

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ЕСАУЛОВ АРТЕМ ДМИТРИЕВИЧ

УДК 616-001-039-008.9;616.71-007.274]-085

**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ
СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА, И ПРИНЦИПЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики.

- Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Золотухин Сергей Евгеньевич,
Республиканский травматологический центр
Министерства Здравоохранения Донецкой Народной
Республики, г. Донецк, заведующий отделом
координации научных исследований и
прогнозирования
- Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Михайличенко Вячеслав Юрьевич,
Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
г. Симферополь, Российская Федерация, заведующий
кафедрой общей хирургии
- доктор медицинских наук, старший научный
сотрудник
Жуков Юрий Борисович,
Центральная городская больница № 14 г. Донецка
Министерства Здравоохранения Донецкой Народной
Республики, заведующий отделением травматологии
- Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной хирургии
им. В. К. Гусака Министерства Здравоохранения
Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Защита состоится 10 декабря 2019 года в 12:00 на заседании Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел. (062) 344-41-51, факс: (062) 344-41-51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан « » ноября 2019 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
к. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Технический прогресс и развитие общества характеризуются увеличением роста величины травматизма и повышением тяжести механических повреждений (Андреева Т. М., 2017; Егиазарян К.А. и соавт., 2016; Ершова О. Б. и соавт., 2018; Перцов В. И., 2016). По данным Всемирной организации здравоохранения, смертность от травм занимает третье место после онкологических и сердечно-сосудистых патологий, а у людей в возрасте до 35 лет и вовсе выходит на первое место (Вайсман Д. Ш., 2015; Бондаренко А. В. и соавт., 2016; Гурьев С. Е. и соавт., 2015; Ермолаева Н. К. и соавт., 2013; Стекольщиков Л. В., 2016). По теме травматической болезни написано много работ, однако многие звенья ее патогенеза изучены недостаточно и требуют более глубоких исследований.

За последние годы число заболеваний, для коррекции которых необходимо длительное применение глюкокортикоидных гормонов и их аналогов выросло вдвое, и данная тенденция не стремится к снижению (Насонова В. А., 2009). Использование этих гормонов и на их основе препаратов помогает купировать массу состояний, связанных с аллергическими, ревматологическими и онкологическими заболеваниями (Баранова И. А. и соавт., 2018; Насонова В. А., 2009; Cruz-Topete D et al., 2015). Однако из-за длительного применения глюкокортикоидов у пациентов повышается частота осложнений в виде остеопороза (Баранова И. А. и соавт., 2015, Саад Халим Рамез, 2008). Остеопороз сопровождается уменьшением массы кости и изменением микроархитектоники в единице объема костной ткани, что вследствие повышенной ее хрупкости увеличивает риск развития переломов (Дедов И. И. и соавт., 2011; Лесняк О. М., 2017; Поворознюк В. В., 2014). С возрастом частота остеопороза повышается (Баранова И. А. и соавт., 2018). В классификации остеопороза стероидный остеопороз находится на втором месте, после сенильного и постменопаузального [Ходжсон С., 2007].

Механизм развития глюкокортикоидного остеопороза связан с биологической активностью самих глюкокортикоидов, которые связываются со своими рецепторами, экспрессированными на отсеокластах и остеобластах (Храмцова С. Н., 2008; De Kloet С. S. et al., 2007). Одним из эффектов глюкокортикоидов является выведение кальция почками и уменьшение его всасывания в желудочно-кишечном тракте. Глюкокортикоиды также снижают синтез половых гормонов, которые действуют на костную ткань анаболически (Лесняк О. М. и соавт., 2011; Макеев А. А. и соавт., 2015).

Известно, что механическая травма с сопутствующим стероидным остеопорозом характеризуется высокой летальностью и частотой осложнений (Ельский В.Н. и соавт., 2009; Поворознюк В. В. и соавт., 2012). Однако механизмы нарушений обмена кальция у травмированных людей со стероидным остеопорозом изучены недостаточно. Много имеется спорных вопросов в механизмах действия цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8 и ИЛ-6), кальцитонина и в характере взаимодействия глюкокортикоидов с гормонами щитовидной и паращитовидной желез. Нуждаются в уточнении связи между обменными, бактериологическими и иммунологическими показателями. С

целью более эффективной фармакологической коррекции состояний пострадавших с данной патологией необходимо открытие новых терапевтических мишеней, в основе которых могли бы лежать расстройства гормональной регуляции обмена кальция и иммунологической реактивности. Нам представляется, что в качестве одного из средств для коррекции таких расстройств может быть использован синтетический кальцитонин лосося, выпускаемый в форме препарата «Миакальцик». Лечебная эффективность миакальцика при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза, изучена недостаточно.

Степень разработанности темы. Тема диссертационного исследования имеет междисциплинарный характер и предполагает использование известных патофизиологических, биохимических, бактериологических и иммунологических методов исследования у животных с тяжелой механической травмой, остеопорозом и травмой, протекающей на фоне остеопороза; На основании полученных данных разработаны новые биохимические и иммунологические критерии тяжести остеопороза, травмы и сопутствующего сепсиса, найдены новые фармакологические мишени для коррекции нарушений при тяжелой механической травме, остеопорозе и травме, протекающей на фоне остеопороза. Предложен для целей коррекции этих нарушений фармакологический аналог кальцитонина миокальцик. Установлена в эксперименте его лечебная эффективность.

Цель исследования. Выявить в эксперименте основные закономерности метаболических расстройств и, в частности, минерального обмена, а также установить связь этих нарушений с иммунологической реактивностью и субпопуляционным составом транслоцирующих микроорганизмов при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза и обосновать использование для коррекции этих нарушений кальцитонина.

Задачи исследования:

1. Изучить изменения характера метаболизма при тяжелой механической травме, остеопорозе и при сочетании этой травмы с остеопорозом;
2. Изучить концентрацию кальцитонина, паратиреоидного, тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови и установить особенности нарушений нейроэндокринной регуляции кальциевого обмена при тяжелой механической травме, остеопорозе и при сочетании травмы с остеопорозом;
3. Определить характер субпопуляционного состава транслоцирующих микроорганизмов в крови и выявить их роль в патогенезе сепсиса у животных при тяжелой механической травме, остеопорозе и травме, протекающей на фоне остеопороза;
4. Оценить изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , и показать их патогенетическое значение при тяжелой механической травме, остеопорозе и травме, протекающей на фоне остеопороза;

5. Обосновать применение при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе кальцитонина, оценить его лечебную эффективность и уточнить механизм его лечебного действия.

Объект исследования – моделируемые в эксперименте глюкокортикоидный остеопороз, тяжелая механическая травма и их сочетанная патология, нарушения обмена веществ и нейроэндокринного звена его регуляции, цитокинемия, бактериемия, оценка лечебной эффективности кальцитонина.

Предмет исследования – биохимические, рентгенологические, бактериологические, иммунологические изменения показателей, которые характеризуют состояние кальциевого обмена, нейроэндокринный, цитокиновый ответ организма при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе без лечения и при лечебном использовании кальцитонина.

Научная новизна. Научная новизна полученных результатов заключается в установлении неизвестных ранее сторон патогенеза и лечения тяжелой механической травмы, сочетанной с глюкокортикоидным остеопорозом. В частности:

- в конкретизации характера метаболизма на начальном этапе тяжелой механической травмы, остеопороза и при сочетании этой травмы с остеопорозом;

- в уточнении механизмов нарушения кальциевого обмена и его нейроэндокринной регуляции, участия в ней гормонов кальцитонина, ПТГ, ТТГ, тироксина и 3-йодтиронина, а также ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО;

- в установлении роли кальцитонина в поддержании уровня ионизированного кальция в крови при шоке и определении его противошокового действия.

Новизну характеризуют данные, которые указывают на отягощение посттравматической реакции остеопорозом. Показано, в частности, что само отягощение посттравматической реакции вызывается механизмом недостаточной продукции кальцитонина и гиперметаболизмом с соответствующими изменениями ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 и показателями гиперцитокинемии. Дефицит синтеза и выделения кальцитонина служит основанием для экзогенного введения указанного гормона с лечебной целью.

Теоретическая и практическая значимость работы. В исследовании раскрыты основные закономерности формирования расстройств минерального обмена, гиперметаболизма и иммунологической реактивности при тяжелой механической травме, остеопорозе и тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза. Эти закономерности уточняют теорию патогенеза травматической болезни, раскрывают слабые звенья механизмов защиты организма и точки приложения современных лекарственных препаратов, в том числе кальцитонина, для эффективной коррекции этих нарушений.

Практическое значение полученных результатов работы заключается в разработке рентгенологических, биохимических и иммунологических критериев тяжести экспериментального глюкокортикоидного остеопороза, травмы и сочетанной их патологии в эксперименте. Оно также определяется усовершенствованием методики экспериментального моделирования травмы и остеопороза. Важное значение имеют обоснование и оценка лечебной эффективности миакальцика, а также уточнение показаний для его применения при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе.

Результаты исследования позволяют в эксперименте, используя объективные биохимические, бактериологические и иммунологические критерии тяжести состояния организма, осуществлять выбор и оценку новых методов и средств лечения пострадавших при тяжелой механической травме, остеопорозе и тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза.

Материалы диссертации внедрены в практику травматологических отделений Республиканского травматологического центра МЗ ДНР, в педагогический процесс кафедр травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФИПО, а также патофизиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Тяжелые расстройства минерального обмена, метаболизма и иммунологической реактивности составляют общие и существенные механизмы патогенеза тяжелой механической травмы, стероидного остеопороза и травмы, протекающей на фоне стероидного остеопороза;

2. Кальцитонин принимает участие не только в поддержании уровня ионизированного кальция в крови, но и обладает противошоковым действием, что позволяет его применять для лечения тяжелой механической травмы и травмы, протекающей на фоне стероидного остеопороза.

Апробация материалов работы Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: – заседаниях Донецкого областного общества патофизиологов, ассоциации ортопедов-травматологов (2014 – 2019 г.г.); практических конференциях: Международном медицинском форуме Донбасса (Донецк, 2017 год), 1-ой научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экстренной неотложной помощи в практике врача скорой медицинской помощи» (Ростов на Дону, 2018), XXIV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2018), 2-ом международном медицинском форуму Донбасса (Донецк-2018), XXV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2019), II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса» (Донецк-2019)

Материалы исследования используются при преподавании предмета патологической физиологии и цикла «Травматология» студентам 5 курса

медуниверситета, врачам-интернам, травматологам-ортопедам на курсах повышения квалификации.

Личный вклад соискателя. Вклад соискателя в полученные результаты является основным и заключается в проведении патентно-информационного поиска, в анализе литературных данных, в выполнении всех исследований на животных. Автор самостоятельно моделировал остеопороз, травму и определял физиологические, биохимические, бактериологические и иммунологические показатели. Диссертант также самостоятельно выполнил статистический анализ. Диссертантом написаны самостоятельно все главы диссертации и автореферат, подготовлены для печати статьи и тезисы. Соискателем в настоящем исследовании не были использованы результаты и идеи соавторов публикаций.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, 8 статей в журналах, сборниках и материалах конференций (из них одна статья без соавторов).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех разделов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка использованной литературы (266 наименований, из которых: 189 отечественных источников, 77 зарубежных источников). Текстовая часть работы изложена на 169 страницах. Диссертация содержит 12 таблиц и иллюстрирована 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Моделирование тяжелой механической травмы проводили по модифицированному методу Кеннона (нанесение 50 ударов магнитным ударником по бедрам силой 250 Н/см²). Типы посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного метода измерения кожно-гальванического рефлекса посредством показателя «К» в динамике. У животных после нанесения тяжелой стандартной травмы, развивались три типа посттравматической реакции, названные С.Е. Золотухиным: «шоковым смертельным» (с продолжительностью жизни 18,2±3,1 часа), «шоковым несмертельным» (с продолжительностью жизни 60,0±5,4 часа) и «нешоковым» (с продолжительностью жизни 106,0±10,2 часа). Соответственно, их частота регистрации находилась в соотношении (%): 38:34:28. В настоящем исследовании мы в работу включали крыс, у которых развивался шоковый несмертельный тип посттравматической реакции. Остальных животных брали в работу по другим темам НИР.

Нами разработана экспериментальная модель тяжелой механической травмы, протекающая на фоне глюкокортикоидного остеопороза и критерии тяжести самого остеопороза

Моделирование остеопороза осуществляли путем внутримышечного введения 3 мг/кг метилпреднизолона (фирма «Pfizer», США) в сутки на протяжении 4-5 недель под непосредственным еженедельным рентгенологическим контролем длины пояснично-грудного отдела

позвоночника крысы и учета степени уменьшения средней длины одного позвонка этого сегмента, по которой и определяли (посредством вычисления показателя «R») тяжесть остеопороза (Золотухин С.Е. и соавт., 2009). При моделировании сочетанной патологии первоначально вызывали у крыс остеопороз, а затем наносили травму.

Методы исследования: физиологические (оценка электропроводности тканей), патофизиологические (моделирование глюкокортикоидного остеопороза, травмы и сочетанной их патологии), рентгенологические (рентгенография костей скелета крыс), бактериологические (проведены бактериологические посевы крови на выявление возбудителей), биохимические (определение в сыворотке крови концентрации электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и его фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, фракций липопротеидов), глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина. Определяли также активность ферментов: α -амилазы, аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ-азы и КФ-азы), креатининфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы). Применяли также иммуноферментные методы (определение кальцитонина, паратиреоидного гормона) и радиоиммунологические (определение тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина).

Статистические методы исследования включали выполнение вариационного, корреляционного, регрессионного компьютерного анализа. Выбор методов статистического анализа обосновывали нулевой гипотезой, в основе которой лежит предположение, что анализируемые данные не подчиняются нормальному распределению, статистическая значимость теста Shapiro-Wilk'a и Колмогорова-Смирнова больше 0,05 опровергает это предположение и доказывает нормальность распределения. Полученные нами результаты имели нормальное распределение данных, в связи с чем были использованы параметрические методы анализа. В качестве описательной статистики определяли среднее значение величин (M), ошибку среднего (m), доверительный интервал (ДИ), минимальное и максимальное значения показателя. Анализ различий двух показателей проводили на основании T-теста для независимых выборок. Расчеты проводились с помощью пакета SPSS 11.0 для обработки и анализа исследованных данных. Предварительная подготовка данных для обработки проводилась в пакете MS Excel 2007, куда заносились первичные данные исследования.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. На первом этапе исследования для оценки степени расстройств обменных процессов в организме экспериментальных животных при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза определяли широкий спектр биохимических параметров. У травмированных животных, в частности, показатели калия, кальция, креатинина, мочевины и молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови изменялись в большей степени, чем показатели натрия, мочевой кислоты (МК), общего белка и его фракций. При глюкокортикоидном остеопорозе эти

показатели имели меньшие отклонения от показателей нормы, чем при шоковом несмертельном типе и, тем более, при шоке на фоне остеопороза (рис. 1).

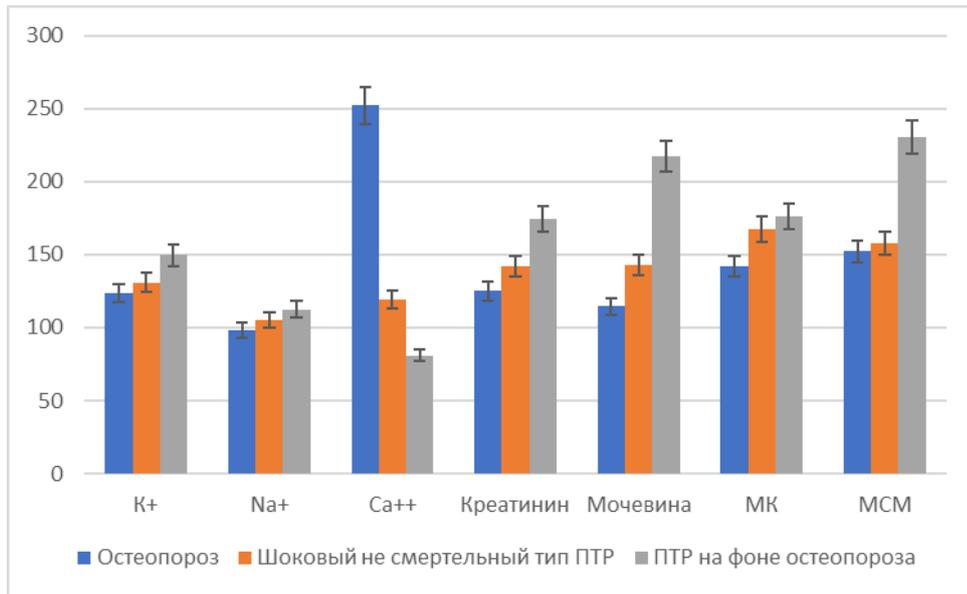


Рис. 1. Биохимические показатели сыворотки крови у крыс опытных серий (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

При посттравматической реакции на фоне остеопороза концентрация калия повышалась на 50% ($p < 0,05$), концентрация натрия - на 12,5% ($p < 0,05$), креатинин увеличился в 1,75 раза ($p < 0,05$), мочевины - в 2,1 раза ($p < 0,05$), мочевая кислота - в 1,75 раза ($p < 0,05$), молекулы средней массы - в 2,3 раза ($p < 0,05$). Наименьших значений при шоке с остеопорозом достигали показатели кальция. Они снижались на 52% ($p < 0,05$) по сравнению с данными контроля. Гипокальциемия при травме, развивающейся на фоне остеопороза, была обусловлена нарушением всасывания кальция из кишечника в связи с централизацией кровообращения, гормональными сдвигами и повышенным использованием ионизированного кальция в обменных процессах при шоке. Изменение остальных показателей были менее выражены в данной группе, например, количество общего белка уменьшилось на 22% ($p < 0,05$). Если говорить о его фракциях, то концентрация альбуминов уменьшилась на 13% ($p < 0,05$), а количество глобулинов, наоборот, выросло на 13% ($p < 0,05$) из которых уровень α_1 -глобулинов увеличился на 32% ($p < 0,05$), γ -глобулинов - на 25% ($p < 0,05$), α_1 -глобулинов уменьшился в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Что касается шокового несмертельного типа посттравматической реакции (ПТР) без остеопороза, то концентрация калия в этой группе была ниже, чем с комбинированной патологией, но выше контрольного значения на 31% ($p < 0,05$). Уровень креатинина увеличивался в 1,5 раза ($p < 0,05$), мочевины - в 1,4 раза ($p < 0,05$), мочевой кислоты - в 1,6 раза ($p < 0,05$), концентрация МСМ повышалась на 50% ($p < 0,05$). Значение кальция, наоборот, было выше, чем в группе травмы с остеопорозом на 19%, однако ниже, чем в группе только с остеопорозом в 2 раза ($p < 0,05$).

В группе только с остеопорозом наблюдались следующие изменения:

концентрация кальция выросла в 2,5 раза ($p < 0,05$), калия увеличилась на 24% ($p < 0,05$), креатинина – на 25% ($p < 0,05$), МК – на 41% ($p < 0,05$), глюкозы – на 48% ($p < 0,05$), МСМ – на 52% ($p < 0,05$).

Затем мы исследовали активность ферментов в сыворотке крови. КФК, ЛДГ, АсАТ, АлАТ изменялись сильнее, чем α -амилаза, ГГТ, ЩФ- и КФ-аз. Эти показатели имели меньшие отклонения от показателей нормы при остеопорозе и большие – при шоке с остеопорозом. В частности, при шоке, развивающемся на фоне остеопороза, активность АсАТ, АлАТ и КФК были в 7 раз ($p < 0,05$), ЛДГ – в 5,5 раз ($p < 0,05$), ЩФ-аза – в 1,7 раз ($p < 0,05$) выше показателей контрольной группы. В группе с шоком без остеопороза все значения изменялись в меньшей степени. Активность АсАТ увеличилась в 5 раз, АлАТ - в 5,5 раз ($p < 0,05$), КФК - в 4,3 ($p < 0,05$), ЛДГ – в 1,5 раза ($p < 0,05$), ЩФ-аза – в 1,2 раза ($p < 0,05$). В группе с остеопорозом активность АсАТ повысилась в 4,6 раза ($p < 0,05$), АлАТ - в 4,7 раза ($p < 0,05$), КФК - в 4 раза ($p < 0,05$), а ЛДГ – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Стоит обратить внимание на активность ЩФ. Источником ЩФ в основном является костная ткань (Давыдов Д. А. и соавт., 2016). Увеличение активности этого фермента свидетельствовало о ее разрушении при остеопорозе и травме (Назарова Е. О. и соавт., 2018). Неудивительно, что этот маркер приобрел максимальные величины у крыс, травму которым моделировали на фоне остеопороза. Концентрация в сыворотке крови у них была на 75% выше, чем у животных контрольной серии.

Говоря о липидном обмене, стоит отметить, что у животных опытных серий показатели общего билирубина, диеновых конъюгатов и триглицеридов изменялись сильнее, чем МДА, холестерина и фракций липопротеидов. Эти показатели имели меньшие отклонения от показателей контроля при остеопорозе и большие – при шоке с остеопорозом. При шоке с остеопорозом показатели билирубина увеличивались в 2,9 раза ($p < 0,05$), а диеновые конъюгаты – в 2,2 раза ($p < 0,05$). При этом концентрация холестерина и триглицеридов снижалась на 40% и 52% от контрольной группы.

Полученные нами данные об изменении показателей электролитного, углеводного и белкового обмена свидетельствовали о том, что остеопороз и тяжелая механическая травма вызывали глубокие нарушения в этих видах обмена. Гиперкалиемия, в частности при тяжелой механической травме и травме на фоне остеопороза, указывала на массивное разрушение ткани (мышечная ткань повреждалась электромагнитным ударником). При этом внутриклеточный калий попадал в кровоток. Определенный вклад в уровень гиперкалиемии вносил и остеопороз.

Известно, что нарушение водно-электролитного баланса при травматической болезни - одна из причин развития сердечно-сосудистой недостаточности (ССН). Поэтому в патогенезе травматического токсикоза формированию гиперкалиемии придается большое значение. Токсичность ионов K^+ превышает таковую по сравнению с другими веществами, которые содержатся в мышечной ткани. Имеется четкая зависимость между содержанием в плазме ионов Na^+ , K^+ и Ca^{++} и изменениями ЭКГ у больных с

политравмой. Это, вероятно, обусловлено недостаточной мощностью натрий-калиевого насоса в результате нарушения функционирования Na^+ , K^+ -АТФ-азы и активации Na^+ , Ca^{++} -белка, что приводит к избыточному нагромождению калия и кальция в миокарде (Калинкин О.Г., 2013). Увеличение концентрации кальция предъявляет повышенные требования к кальциевому насосу саркоплазматического ретикулума. Ограниченная же мощность этого насоса становится причиной незавершенности диастолы и как следствие ССН. Глюкокортикоидный остеопороз, истощающий запасы кальция, еще в большей мере способствовал нарушению описанных механизмов сердечно-сосудистой недостаточности.

Полученные в данном исследовании данные об изменении метаболизма при остеопорозе и тяжелой механической травме, свидетельствуют в пользу высокой значимости метаболических показателей для изучения патогенеза и оценки тяжести состояния организма. Они также требуют более полного анализа для дальнейшего изучения феномена гиперметаболизма, лежащего в основе полиорганной недостаточности при тяжелом остеопорозе и травматическом шоке. Под гиперметаболизмом следует понимать гиперпотребность организма в энергии и различных субстратах для ликвидации последствий травмы, сочетанные с толерантностью тканей к этим же субстратам [131]. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ, что сопровождается увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом и гиперпродукцией CO_2 [39, 58].

Для изучения изменений кальциевого обмена, наиболее важных параметров нейроэндокринного статуса, в том числе гормонов кальцитонина (КТ), паратиреоидного (ПТГ), тиреотропного (ТТГ), тироксина и трийодтиронина при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе выполнили исследования и получили следующие результаты (рис. 2).

Уровень кальция при остеопорозе в 2.5 раза был выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Такое увеличение указывало, вероятно, об усиленном остеоллизе. При шоковом несмертельном типе ПТР уровень кальция был на 19% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. Это свидетельствовало тоже об остеоллизе, но менее выраженном. При тяжелой травме, протекающей у животных с остеопорозом, уровень кальция на 20% снижался ($p < 0,05$). Это говорило в пользу истощения запасов кальция в костях.

Кальцитонин во всех опытных сериях увеличивался. При остеопорозе уровень КТ в крови увеличивался на 38,5% ($p < 0,05$), в серии с тяжелой травмой – на 78% ($p < 0,05$), в серии с травмой на фоне остеопороза - в 2,6 раза ($p < 0,05$). Увеличение концентрации кальцитонина в крови приводило к активации в костях функции остеобластов и угнетению функции остеокластов, что обычно снижает процессы остеоллиза и увеличивает остеобразование. Кальцитонин также угнетал реабсорбцию кальция в почках. Этот механизм способствовал сохранению кальция в организме.

Концентрация паратрина во всех сериях опыта увеличивалась. При остеопорозе концентрация ПТГ была в 2.8 раза ($p < 0,05$) выше, чем в контроле, при травме – в 3.8 раза ($p < 0,05$), а при травме с остеопорозом – в 4.1 раза ($p < 0,05$). На костную ткань ПТГ, в отличие от КТ, действовал катаболическим образом, активируя функцию остеокластов (Зенько Н.А, 2011). В отношении влияния на почки ПТГ – угнетал абсорбцию кальция, но действовал через фосфор (Ельский В. Н. и соавт., 2009). Такое влияние обычно приводит к повышению концентрации кальция в крови.

Учитывая, что при тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза, имела место гипокальциемия, то, скорее всего, она и была вызвана гиперсекрецией ПТГ и недостаточной компенсаторной реакцией, связанной с секрецией КТ. На гипокальциемию также влияли процессы, обусловленные травмой, при которых возрастает потребность в кальции.

Концентрация ТТГ во всех сериях опыта была увеличена в 2.2 -3.4 раза ($p < 0,05$). Концентрация тироксина при остеопорозе была увеличена на 40% ($p < 0,05$), при травме – в 2.2 раза ($p < 0,05$), а при травме и остеопорозе – в 2.5 раза ($p < 0,05$). Концентрация трийодтиронина при остеопорозе снижалась на 50% ($p < 0,05$), при травме не изменялась, а при травме на фоне остеопороза она снижалась на 14 % ($p < 0,05$). Увеличение во всех сериях опыта концентрации ТТГ и тироксина свидетельствовало о сильной активации аденогипофиза и об усилении интенсивности обменных процессов при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза. Более того, высокие величины ТТГ и тироксина свидетельствовали о нарушении отрицательной обратной связи в цепи регуляции функции щитовидной железы при травме и травме на фоне остеопороза. Снижение концентрации трийодтиронина при остеопорозе и травме на фоне остеопороза было вызвано нарушением его синтеза.

Таким образом, кальциевый обмен при остеопорозе и травме нарушается. При остеопорозе имеет место гиперкальциемия с повышением уровня кальция в 2,5 раза (по сравнению с контролем ($p < 0,05$)). Изменения концентрации КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 и T_3 имеют компенсаторный характер, направленный на поддержание уровня ионизированного кальция в крови. При шоковом несмертельном типе ПТР наблюдается нормокальциемия, концентрация КТ увеличивается на 78% ($p < 0,05$), ПТГ в 3.8 раза ($p < 0,05$). Эти изменения также характеризуют состояние компенсации. Концентрация ТТГ увеличивается в 2.2 раза ($p < 0,05$), а тироксина в 2 раза ($p < 0,05$). Концентрация T_3 не изменяется. Маркеры щитовидной железы указывают на усиление обменных процессов при тяжелой травме. Травма на фоне остеопороза приводит к увеличению концентрации КТ в 2.6 раза ($p < 0,05$), ПТГ в 4.1 раза ($p < 0,05$), ТТГ в 2.5 раза ($p < 0,05$), T_4 в 2.2 раза ($p < 0,05$) и не изменяет уровень T_3 . Эти данные свидетельствуют, что остеопороз отягощает течение посттравматической реакции. Отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывается механизмом недостаточной продукции КТ и катаболизмом.

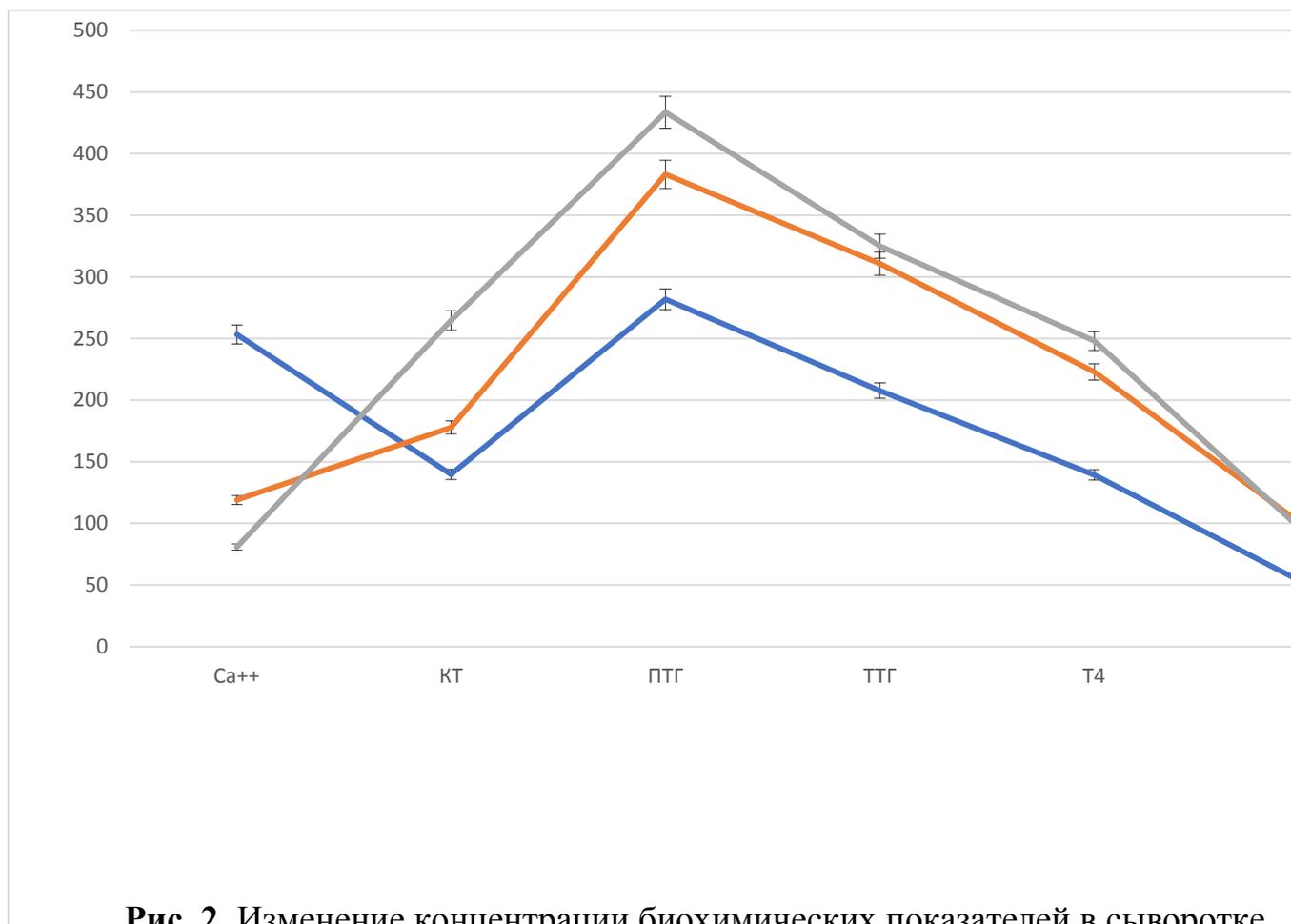


Рис. 2. Изменение концентрации биохимических показателей в сыворотке крови у животных с остеопорозом и шоковым не смертельным типом ПТР травмой (за 100% приняты данные животных контрольной серии).

На втором этапе исследования изучали структуру бактериемии и сепсиса, иммунологические критерии тяжести состояния крыс с тяжелой механической травмой на фоне остеопороза. Результаты исследования были выполнены на 40 крысах, при этом в группе контроля и в опытных группах было по 10 крыс. Для изучения данного раздела были использованы следующие методы: посев крови на питательные среды, выделение из нее микроорганизмов и их идентификация. Данная методика была выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к бактериологическим исследованиям в клинично-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Для оценки выраженности воспалительного ответа организма изучали показатели числа лейкоцитов (Г/л) и лейкоцитарной формулы (%), а также в сыворотке крови определяли концентрацию провоспалительных цитокинов: интерлейкина – 6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α).

С целью сравнения собственных данных с данными литературы перед началом исследования у 10 интактных крыс провели определение ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови. У интактных животных показатели ИЛ-6 были равны $9,89 \pm 0,83$ пг/мл, ИЛ-8 – $7,6 \pm 0,5$ пг/мл, а ФНО- α – $37,1 \pm 2,2$ пг/мл.

В ходе исследования были получены следующие результаты: у контрольной группы высевались в единичных случаях (до 5 %) грамположительные кокки и микродиплококки. В группе с остеопорозом увеличилась частота высеваания грамположительных палочек на 14% ($p < 0,05$), а также в 44% высевались грамотрицательные палочки, в 38% - *E.coli*, в 18% - *E.faecalis*. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции в крови появлялись *S.epidermidis* и *Candidae sp* высеваемость которыми составила 21% и 25% соответственно. Кроме того, в этой группе увеличилась частота высеваемости по сравнению со 2-ой группой (с остеопорозом) грамотрицательных палочек на 33% ($p < 0,05$), *E.coli* – на 61% ($p < 0,05$), *E.faecalis* – на 57%, также по сравнению с контрольной группой увеличилась частота высеваания грамположительных диплококков на 53% ($p < 0,05$), а грамположительных палочек на 35% ($p < 0,05$). В группе с шоковым несмертельным типом ПТР на фоне остеопороза, увеличивалась и частота высеваания указанных микроорганизмов и их разновидность. При этом типе, в отличие от других, в крови появились *S.aureus* и *N.flavescens* процент высеваемости которыми составил 39% и 24% соответственно. Высеваемость грамотрицательных палочек по сравнению с 3-ей группой увеличилась на 23% ($p < 0,05$), по сравнению со 2-ой – на 56% ($p < 0,05$), грамположительными диплококками по сравнению с 3-ей группой увеличилась на 31% ($p < 0,05$), по сравнению с 1-ой – на 84% ($p < 0,05$), грамположительными палочками по сравнению с 3-ей группой увеличилась на 25% ($p < 0,05$), по сравнению со 2-ой – на 45% ($p < 0,05$) и с 1-ой – на 60%. *E.coli* и *E.faecalis* высевались в 100% случаев. *S.epidermidis* в сравнении с 3-ей группой вырос на 25% ($p < 0,05$), а *Candidae sp* – на 44% ($p < 0,05$).

Полученные результаты высеваемости микроорганизмов из крови у животных свидетельствовали об эндогенной миграции энтеробактерий и грибов *Candidae sp.* из кишечника, а также из слизистых дыхательного тракта (микрококки, стафилококки, нейссерии) (Беловолова Р. А., 2015; Валиев Э. Ю. и соавт., 2013). Данное явление, при котором происходит миграция микроорганизмов из кишечника в лимфатические узлы брюшной полости и далее в другие органы лимфатической системы, а затем в кровоток, называют транслокацией (Золотухин С. Е. и соавт. 2019). Транслокация в природе играет важную положительную роль в защите организма от инфекции, поскольку кишечные микробы передают иммунокомпетентным клеткам, находящимся в лимфатических узлах, антигены или информацию об антигенах возбудителей инфекционных заболеваний, а те синтезируют специфические антитела, участвующие в механизмах иммунитета. Избыток микроорганизмов кишечного происхождения в биологических тканях организма указывает на их патогенное значение. Чаще всего чрезмерная транслокация обуславливается снижением кислотности желудочного сока и моторики кишечника, уменьшением концентрации желчных кислот, секреторных иммуноглобулинов, повреждением слизистого барьера и энтероцитов. Литературные источники подтверждают возможность высеваания из крови всех выделенных нами микроорганизмов и их этиологическую роль в сепсисе. *S.epidermidis* и *S.aureus*

способны также вызывать эндокардит, инфекции ран и мочевыводящих путей (Ульянов В.Ю. и соавт., 2014). В целом, у животных с тяжелой механической травмой конечностей и травмой на фоне остеопороза, высеянные и идентифицированные нами микроорганизмы являлись причиной микробного и кандидозного сепсиса. Они также свидетельствовали о наличии в организме системной воспалительной реакции.

Рост числа микроорганизмов в крови при тяжелой механической травме и остеопорозе указывал на изменение проницаемости физиологических барьеров и подавление глюкокортикоидными гормонами, выделяющимися при травме в избытке (Дзеранова Л.К. и соавт., 2012), иммунологической реактивности. В крови, в результате этого, циркулировали условно патогенные грамотрицательные (кишечные) палочки, грамотрицательные кокки (*S.epidermidis*), а также патогенные грамотрицательные диплококки (*N.flavescens*). В развитии интоксикации при травматическом шоке важную роль могли играть эндотоксины (липополисахариды) и путресцин грам-негативной резидентной микрофлоры, попавшей во внутренние органы, кровь, лимфу и регионарные лимфоузлы в результате транслокации (Золотухин С. Е. и соавт., 2019). Эндотоксины, в свою очередь, вызывали активацию гиперметаболизма, что еще сильнее усиливало интоксикацию.

В целом, увеличение в крови концентрации микроорганизмов отражало развитие системной воспалительной реакции при тяжелой механической травме и шоке.

Таким образом, изменение количественных показателей микробной и грибковой обсемененности крови, а также состава микроорганизмов у животных при остеопорозе, при шоковом несмертельном типе ПТР и травме на фоне остеопороза свидетельствует о том, что микробный пейзаж и рост микрофлоры находятся в причинно-следственных связях с механизмами системной воспалительной реакции. При шоковых типах посттравматической реакции развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки, и палочки. Структура сепсиса при шоке зависит от тяжести системных повреждений и сопутствующего остеопороза. С ростом тяжести этих повреждений увеличивается этиологическое значение грампозитивных кокков *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. flavscens*, а также *Candidae* sp. Величина бактериемии наравне с биохимическими показателями крови может быть использована в качестве критериев системной воспалительной реакции и дополнительных критериев тяжести ПТР.

Для выявления особенностей иммунологических нарушений у животных при остеопорозе и шоке были определены иммунологические показатели крови у 40 экспериментальных животных. 10 крыс были в группе контроля (интактные).

Были получены следующие результаты: у животных в сериях опыта наблюдался нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Наблюдалось также снижение числа эозинофилов вплоть до анэозинофилии, уменьшение лимфоцитов и моноцитов в крови. Лимфо- и

моноцитопения носили относительный характер. Все указанные иммунологические показатели имели наименьшие величины отклонений от показателей нормы при остеопорозе, средние – при шоковом несмертельном типе и максимальные – при шоковом несмертельном типе, протекающем на фоне остеопороза.

Концентрация цитокинов в сыворотке крови возрастала, сохраняя тенденцию роста от животных с остеопорозом (минимальная) к шоковому несмертельному (максимальная) типу посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза.

В частности, концентрация ИЛ-6 увеличивалась в 7,9 раза при остеопорозе, в 12,3 раза - при шоковом несмертельном и в 22,9 раза - при шоковом несмертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза. Концентрация ИЛ-8 изменялась сильнее: в 16,0, в 17,0 и 20,9 раз соответственно упомянутых групп. Степень изменения ФНО- α была, по сравнению с другими цитокинами, меньшей. Так при остеопорозе концентрация ФНО- α была в 3,9 раза, при шоковом не смертельном – в 6,8 раза, а при шоковом не смертельном типе и остеопорозе – в 12,5 раза больше, чем в контроле.

Полученные нами данные об изменении иммунологических показателей при остеопорозе и тяжелой механической травме свидетельствовали о глубокой перестройке функционирования иммунной системы при остеопорозе и посттравматической реакции. Лейкоцитарная реакция организма в этих группах, характеризующаяся как лейкоцитоз, а также изменения в лейкоцитарной формуле крови могли быть обусловлены нейроэндокринным влиянием, централизацией кровообращения и выбросом крови из депо-органов (печени, селезенки). Такая точка зрения имеется в литературе (Зяблицев С. В., 2012; Кноринг Г. Ю., 2005; Кашкин К. П., 1998).

Повышение в крови концентрации цитокинов могло быть обусловлено выбросом и усилением биосинтеза этих биологически активных веществ клетками крови (лейкоцитами, эритроцитами), клетками тканевых макрофагов, синовиальными клетками, эндотелием, хондроцитами, остеокластами (Калинкин К. П., 2013).

Продукция цитокинов могла усиливаться в результате механизмов нейроэндокринного влияния и вторичного повреждения тканевых клеток, особенно вследствие нарушения тканевой перфузии и поступления в кровоток из кишечника бактериальных токсинов (Меньшикова С.В. и соавт., 2017).

Увеличение в крови животных с посттравматической реакцией высоких концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α отражало развитие феноменов системной воспалительной реакции и стресса.

Все изученные нами провоспалительные цитокины обладали специфическим механизмом действия на клетки крови, эндотелиальные и другие тканевые клетки (Маслова Н. Н., 2010). В литературе имеются данные, что ИЛ-6 стимулирует секрецию адренокортикотропного и соматотропного гормона, подавляет секрецию тиреотропного гормона и снижает концентрацию липидов крови (Храмцова С.Н., 2015). Уровень ИЛ-6 регулируется

катехоламинами и глюкокортикоидами. Первыми он регулируется по принципу положительной, а вторыми – по принципу отрицательной обратной связи. ИЛ-6 повышает функциональную активность гемопоэтических клеток, дифференцировку, рост и продукцию антител В-лимфоцитами, усиливает костную резорбцию. ИЛ-8 усиливает фагоцитоз (за счет хемотаксиса макрофагов), фиброз, синовиальное воспаление и ангиогенез. ФНО- α тормозит эритро-, миело- и лимфопоэз, стимулирует фагоцитоз, свертывание крови, увеличивает миграцию лейкоцитов, а в ранах стимулирует пролиферацию фибробластов эндотелия. Этот цитокин также стимулирует резорбцию хрящевой и костной ткани и ингибирует костное формирование.

Максимальные изменения концентрации изученных нами цитокинов, наблюдавшиеся при шоковом несмертельном типе ПТР, и такой же по тяжести ПТР, но протекающей на фоне остеопороза по сравнению с одним остеопорозом, объяснялись более глубокими нейроэндокринными нарушениями и повреждениями тканей при этих реакциях. В целом, провоспалительные цитокины во всех опытных сериях вызывали гиперактивное состояние иммунной системы и гиперметаболический синдром.

Учитывая причины, вызвавшие изменение концентрации цитокинов в сыворотке крови у животных в опытных сериях, можно предположить, что неблагоприятное течение посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза, обусловлено чрезмерной гиперкатехолемией, гипоксией, приводившей к клеточному распаду, эндотоксинемией. Увеличение доли ФНО- α могло свидетельствовать также о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови, развивающемся при шоке.

Таким образом, изучение количества лейкоцитов, состава лейкоцитарной формулы крови и концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови при остеопорозе, шоке и шоке на фоне остеопороза подтверждает участие иммунной системы в формировании ключевых звеньев патогенеза этой разновидности травматической болезни. Каждый из исследованных нами цитокинов, специфическим образом отражает выраженность нейроэндокринной и системной воспалительной реакции, а структура цитокинового профиля сыворотки крови – тяжесть течения посттравматической реакции, развивающейся на фоне остеопороза.

Третий этап исследования заключался в изучении эффективности миокальцика для лечения остеопороза и посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза.

Эффективность миокальцика (кальцитонина лосося) изучали при тяжелой механической травме (моделировали шоковый несмертельный тип посттравматической реакции) – первая группа крыс ($n = 24$) и при сочетанной патологии (моделировали шоковый несмертельный тип посттравматической реакции у остеопоретических крыс) – вторая группа крыс ($n = 24$). Внутри каждой группы выделяли две подгруппы (по $n = 12$). Первая была контрольной (препарат не вводили, но вводили 0.4 мл физиологического раствора). Вторая группа была основной (вводили миокальцик внутрибрюшинно в дозе 25 МЕ/кг; в объемном эквиваленте это составляло 0,4 мл/кг официального раствора).

Препарат вводили через 4 часа после нанесения травмы и определения посредством показателя «К» соответствующего типа посттравматической реакции. Об эффективности препарата судили по изменению времени жизни крыс в подгруппах в часах (т.е. в подгруппах леченных и не леченных животных).

Результаты исследования показали следующее: миокальцик увеличивал продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем в случае только травмы на 29,3% ($p < 0,05$), а при сочетанной патологии - увеличивал на 55,1% ($p < 0,05$). Из полученных данных следовало, что миокальцик влиял на механизмы развития шока, т.е. препарат обладал противошоковой эффективностью. Наряду с этим, он влиял и на остеопороз, на фоне которого протекала травма. Сравнивая эффективность миокальцика в группах, получалось, что во второй группе его эффективность была выше.

Также было исследовано влияние кальцитонина лосося на биохимические показатели, характеризующие гиперметаболизм при остеопорозе и травме.

Поставлено три серии опытов. В этих сериях моделировали остеопороз и травму. В первой - остеопороз, во второй шоковый несмертельный тип посттравматической реакции и в третьей аналогичную по тяжести травму у остеопоретических животных. В каждой серии использовано по 10 крыс. Миокальцик вводили внутрибрюшинно в дозе 25 МЕ/кг через 4 часа после травмы. Забой животных для забора крови на исследование проводили в опытной и контрольной сериях одновременно через 8 часов после травмы.

Об эффективности препарата судили по изменению одиннадцати биохимических показателей, характеризующих гиперметаболизм (креатинин, мочевины, МК, глюкоза, общий белок, МСМ, холестерин, триглицериды, МДА, ДК, билирубин) и трех цитокинов – ИЛ-6, ИЛ – 8, ФНО- α .

В ходе исследования были получены такие данные: при остеопорозе после введения препарата изменялась только концентрация МСМ и цитокинов. Концентрация МСМ, в частности, снижалась на 17,3% ($p < 0,05$), ИЛ-6 снижалась в 7,4 раза ($p < 0,001$), ИЛ-8 – на 60% ($p < 0,05$), ФНО- α – на 54,6% ($p < 0,05$).

При тяжелой механической травме после введения миокальцика уровень МК снижался на 13,8% ($p < 0,05$), МСМ - на 19,2% ($p < 0,05$), ИЛ-6 - на 28,8% ($p < 0,05$), ИЛ-8 - на 19,5% ($p < 0,05$), ФНО- α – на 42,7% ($p < 0,05$).

При тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза после введения миокальцика концентрация мочевины снижалась на 33,5% ($p < 0,05$), МК – на 14,9% ($p < 0,05$), МСМ – на 41,6% ($p < 0,05$), МДА – на 5,1% ($p < 0,05$). Концентрация глюкозы при этом увеличивалась на 24,1% ($p < 0,05$), а триглицеридов – на 23,4% ($p < 0,05$). Концентрация в крови цитокинов после введения препаратов снижалась: ИЛ-6 на 29,8% ($p < 0,05$), ИЛ-8 – на 18,5% ($p < 0,05$), ФНО- α - в 1,6 раза ($p < 0,01$). (рис. 3)

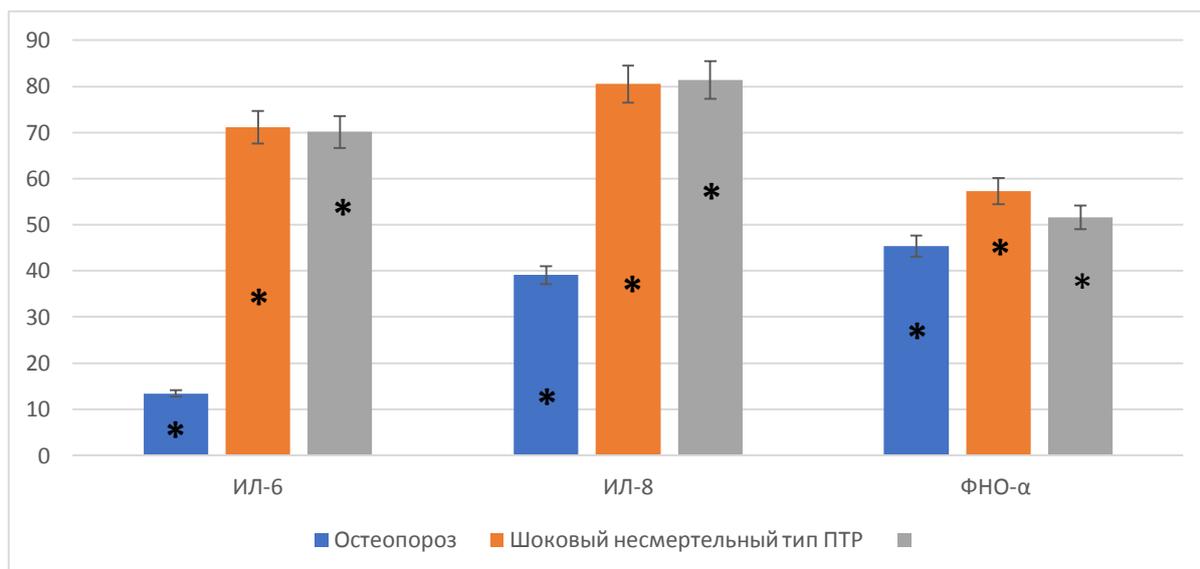


Рис 3. Изменение цитокинов в опытных сериях после введения кальцитонина (за 100% приняты данные до введения кальцитонина)

Примечания: * – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с показателями до введения кальцитонина ($p < 0,05$)

Из полученных данных следовало, что миакальцик в отношении уменьшения выраженности гиперметаболизма проявлял минимальную активность при остеопорозе, затем при травме, а максимальную – в группе животных, у которых травма протекала на фоне остеопороза. В целом, препарат проявляет антигиперметаболическую и противовоспалительную активность.

Отдельным фрагментом исследования стало уточнение механизма действия миакальцика при остеопорозе и тяжелой механической травме: влияние препарата на состояние кальциевого обмена у крыс. Было поставлено три серии опытов. В этих сериях моделировали остеопороз и травму. В первой серии - остеопороз, во второй шоковый несмертельный тип посттравматической реакции и в третьей аналогичную по тяжести травму у остеопоретических животных. В каждой серии использовано по 10 крыс. Миакальцик вводили внутривентрально в дозе 25 МЕ/кг через 4 часа после травмы. Забой животных для забора крови на исследование проводили в опытной и контрольной сериях одновременно через 8 часов после травмы.

В крови определяли концентрацию ионизированного кальция (Ca^{++}), КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3

Были получены следующие результаты: при остеопорозе, при травме и травме на фоне остеопороза, изученные биохимические показатели после введения миакальцика изменялись, но изменялись в разной степени.

При остеопорозе уровень ионизированного кальция у крыс снижался на 53,5% ($p < 0,05$). Концентрация КТ возрастала в 3.5 раза ($p < 0,001$). Уровень ПТГ снижался на 25,4% ($p < 0,05$). Концентрация ТТГ, наоборот, увеличивалась на 16,4% ($p < 0,05$) и в соответствии с этим увеличением возрастала концентрация T_4 , на 25,3% ($p < 0,05$), а T_3 не изменялась. Из полученных данных вытекало, что экзогенный кальцитонин (миакальцик) при остеопорозе уменьшал степень

разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ могло быть обусловлено активацией остеобластов и угнетением остеокластов. Кальцитонин также уменьшал выработку ПТГ и активировал выработку ТТГ.

При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции после введения миакальцика концентрация ионизированного кальция снижалась на 85% ($p < 0,05$). Уровень КТ увеличивался в 2,9 раза ($p < 0,001$). Уровень ПТГ уменьшался в 2,0 раза ($p < 0,05$). Концентрация ТТГ, T_4 и T_3 увеличивалась на 54,6% ($p < 0,05$), 30,7% ($p < 0,05$) и 19,7% ($p < 0,05$) соответственно. Изменения показателей кальциевого обмена по направленности были идентичными тем, которые наблюдались при остеопорозе, а по выраженности – более сильными.

При тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза, после введения миакальцика уровень ионизированного кальция снизился на 13,7% ($p < 0,05$). Уровень КТ увеличивался в 2,9 раза ($p < 0,001$). Уровень ПТГ уменьшался на 43,0% ($p < 0,05$). Концентрация ТТГ, и T_3 увеличивалась на 42,8% ($p < 0,05$) и 13,3% ($p < 0,05$) соответственно. Изменения показателей кальциевого обмена по направленности были идентичными тем, которые наблюдались при остеопорозе и чистой травме, а по выраженности не отличались от значений, которые были при этой травме.

Во всех сериях опыта экзогенный кальцитонин (миокальцик) при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза уменьшал степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ могло быть обусловлено активацией остеобластов и угнетением остеокластов. Кальцитонин также уменьшал выработку ПТГ и активировал выработку ТТГ.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе выдвинуто теоретическое обоснование результатов, а также достигнуто решение актуальной научной проблемы. Благодаря изученным расстройствам метаболизма, в том числе минерального обмена, иммунологическим и микробиологическим нарушениям у экспериментальных животных с тяжелой механической травмой, протекающей на фоне стероидного остеопороза, установлены особенности патогенеза этой патологии. Они позволяют применить при этом виде травмы препарат миакальцик (фармакологический аналог кальцитонина).

1. В основе расстройств обмена веществ при тяжелой механической травме, протекающей на фоне остеопороза, важное место занимает гиперметаболизм. Его отражают показатели концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, общего белка, МСМ, холестерина, триглицеридов, МДА, ДК, билирубина. Их оценка в форме относительных величин, приведенных к контролю, может служить на практике дополнительным критерием тяжести остеопороза и течения посттравматической реакции.
2. При остеопорозе имеет место нарушение кальциевого обмена. Уровень кальция повышается в 2,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Изменения концентрации КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 и T_3 имеют компенсаторный характер, направленный на поддержание уровня ионизированного кальция в крови. При шоковом несмертельном типе ПТР наблюдается нормокальциемия, концентрация КТ увеличивается на 78% ($p < 0,05$), ПТГ в 3.8 раза ($p < 0,05$). Концентрация ТТГ увеличивается в 2.2 раза ($p < 0,05$), а тироксина в 2 раза ($p < 0,05$). Концентрация T_3 не изменяется. Маркеры щитовидной железы указывают об усилении обменных процессов при тяжелой травме. Травма на фоне остеопороза приводит к увеличению концентрации КТ в 2.6 раза ($p < 0,05$), ПТГ в 4.1 раза ($p < 0,05$), ТТГ в 2.5 раза ($p < 0,05$), T_4 в 2.2 раза ($p < 0,05$) и не изменяет уровень T_3 . Эти данные свидетельствуют, что остеопороз отягощает течение посттравматической реакции.

3. Микробный состав и выраженность бактериемии при тяжелой механической травме определяются бактериальной и кандидозной транслокацией условно-патогенной микрофлоры, колонизирующей открытые биоцинозы. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции и такой же реакции, но развивающейся на фоне остеопороза, развивается бактериальный сепсис. В его этиологии принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные кокки и палочки. При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза, увеличивается этиологическое значение грампозитивных кокков *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. Flavescens*, а также *Candida* sp.
4. Количество лейкоцитов, состав лейкоцитарной формулы крови и концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови в опытных сериях отражают неадекватность регуляции метаболических процессов и иммунных реакций в отношении собственной условно-патогенной микрофлоры. Выраженность гиперметаболизма коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов. В основе неблагоприятного исхода при шоковом несмертельном типе посттравматической реакции, протекающей на фоне остеопороза, лежат крайние значения гиперметаболизма и гиперреактивности иммунной системы организма. Уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с продолжительностью жизни крыс и может на этом основании выступать критерием тяжести посттравматической реакции, как в чистом ее виде, так и при сочетании ее с остеопорозом. .
5. Миакальцик (кальцитонин лосося) обладает протившоковой лечебной эффективностью. Он увеличивает продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем (в случае с аналогичной по тяжести травмой) на 29,3% ($p < 0,05$), а при сочетанной патологии на 55.1% ($p < 0,05$). Наряду с этим, он влияет и на остеопороз. Миакальцик уменьшает выраженность гиперметаболизма и воспаления. Минимальную активность он проявляет при остеопорозе, затем при изолированной травме, а максимальную – в группе животных, у которых травма протекает на фоне остеопороза.

6. Миакальцик при остеопорозе, травме и травме на фоне остеопороза уменьшает степень разрушения костной ткани, при котором в крови появляется ионизированный кальций. Такое защитное действие КТ может быть обусловлено прямым его влиянием на аденогипофиз с уменьшением выработки ПТГ и увеличением выработки ТТГ.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Крюк Ю. Я. Изменение биохимических показателей крови при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной патологии / Ю. Я. Крюк, А. И. Фабер, **А. Д. Есаулов** // Университетская клиника. – 2017. – вып. 3, № 24. – С. 134-137. (*Диссертант определил биохимические показатели крови у крыс при множественной травме конечности*).
2. Крюк Ю. Я. Дифференциально-диагностический алгоритм для определения доминирующего повреждения при сочетанной черепно-мозговой травме в эксперименте/ Ю. Я. Крюк, А. И. Фабер, **А. Д. Есаулов** // Университетская клиника. – 2018 (приложение). – С. 189-193. (*Диссертант принимал участие в разработке дифференциально-диагностического алгоритма для определения доминирующего повреждения*).
3. **Есаулов А. Д.** Особенности изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов при лечении остеопоретических крыс с тяжелой механической травмой миакальциком / **А. Д. Есаулов**, С. Е. Золотухин, А. И. Фабер // Университетская клиника. – 2019. – Т. 32 № 3. – С. 14-17. (*Диссертант изучил изменение кальциевого обмена у крыс с тяжелой механической травмой*).
4. **Есаулов А. Д.** Проявления гиперметаболизма при стероидном остеопорозе и оценка его выраженности / **А. Д. Есаулов**, С. Е. Золотухин, А. И. Фабер // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28 № 3. – С. 257-260. (*Диссертант изучил изменение минерального, белкового, жирового обменов*).

Статьи в журналах, сборниках и материалах конференций:

5. **Есаулов А. Д.** Изменение иммунологических показателей крови у животных с остеопорозом, шоковым несмертельном типе посттравматической реакции и при такой же по тяжести травме, но протекающей на фоне остеопороза / **А. Д. Есаулов** // Травматология, ортопедия и военная медицина. – 2019. – № 3. – С. 51-60.
6. Фабер А. И., Крюк Ю. Я., **Есаулов А. Д.** Эффективность Миакальцика при лечении остеопоретических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по изменению показателей кальциевого обмена и цитокинов [Электронный ресурс] // Огарев-online. – 2019. – № 2. – Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/effektivnost-miakalcika-pri-lechenii-osteoporeticheskix-kryjs-s-tyazheloj-cherepno-mozgovojoj-travmoj-po->

izmeneniyu-pokazatelej-kalcievogo-obmena-i-citokinov. (Диссертант провел исследование, изучил изменение цитокинов, написал статью).

7. **Есаулов А. Д.** Эффективность миакальцика при лечении остеопоретических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по данным изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов/ **Есаулов А. Д.**, Крюк Ю. Я., Фабер А. И. и др. // Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики. – 2018. – Т. 4 № 2 (7). – С. 247-257. *(Диссертант изучил изменение цитокинов).*
8. **Есаулов А. Д.** Изменение бактериологических показателей в крови у животных при остеопорозе и тяжелой механической травме / **А. Д. Есаулов**, С. Е. Золотухин, А. И. Фабер // Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – Донецк. 2019 – С. 60-65. *(Диссертант изучил изменение бактериологических показателей крови у животных).*
9. Золотухин С. Е. Особенности иммунологических нарушений при черепно-мозговой травме, травме конечностей и сочетанной травме / С. Е. Золотухин, А. И. Фабер, **А. Д. Есаулов** // Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019: материалы II научно-практической конференции с международным участием. – Донецк. 2019. – С. 80-85. *(Диссертант исследовал особенности иммунологических нарушения при травме конечностей).*
10. Фабер А. И. Особенности фармакотерапии при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности и сочетанной ЧМТ / А. И. Фабер, **А. Д. Есаулов** // Актуальные проблемы биомедицины: материалы XXV Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием. – Спб., 2019. – С. 203-206. *(Диссертант изучил особенности фармакокоррекции при ЧМТ)*
11. Фабер А. И. Изменение биохимических показателей крови при изолированной ЧМТ, множественной травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме/ А. И. Фабер, **А. Д. Есаулов** // Актуальные проблемы биомедицины: материалы XXIV Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием – Спб., 2018. – С. 230-232. *(Диссертант изучил изменения биохимических показателей крови при различных видах травм).*
12. Фабер А. И. Особенности фармакотерапии при изолированной ЧМТ, множественной травме конечности / А. И. Фабер, **А. Д. Есаулов** // Актуальные вопросы экстренной и неотложной помощи в практике врача скорой медицинской помощи: материалы 1-ой научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону, 2018. – С. 43-49. *(Диссертант изучил особенности фармакокоррекции при множественной травме конечности).*

АННОТАЦИЯ

Есаулов А. Д. Особенности нарушения метаболизма при тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза, и принципы ее коррекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2019.

В диссертационной работе раскрыты основные закономерности формирования расстройств минерального обмена, гиперметаболизма и иммунологической реактивности при тяжелой механической травме, остеопорозе и тяжелой механической травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза. Эти закономерности уточняют теорию патогенеза травматической болезни, раскрывают слабые звенья механизмов защиты организма и точки приложения современных лекарственных препаратов, в том числе кальцитонина, для эффективной коррекции этих нарушений.

Практическое значение полученных результатов работы заключается в разработке рентгенологических, биохимических и иммунологических критериев тяжести экспериментального глюкокортикоидного остеопороза, травмы и сочетанной их патологии в эксперименте. Оно также определяется усовершенствованием методики экспериментального моделирования травмы и остеопороза. Важное значение имеют обоснование и оценка лечебной эффективности миакальцика, а также уточнение показаний для его применения при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе.

Ключевые слова: тяжелая механическая травма, глюкокортикоидный остеопороз, гиперметаболизм, Миакальцик.

SUMMARY

Esaulov A. D. Features of metabolic disorders in severe mechanical trauma occurring against the background of steroid osteoporosis, and the principles of its correction. – The manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.03 – pathological physiology. – M. Gorky Donetsk national medical university of Ministry of Health of Donetsk People's Republic, Donetsk, 2019.

In the dissertation, the basic laws of the formation of disorders of mineral metabolism, hypermetabolism and immunological reactivity in severe mechanical trauma, osteoporosis and severe mechanical trauma occurring against the background of steroid osteoporosis are revealed. These patterns clarify the theory of the pathogenesis of traumatic disease, reveal the weak links in the body's defense mechanisms and the points of application of modern drugs, including calcitonin, for the effective correction of these disorders.

The practical significance of the obtained results consists in the development of radiological, biochemical and immunological criteria for the severity of experimental

glucocorticoid osteoporosis, trauma and their combined pathology in the experiment. It is also determined by the improvement of the experimental modeling of trauma and osteoporosis. The justification and evaluation of the therapeutic effectiveness of myakalcic, as well as the refinement of the indications for its use in severe mechanical trauma and concomitant glucocorticoid osteoporosis are important.

Keywords: severe mechanical trauma, glucocorticoid osteoporosis, hypermetabolism, myakaltsik.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – аденокортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрасфераза
АсАТ – аспаратаминотрансфераза
ГГТ – гамма глутамилтрансфераза
ГК – глюкокортикоиды
ДК – диеновые конъюгаты
ИЛ – интерлейкины
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-8 – интерлейкин-8
КОЕ – колониеобразующие единицы
КТ – кальцитонин
КФ – кислая фосфотаза
КФК – креатининфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МДА – малоновый диальдегид
МК – мочевая кислота
МПКТ – минеральная плотность костной ткани
МСМ – молекулы средней массы

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОДА – опорно-двигательный аппарат
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ПГЕ₂ – простагландин E₂
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОН – полиорганная недостаточность
ПТГ – паратиреотропный гормон
ПТР – посттравматическая реакция
РЭС – ретикулоэндотелиальная система
ССН – сердечно-сосудистая недостаточность
Т₃ – 3-йодтиронин
Т₄ – тироксин
ТБ – травматическая болезнь
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2
ЩФ – щелочная фосфотаза