

УДК 616-001.5-06:616-008.6]-092.9

Ю. І. Бондаренко<sup>1</sup>  
С. М. Придруга<sup>1</sup>  
Р. М. Борис<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачовського

<sup>2</sup>ДП “Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України”

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

**Ключові слова:** травматична хвороба, тіотриазолін, цитоліз, ендогенна інтоксикація.

**Резюме.** В умовах періоду пізніх проявів травматичної хвороби (з 14-ї по 28-у добу посттравматичного періоду) у сироватці крові відмічається підвищена активність маркерних ферментів цитолізу та вміст продуктів ендогенної інтоксикації. Їх динаміка носить коливальний характер із досягненням найбільших величин на 21 добу. Застосування тіотриазоліну в дозі 9,07 мг х кг<sup>-1</sup> з 7 до 14 діб посттравматичного періоду супроводжується зниженням активності ферментів цитолізу, вмісту продуктів ендогенної інтоксикації та нижчим еритроцитарним індексом інтоксикації, ніж у нелікованих тварин, що відмічається в усі терміни спостереження.

### Вступ

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

Останніми роками різко зросла частка політрави в 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 [1, 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 відмічаються періоди загострення і стихання проявів патологічного процесу [5, 6]. Найбільші відхилення відмічаються на 1-7 і 21-28-у доби після нанесення травми, що супроводжується зростанням загибелі тварин. Разом із тим, стихання патологічного процесу з 7-ої до 14-ої доби свідчить про залучення ендогенних механізмів саногенезу, що націлило нас на можливість профілактики загострення ТХ в період її пізніх проявів шляхом впливу на ключові її механізми саме в цей часовий проміжок.

У працях В.М. Єльського та співавторів (2011) на основі оцінки показників ендогенної інтоксикації показана 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 в умовах політравми.

### Мета дослідження

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

### Матеріал і методи

Експерименти виконано на 54 нелінійних білих щурах-самцях масою 200-220 г. Тварин розподілили на 3 групи: контрольну (6 тварин) та дві дослідних (по 24 тварини). У першій дослідній групі моделювали політравму й імітували лікування шляхом внутрішньочеревного введення фізіологічного розчину в еквівалентній до основного лікувального препарату дозі; у другій дослідній групі моделювали політравму і проводили корекцію шляхом внутрішньочеревного введення тіотриазоліну фірми “Артеріум” (Україна) у вигляді 2,5 % розчину в дозі 9,07 мг х кг<sup>-1</sup>, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини

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

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

Тварин умертвляли в умовах тіопентало-натрієвого знечулення шляхом тотального кровопускання з серця. Ступінь ендотоксемії визначали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси при довжинах хвиль 254 і 280 нм (фракції  $M_{254}$ ,  $M_{280}$ ) (Н.І. Габріелян і співавт., 1985), її тяжкість – за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІ) (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) за уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000.

Усі експерименти виконано із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких 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.

### Обговорення результатів дослідження

Як видно з табл. 1 на 14 добу посттравматичного періоду активність АлАТ сироватки крові в 3,6 раза була більшою 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-у 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 зниження величина даного показника на 28-у добу продовжувала статистично вірогідно перевищувати рівень контролю (у 2,4 раза,  $p < 0,001$ ).

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

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

Таким чином, за умов модельованої політравми в період пізніх проявів ТХ на 14 добу активність АлАТ і АсАТ сироватки крові статистично вірогідно перевищувала рівень контролю. На 21-у добу відмічається статистично значуще збільшення активності фермента, яке на 28 знижується, причому істотним зниження виявилось лише за величиною АлАТ. Обидва показники на 28-у добу не досягають рівня контролю.

В умовах застосування тіотриазоліну (див. табл. 1) динаміка відхилень досліджуваних показників виявилася значно меншою. Вже на 14 добу активності АлАТ і АсАТ сироватки крові були відповідно всього на 19,1 і на 15,8 % більшими від рівня контролю ( $p < 0,05$ ), що виявилось відповідно у 3,6 і 2,0 раза меншим стосовно групи нелікованих тварин ( $p < 0,001$ ). На 21-у добу активність АлАТ сироватки крові збільшувалася (на 66,6 % стосовно попереднього терміну спостереження), а на 28-у добу – знижувалася, не досягаючи рівня 14-ої доби. У ці терміни величина досліджуваного показника була статистично вірогідно меншою, ніж у нелікованих тварин (відповідно на 48,9 і 28,4 %,  $p < 0,001$ ).

Динаміка відхилень активності АсАТ була аналогічною: на 21-у добу величина даного показника зростала на 31,2 % стосовно попереднього терміну спостереження ( $p_1 < 0,05$ ), на 28 – знижувалася на 20,6 % стосовно півня 21 доби, проте не досягала контролю. На 21 і 28 доби активність АсАТ була статистично вірогідно 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 з 14-ої доби експерименту. У подальшому на 21-у добу вони збільшувалися й на 28-у добу знижувалися, залишаючись при цьому істотно меншими, ніж у нелікованих тварин.

Аналізуючи рівень ендогенної інтоксикації в період пізніх проявів травматичної хвороби (табл. 2), було встановлено, що у нелікованих тварин на 14-у добу посттравматичного вміст у крові  $M_{254}$ ,  $M_{280}$  та ЕІ суттєво перевищував рівень контролю: відповідно на 85,7, 115,4 та 34,2 % ( $p < 0,001$ ).

Через 21-у добу величина зазначених показників стосовно попереднього терміну спостереження статистично достовірно зростала: відпові-

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

Таким чином, період пізніх проявів політравми супроводжується значним ендотоксикозом, який на 14-у добу значно перевищує рівень контролю. На 21-у добу відмічається збільшення досліджуваних показників, які на 28 повертаються до рівня 14-ої доби.

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

На 28-у добу величини показників ендogenous інтоксикації знижувалися (відповідно на 40,6, 34,3 і 11,6 % порівняно із рівнем 21-ої доби,  $p_2 < 0,05-0,001$ ) й досягали величини 14-ої доби ( $p_1 > 0,05$ ). Величини досліджуваних показників в 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-у добу супроводжувалося нижчим рівнем ЕП, в інші терміни, незважаючи на збільшення вмісту крові МСМ<sub>254-280</sub> та ЕП на 21-у добу, статистично достовірно нижчими величинами зазначених показників.

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 вихід внутрішньоклітинних ензимів у кровоносне русло. Так само, очевидно, зменшувався й ступінь загибелі клітин паренхіматозних органів, що має місце у

випадках зниження активності цитоплазматичних ферментів у крові [5]. Зниження рівня МСМ та ЕП вказує на менший ступінь ендogenous інтоксикації, що тісно пов'язано із ступенем ураження мембран паренхіматозних органів, метаболізувальною і детоксикаційною функцією печінки та видільною – нирок. Можна припустити, що в умовах проведеного нами експерименту, знижується ступінь дисфункції цих паренхіматозних органів. Це означає, що застосування тіотриазоліну в термін стимуляції власних саногенних механізмів в умовах політравми супроводжується вираженим профілактичним ефектом стосовно поліорганної дисфункції і недостатності.

## Висновки

1. За умов періоду пізніх проявів травматичної хвороби (з 14-ї по 28-у добу посттравматичного періоду) у сироватці крові відмічається підвищена активність маркерних ферментів цитолізу (аланін- і аспартатамінотрансфераз), вміст продуктів ендogenous інтоксикації (молекул середньої маси фракцій 254 і 280 нм) та рівень еритроцитарного індексу інтоксикації. Їх динаміка носить коливальний характер із досягненням найбільших величин на 21-у добу.

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

## Перспективи подальших досліджень

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

**Література.** 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 Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 1. – С. 214–215. 2. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозгової травми / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецьк : Изд-во “Новый мир”, 2008. – 140 с. 3. Использование тиотриазолина в раннем периоде травматической болезни / В. Н. Ельський, С. В. Пищулина, М. С. Кишеня [и др.] // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2011. – Т. 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. Особливості показників пер оксидного окиснення ліпідів в динаміці раннього і пізнього періоду політравми / Д. В. Козак // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2012. – № 3. – С. 103–106. 6. Козак Д. В. Вплив політравми на динаміку раннього апоптозу

тканинних лімфоцитів / Д. В. Козак, А. А. Гудима // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 86–88. 7. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.]. – 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 : зб. наук. праць. – 2006. – Вип. 17. – С. 127–135. 9. Тиотриазолін: фармакологічні аспекти і клінічне застосування / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.]. – Запорожье, Львов : НАУТЛІУС, 2005. – 156 с.

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

*Ю. И. Бондаренко, С. М. Придруга, Р. Н. Борис*

**Резюме.** В условиях периода поздних проявлений травматической болезни (с 14 по 28 сутки посттравматического периода) в сыворотке крови отмечается повышенная активность маркерных ферментов цитолиза и содержание продуктов эндогенной интоксикации. Их динамика носит колебательный характер с достижением наибольших величин на 21 сутки. Применение тиотриазолина в дозе 9,07 мг х кг<sup>-1</sup> с 7 до 14 суток посттравматического периода сопровождается снижением активности ферментов цитолиза, содержания продуктов эндогенной интоксикации и сниженным эритроцитарным индексом интоксикации, чем у нелеченных животных, которое отмечается во все сроки наблюдения.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь, тиотриазолин, цитолиз, эндогенная интоксикация.

#### THE DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND CYTOLYSIS INDICES OF TRAUMATIC DISEASE IN THE LATE MANIFESTATION PERIOD AND THEIR CORRECTION BY THIOTRIAZOLINE

*Yu. I. Bondarenko, S. M. Prydruga, R. M. Borys*

**Abstract.** An increased activity of increased enzymes of cytolysis and a content of endogenous intoxication products are observed under conditions of late period of traumatic disease manifestations (from 14 to 28 days of posttraumatic period) in serum. Their dynamics has oscillatory nature with the greatest values on the 21<sup>st</sup> day. Application of Thiotriazoline in a dose of 9,07 mg x on kg<sup>-1</sup> from 7 to 14 days of post-traumatic period, is accompanied by a decrease in cytolysis enzyme activity, the content of the products of endogenous intoxication and a reduced erythrocyte index of intoxication than in untreated animals which is marked all periods of observation.

**Key words:** traumatic disease, Thiotriazolin, cytolysis, endogenous intoxication.

<sup>1</sup>SHHE “Ternopil State Medical University named by I.Ya. Gorbachevsky” (Ternopil)

<sup>2</sup>SM “Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Transport Ministry of Health of Ukraine” (Odesa)

*Clin. and experim. pathol.- 2013.- Vol.12, №1 (43).-P.42-45.*

*Надійшла до редакції 07.02.2013*

*Рецензент – проф. І. І. Заморський*

*© Ю.І. Бондаренко, С.М. Придруга, Р.М. Борис, 2013*