

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ НА ФОНЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Золотухин С.Е., Зенько Н.А., Шпаченко Н.Н., Бутев Е.В., Попов С.В., Чирах Т.М.

НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк, Украина

Резюме. Работа посвящена оценке эффективности кальцитонина лосося («Миокальцика») при черепно-мозговой травме, при глюкокортикоидном остеопорозе и черепно-мозговой травме, протекающей на фоне остеопороза. В работе использованы физиологические, патофизиологические, рентгенологические и статистические методы. Эффективность препарата определяли путем сравнения продолжительности жизни животных, имеющих разные типы течения посттравматической реакции при стандартной по силе воздействия черепно-мозговой травме и при глюкокортикоидном остеопорозе трех степеней тяжести, а также при сочетанной патологии. Установлена эффективность препарата при черепно-мозговой травме и остеопорозе в отдельности. У животных с сочетанной патологией лечебная эффективность миокальцика проявлялась только в отношении тормозного типа посттравматической реакции, развивавшегося у животных с легкой степенью остеопороза.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, глюкокортикоидный остеопороз, кальцитонин лосося.

В структуре общего травматизма, по данным ВОЗ, поражения головного мозга составляют 25-30% [7]. На долю черепно-мозговой травмы (ЧМТ) приходится 2/3 смертельных исходов [3]. Среди всех сочетанных повреждений сочетанная ЧМТ составляет 89,4% [8]. Травмы мозга являются одной из причин высокой инвалидности и временной утраты трудоспособности [7]. Летальность от ЧМТ возрастает в случае присоединения к ней шока – она увеличивается до 90% [8].

Тяжелая механическая травма, особенно травма головного мозга, полученная на фоне глюкокортикоидного остеопороза, характеризуется высокой летальностью и частотой осложнений [2, 7]. В настоящее время эффективность кальцитонина у пострадавших с ЧМТ и сопутствующим остеопорозом не изучены, а его эффективность при разных типах течения ЧМТ и тяжести глюкокортикоидного остеопороза нуждаются в уточнении.

Цель исследования: оценка эффективности кальцитонина лосося при черепно-мозговой травме, глюкокортикоидном остеопорозе и при сочетанной патологии в эксперименте.

Материал и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены на 160 белых беспородных крысах, весом

250-300 г. Подготовка животных к эксперименту, травмирование и выведение из эксперимента осуществляли при соблюдении общих требований и положений Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других целей (Страсбург, 1986).

В исследовании изучали эффективность кальцитонина лосося (фармакологический препарат «Миокальцик», выпускаемый фирмой Novartis Pharma). Эффективность кальцитонина лосося при моделируемой ЧМТ, остеопорозе, а также при ЧМТ, развивающейся у остеопоротических животных, изучали в соответствующих сериях по увеличению продолжительности жизни крыс, леченных препаратом (опытная группа), по сравнению со временем жизни крыс без лечения (группа контроля). Препарат вводили внутривентриально в дозе 25 МЕ/кг через 4 часа после нанесения ЧМТ и типирования посттравматической реакции. Эффективность кальцитонина лосося при глюкокортикоидном остеопорозе изучали также по увеличению продолжительности жизни остеопоротических крыс, которым внутримышечно вводили препарат (опытная группа) и крыс с остеопорозом без введения препарата (контрольная группа). В каждой группе животных было по 24 особи. В зависимости от моделируемой тяжести

остеопороза в каждой группе выделяли по 3 подгруппы крыс. В опытной серии после оценки тяжести глюкокортикоидного остеопороза прекращали введение преднизолона и начинали лечение крыс, вводя им в течение 3-х дней кальцитонин лосося в дозе 25 МЕ/кг. В контрольной серии также после диагностики нужной степени тяжести остеопороза прекращали введение преднизолона. При изучении продолжительности жизни крыс с остеопорозом общий период наблюдения за животными составил 1 месяц.

ЧМТ моделировали путем нанесения одного удара пружинным ударником по черепу крыс силой 1325 Н/см². При отработке методики моделирования посттравматической реакции все параметры силы и частоты ударов подбирали экспериментально, изучая частоту летальности и исследуя морфологические изменения в области травмы черепа и мозга. В целом, травма мозга идентифицировалась как ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести. Летальность в остром периоде ЧМТ (до 1 суток) составила 40,0%. Продолжительность жизни животных при моделируемой патологии лежала в широком интервале значений – от 12 до 75 часов, в среднем 34,5±3,3 часа. Большой разброс данных времени жизни крыс вызвал необходимость учета роли индивидуальной реактивности животных. Для этого была применена методика, связанная с измерением электрокожного сопротивления у травмированных крыс [4].

Типы посттравматической реакции при ЧМТ определяли с помощью модифицированного метода измерения электропроводности кожи посредством показателя «К» в динамике по С.Е. Золотухину [5]. В динамике ЧМТ на основании значений показателя «К» дифференцировали три ее основных типа. Первый тип реакций крыс, погибших на третьи сутки после травмы, назван нами «возбудимым», второй тип реакций крыс, погибших на вторые сутки, – «промежуточным», а третий тип реакций крыс, погибших в течение первых суток, – «тормозным». В процентном отношении структура распределения типов выглядела соответственно 30:30:40.

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 [2].

При моделировании сочетанной патологии первоначально вызывали у крыс остеопороз, а затем наносили травму.

Результаты исследований и обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице 1. Как видно из представленных в этой таблице данных, кальцитонин лосося увеличивал продолжительность жизни крыс, а частотное распределение крыс по типам реакций не изменялось. Последнее указывало на важную роль индивидуальной реактивности организма в развитии дифференцирующихся типов посттравматической реакции. Говоря об увеличении продолжительности жизни крыс после травмы, мы обращали внимание на то, что это увеличение происходило у животных с промежуточным и тормозным типами посттравматической реакции. У животных с промежуточным типом увеличение продолжительности жизни составило 7,5 часов ($p < 0,05$), а у крыс с тормозным – 12,2 часа ($p < 0,05$). Из полученных данных следовало, что кальцитонин лосося влиял на механизмы развития ЧМТ, т.е. кальцито-

Таблица 1. Продолжительность жизни в часах ($M \pm m$) и частотное распределение (%) крыс опытной (числитель) и контрольной (знаменатель) серии по типам посттравматической реакции

Наименование серии	Типы посттравматической реакции		
	I тип (возбудимый)	II тип (промежуточный)	III тип (тормозный)
Продолжительность жизни, час	57,6±6,6 56,9±5,3	45,2±3,1* 37,5±3,1	31,5±2,6* 19,3±3,2
Частотное распределение, % (n)	30 (n=6) 28 (n=9)	30 (n=6) 34 (n=11)	40 (n=8) 38 (n=12)

Примечание. * - обозначена достоверность различий данных продолжительности жизни крыс опытной серии по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

нин лосося мав лікувальну ефективність при ЧМТ.

Ефективність кальцитоніну лосося при глюкокортикоїдному остеопорозі вивчали також по збільшенню тривалості життя остеопоротических крыс, котрим вводили препарат (опытна група), і крыс з остеопорозом без введення препарату (контрольна група). Результати дослідження представлені в таблиці 2.

Таблиця 2. Продовжителість життя (M±m) остеопоротических крыс в опытній і контрольній серіях (в сутках)

Найменування серії	Тяжкість остеопороза		
	легкий (n=8)	середньої ступені (n=8)	тяжелый (n=8)
Опытна серія (лікування), сут.	30,2±1,8* (4 крысы погинули, 4 крысы вижили)	10,1±1,7	4,0±1,3
Контроль, сут.	18,4±2,2	8,6±1,4	3,8±1,2

Примечание. * – позначено достовірність різниць даних тривалості життя крыс опытною серією по порівнянню з контролем (p<0,05).

Як видно з представлених даних цієї таблиці, тривалість життя остеопоротических крыс, лікуваних кальцитоніном лосося, збільшувалася на 11,8 суток (p<0,05) тільки в підгрупі тварин, котрі мали легкий остеопороз. Більше того, у тварин цієї підгрупи в 50% була виживаемість.

У лікуваних тварин, мавших остеопороз середньої і важкої ступені, зберегалася тільки тенденція до незначительного збільшенню тривалості життя (p>0,05). З отриманих даних следовало,

що кальцитонін лосося мав лікувальну ефективність в стосунку остеопорозу легкої ступені тяжкості, т.е. він міг, видимо, протидіювати тільки механізмам неосложненого остеопороза.

Ефективність кальцитоніну лосося при глюкокортикоїдному остеопорозі і ЧМТ моделювали з урахуванням реального розподілення типів посттравматическої реакції. Це означало, що опытну (лікування кальцитоніном лосося) і контрольну групу (сочетанна патологія без лікування) складали крысы, у котрих перед травмою моделювали тільки остеопороз легкої і середньої ступені тяжкості. В опытній і контрольній серіях було по 15 крыс. Результати дослідження представлені в таблиці 3. Як видно з даних цієї таблиці, у тварин опытною і контрольною серіями різниця спостерігалася тільки в одному випадку: вони були у тварин з затриманим типом посттравматическої реакції і супутнім остеопорозом легкої ступені. У крыс цієї підгрупи збільшувалася по порівнянню з контролем на 7,5 годин тривалість життя (p<0,05).

Відсутність різниць в частоті розподілення типів посттравматическої реакції, як і в випадку з розподіленням типів посттравматическої реакції у тварин без остеопороза, указувало на велике значення в цій диференцировці ролі індивідуальної реактивності організму, так і на стандартність умов проведення експериментів. З отриманих даних следовало, що кальцитонін лосося мав лікувальну ефективність тільки в стосунку затриманого типу пост-

Таблиця 3. Продовжителість життя в годинах (M±m) і частотне розподілення (%) по типам посттравматическої реакції крыс, мавших до травми остеопороз легкої і середньої ступені тяжкості в основній і контрольній групах

Найменування серії	Типи посттравматическої реакції					
	I тип (возбудимый)		II тип (возбудимый)		III тип (возбудимый)	
	Степень остеопороза					
	легкая	средней тяжести	легкая	средней тяжести	легкая	средней тяжести
Опытна (лікування)						
продовжителість життя, год	40,3±2,3	–	28,7±1,8	21,9±2,5	19,7±2,3*	8,7±2,9
частотне розподілення, %, n	53,3 (n=8)	–	26,7 (n=4)	26,7 (n=4)	20,0 (n=3)	73,3 (n=11)
Контрольна (без лікування)						
продовжителість життя, год	41,2±3,3	–	29,6±2,4	23,2±2,7	12,2±2,2	8,9±3,3
частотне розподілення, %, n	60,0 (n=9)	–	26,7 (n=4)	26,7 (n=4)	13,3 (n=2)	73,3 (n=11)

Примечание: * – позначено достовірність різниць даних тривалості життя крыс опытною серією по порівнянню з контролем (p<0,05).

травматической реакции, развивающейся у животных при сопутствующем остеопорозе легкой степени тяжести. Возможно, что механизм противошокового действия кальцитонина лосося, судя по данным литературы, реализовался за счет его нейротропного действия на ЦНС и, в частности, на гипоталамо-гипофизарную систему [9]. Он также мог быть связан с ограничением интенсивности процессов пищеварения, что в условиях ЧМТ уменьшало образование и проникновение в кровь токсических компонентов пищи [10].

Таким образом, проведена оценка эффективности кальцитонина лосося при черепно-мозговой травме, глюкокортикоидном остеопорозе и при сочетанной патологии в эксперименте. Она показала селективную эффективность препарата при черепно-мозговой травме (только при промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции), глюкокортикоидном остеопорозе легкой степени, при черепно-мозговой травме у остеопоротических крыс (только при тормозном типе посттравматической реакции, возникающем у крыс с легким остеопорозом).

Выводы.

1. Кальцитонин лосося («Миокальцик») обладает лечебной эффективностью при черепно-мозговой травме. У животных с промежуточным типом посттравматической реакции он увеличивает продолжительность жизни на 7,5 часов ($p < 0,05$), а у крыс с тормозным типом – на 12,2 часа ($p < 0,05$).

2. Кальцитонин лосося увеличивает на 11,8 суток ($p < 0,05$) продолжительность жизни крыс с глюкокортикоидным остеопорозом легкой степени и не влияет на продолжительность жизни остеопоротических крыс средней и тяжелой степени.

3. У животных с сочетанной патологией (черепно-мозговая травма у остеопоротических животных) лечебная эффективность миокальцика проявляется только в отношении тормозного типа посттравматической реакции, развивающегося у животных с легкой степенью остеопороза. В этой подгруппе крыс продолжительность жизни по сравнению с контролем (без лечения) увеличивается на 7,5 часов ($p < 0,05$).

Литература

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Научно-практ. ревматол. – 2005. – № 1. – С. 4-7.
2. Буфистова А.В., Золотухин С.Е., Коробов В.П. и др. Прогнозирование тяжести течения глюкокортикоидного остеопороза (экспериментальное исследование) // Загальна патологічна фізіологія. – 2006. – № 1 (2). – С. 60-64.
3. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. – Донецк: «Новый мир», 2008. – 240 с.
4. Ельський В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. – Донецк: «Лебедь», 2003. – 360 с.
5. Золотухин С.Е. Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт // Клини. хир. – 1998. – № 10. – С. 33-36.
6. Казимирко В.К., Мальшев В.И. Остеопороз как биологическая проблема // Здоров'я України. – 2005. – № 21(130). – С. 27-29.
7. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. – М., 2009. – 500 с.
8. Роцин Г.Г., Мальши Н.Р., Шлапак И.П., Сахно О.В. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 27-32.
9. Chesnut C., Silverman S., Adriano K. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study group // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 109. – P. 267-276.
10. Silverman S. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture / S. Silverman, M. Azria // Osteoporosis Int.. – 2002. – Vol. 13. – P. 858-867.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КАЛЬЦИТОНІНУ ПРИ ЧЕРЕПНОМОЗКОВОЇ ТРАВМІ НА ТЛІ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ Й В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Золотухін С.Є., Зенько Н.А., Шпаченко М.М., Бутев Є.В., Попов С.В., Чирах Т.М.

*НДІ травматології та ортопедії
Донецького національного медичного
університету ім. М. Горького, Донецьк,
Україна*

Резюме. Робота присвячена оцінці ефективності кальцитоніну лосося («Міокальцика») при черепно-мозковій травмі, при глюкокортикоїдному остеопорозі й черепно-мозковій травмі, що відбувається на тлі остеопорозу. У роботі використані фізіологічні, патофізіологічні, рентгенологічні й статистичні методи. Ефективність препарату визначали шляхом порівняння тривалості життя тварин, що мають різні типи перебігу посттравматичної реакції при стандартній за силою дії черепно-мозковій травмі й при глюкокортикоїдному остеопорозі трьох ступенів тяжкості, а також при поєдна-

ній патології. Встановлена ефективність препарату при черепномозковій травмі й остеопорозі окремо. У тварин з поєднаною патологією лікувальна ефективність міокальцику виявлялася лише відносно гальмівного типу посттравматичної реакції, що розвивався в тварин з легким ступенем остеопорозу.

Ключові слова: черепномозкова травма, глюкокортикоїдний остеопороз, кальцитонін лосося.

CALCITONIN EFFICIENCY IN CRANIOCEREBRAL TRAUMA WITH GLUCOCORTICOID OSTEOPOROSIS (experimental results)

Zolotukhin S.E., Zenko N.A., Shpachenko N.N., Butev E.V., Popov S.V., Chirakh T.M.

Donetsk national medical university named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

Summary. The calcitonin efficiency of the salmon («Miacalcic») in the craniocerebral trauma with the glucocorticoid osteoporosis has been studied in this work. The physiological, physiopathological, roentgenological and statistical methods had been used. The efficiency of preparation has been defined by the comparison of the life of animals with the different posttraumatic reaction when the craniocerebral trauma, glucocorticoid osteoporosis (the three severity levels) and complex pathology took place. The efficiency of preparation in the craniocerebral trauma and osteoporosis has been established separately. The animals with complex pathology and brake type of posttraumatic reaction had the medical efficiency of «Miacalcic» only for easy degree of the osteoporosis.

Keywords: craniocerebral trauma, glucocorticoid osteoporosis, salmon calcitonin.