

Нанесення краніоскелетної травми на тлі остеопорозу зумовлювало статистично вірогідно більший рівень АлАТ у сироватці крові через 1 місяць посттравматичного періоду, ніж у тварин із самою скелетною травмою (на 11,7 %, p<0,05). Через 2 місяці між цими групами істотних відмінностей не спостерігалось (p>0,05).

Порівнюючи дослідні групи з остеопорозом і без остеопорозу між собою, з'ясувалося, що активність АлАТ сироватки крові у всі терміни спостереження перевищувала в тварин із остеопорозом як на тлі скелетної травми (через 1 місяць – на 28,0 %, через 2 місяці – на 18,2 %, p<0,05), так і на тлі поєднаної травми (через 1 місяць – на 55,8 %, через 2 місяці – на 23,2 %, p<0,05).

Як видно з таблиці 2, моделювання гіпоестрогенного остеопорозу супроводжувалося підвищенням активності АсАТ у сироватці крові – на 15,0 % (p<0,05). У тварин без остеопорозу через 1 місяць після нанесення скелетної травми активність цього ферменту в сироватці крові була на 36,7 % більшою, ніж у контролі (p<0,05). Через 2 місяці величина досліджуваного показника нормалізувалася (p>0,05 стосовно контрольної групи) і виявилася істотно меншою, ніж через 1 місяць посттравматичного періоду (на 19,8 %, p<0,05).

В умовах поєднання скелетної травми і ЧМТ через 1 місяць показник суттєво перевищував рівень контрольної

Таблиця 2. Активність АсАТ сироватки крові (Од·л<sup>-1</sup>) в динаміці краніоскелетної травми у тварин із гіпоестрогенним остеопорозом (M±m)

Умова експерименту	Вид травми	Вихідний стан	Термін спостереження, місяць		p
			1	2	
Без остеопорозу	Скелетна травма	146,3±5,2 (n=6)	200,0±7,0* (n=6)	160,3±5,2 (n=6)	<0,05
	Скелетна травма + ЧМТ		202,3±6,4* (n=6)	186,1±4,5** (n=7)	>0,05
Остеопороз	Скелетна травма	168,3±5,7# (n=6)	229,0±9,4* (n=7)	190,8±5,5* (n=8)	<0,05
	Скелетна травма + ЧМТ		245,7±6,3* (n=7)	198,0±6,7* (n=7)	<0,05
p <sub>1</sub>			<0,05	<0,05	
p <sub>2</sub>			<0,05	>0,05	

групи (на 38,3 %,  $p < 0,05$ ) й залишався на такому ж рівні через 2 місяці спостереження, перевищуючи контрольну групу на 27,2 % ( $p < 0,05$ ). В цих експериментальних умовах активність АсАТ сироватки крові через 1 місяць посттравматичного періоду була практично однаковою, що й у тварин, яким наносили саму скелетну травму ( $p > 0,05$ ). Проте через 2 місяці цей показник в умовах поєднаної травми виявився істотно більшим (на 16,1 %,  $p < 0,05$ ).

Порівнюючи дослідні групи із остеопорозом і без остеопорозу між собою, з'ясувалося, що у тварин із самою скелетною травмою активність АсАТ сироватки крові через 1 і 2 місяці посттравматичного періоду суттєво перевищувала на тлі остеопорозу (відповідно на 14,5 і 19,0 %,  $p_1 < 0,05$ ).

В умовах поєднаної травми активність цього ферменту в сироватці крові була більшою у групі з остеопорозом тільки через 1 місяць посттравматичного періоду (на 21,4 %,  $p_2 < 0,05$ ), разом з тим, як через 2 місяці показник істотно між групами порівняння не відрізнявся ( $p_2 > 0,05$ ).

Таким чином, моделювання гіпоестрогенного остеопорозу вже через 1 місяць після видалення гонад супроводжується розвитком цитолітичного синдрому порівняно з інтактними тваринами. Моделювання самої скелетної травми супроводжується підвищеною активністю в сироватці крові АлАТ і АсАТ через 1 місяць посттравматичного періоду й поступово знижується до величини контрольної групи через 2 місяці. Поєднання скелетної травми із ЧМТ супроводжується аналогічними порушеннями в динаміці посттравматичного періоду за активністю АлАТ, проте активність АсАТ суттєво вища в умовах поєднаної травми через 2 місяці посттравматичного періоду й не досягає рівня контролю. Отримані результати в цілому відповідають сучасним уявленням про динаміку маркерів цитолізу в умовах пізнього періоду травматичної хвороби [1, 8]. Вони свідчать про тривалу активність чинників, які зумовлюють пошкодження клітинних мембран і є найбільшми в умовах поєднаної краніоскелетної травми. У свою чергу, моделювання гіпоестрогенного остеопорозу зумовлює вищий рівень АлАТ і АсАТ у сироватці крові практично в усі терміни спостереження як у тварин із самою скелетною травмою, так і тварин із поєднаною травмою, за винятком активності АсАТ сироватки крові, яка через 2 місяці посттравматичного періоду практично однакова у групах порівняння.

Отже, дефіцит естрогенів в умовах скелетної і краніоскелетної травм супроводжується більшим цитолітичним синдромом, ніж у тварин зі збереженими гонадами. Цей факт вказує на вагомий роль естрогенів у патогенезі травматичної хвороби. Він, очевидно, зумовлений більшим ураженням клітинних мембран, насамперед активними формами кисню та продуктами ліпідної пероксидації, що має місце при тяжкій травмі [7]. Як відомо, естрогени – естрадіол, естріол та естрон ефективно пригнічують пероксидне окиснення ліпідів, механізм дії яких подібний до  $\alpha$ -токоферолів [11]. Саме тому активність ферментів цитолізу вже через 1 місяць після видалення гонад є більшою, ніж в інтактних тварин, та суттєво перевищує після нанесення травм. В останньому випадку, ймовірно має місце нашарування патогенних чинників як гіпоестрогенії, так і травматичної хвороби.

Таким чином, зниження продукції естрогенів суттєво впливає на перебіг травматичної хвороби й посилює явища цитолізу, які суттєво більші в умовах поєднаної краніоскелетної травми.

**ВИСНОВКИ** 1. В умовах видалення гонад у самок лабораторних щурів через 1 місяць відмічається посилення процесів цитолізу, яке супроводжується підвищенням активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові порівняно з інтактними тваринами.

2. Нанесення скелетної і краніоскелетної травм в умовах експериментального гіпоестрогенного остеопорозу супро-

воджується більшим цитолітичним синдромом в пізній період травматичної хвороби, ніж у тварин без остеопорозу, що проявляється вищим рівнем АлАТ і АсАТ у сироватці крові через 1 і 2 місяці посттравматичного періоду як у тварин із самою скелетною травмою, так і тварин із поєднаною краніоскелетною травмою, за винятком активності АсАТ сироватки крові, яка через 2 місяці посттравматичного періоду практично однакова у групах порівняння.

**Перспективи подальших досліджень** У перспективі доцільно комплексно вивчити особливості перебігу тяжкої травми в умовах гіпоестрогенного остеопорозу з метою виділення ключових механізмів поглиблення травматичної хвороби.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Борис Р. М. Вплив клітинної терапії на динаміку процесів цитолізу в ранній і пізній період поєднаної краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою / Р. М. Борис // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2016. – № 1. – С. 8–12.
2. 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. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 53–58.
3. Ельский В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во "Новый мир", 2008. – 140 с.
4. Казимирко В. К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. – 2-е изд. / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. – К. : МОРИОН, 2006. – 160 с.
5. Камышников В. С. Клинико-лабораторный мониторинг биохимических маркеров остеопороза в эксперименте / В. С. Камышников, Ю. Д. Коваленко, Н. Н. Кохнович // Достижения медицинской науки Беларуси. – 2003. – [http://med.by/dmn/book.php?book=03-18\\_10](http://med.by/dmn/book.php?book=03-18_10).
6. Козак Д. В. Вплив карбацетама на динаміку показників цитолізу та вміст циркулюючих імунних комплексів в умовах політравми / Д. В. Козак // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 2 (75). – С. 80–82.
7. Придруга С. М. Динаміка вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів в печінці щурів у період пізніх проявів травматичної хвороби та корекції відхилень тіотриазолоном / С. М. Придруга // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 1, № 4. – С. 244–247.
8. Придруга С. М. Динаміка показників цитолізу та ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби та їх корекція тіотриазолоном / С. М. Придруга, Ю. І. Бондаренко, Р. М. Борис // Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. 12, № 1 (43). – С. 42–45.
9. Причини смертності у постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми / С. О. Гур'єв, П. В. Ганасієнко, О. С. Соловйов, Ю. І. Павлішен // Літопис травматології та ортопедії. – 2012. – № 1–2. – С. 41–42.
10. Резниченко Н. А. Патогенетическое обоснование использования ресвератрола, витаминов D и E для коррекции постменопаузальных расстройств / Н. А. Резниченко, Э. А. Майлян // Проблемы старения и долголетия. – 2014. – № 2. – С. 1–7.
11. Харченко В. В. Природні біоантиоксиданти та печінка / В. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6. – С. 79–85.
12. Stimulating the Central Nervous System to Prevent Intestinal Dysfunction After Traumatic Brain Injury / V. Bansal, T. Costantini, S. Ryu [et al.] // Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care. – 2010. – Vol. 68, Is. 5. – P. 1059–1064.
13. Lizcano F. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause / F. Lizcano, G. Guzmán // Biomed. Res. Int. – 2014. – doi: 10.1155/2014/757461.
14. Uetake T. Osteoporosis in elderly patients / T. Uetake, N. Enomoto // Nihon Rinsho. – 2007. – Vol. 65, № 5. – P. 933–938.

Отримано 12.07.16