УДК 616.36-099:546.56-008.1-06:616-001.1

©О. Є. Копач

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ МІДІ ТА ЦИНКУ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ МІДІ ТА ЦИНКУ НА РІВЕНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ – В експериментах на щурах показано, що хронічна інтоксикація солями міді та цинку в умовах механічної травми різного ступеня тяжкості супроводжується більш вираженим зростанням рівня ендотоксикозу, порівняно із неотруєними тваринами, що найбільш виражено після травми середнього ступеня тяжкості через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду та після тяжкої травми через 1 добу спостереження.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ МЕДИ И ЦИНКА НА УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ДИНАМИКЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ – В экспериментах на крысах показано, что хроническая интоксикация солями меди и цинка в условиях механической травмы различной степени тяжести сопровождается более выраженным ростом уровня эндотоксикоза, по сравнению с неотравленным животными, наиболее выражено после травмы средней степени тяжести через 1, 3 и 7 суток посттравматического периода и после тяжелой травмы через 1 сутки наблюдения.

EFFECT OF CHRONIC INTOXICATION SALTS OF COPPER AND ZINC ON LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION DYNAMICS MECHANICAL TRAUMA OF VARYING SEVERITY – In experiments on rats chronic intoxication with salts of copper and zinc in terms of mechanical injuries of varying severity is accompanied by a marked increase of the level of endotoxemia compared with neotruyenymy animals, most pronounced after the injury of moderate severity after 1, 3 and 7 days post-traumatic period and after a serious injury after 1 day of observation was shown.

Ключові слова: політравма, молекули середньої маси, хронічна інтоксикація, мідь, цинк.

Ключевые слова: политравма, молекулы средней массы, хроническая интоксикация, медь, цинк.

Key words: polytrauma, average molecular weight, chronic intoxication, copper and zinc.

ВСТУП В умовах екологічної кризи в Україні виникли серйозні проблеми із забрудненням навколишнього середовища солями важких металів. Якщо на території промислових регіонів України (центральний, південний та східний) у ґрунті й воді домінують кадмій, свинець і ^{88}стронцій [11], то практично по всій території України, зокрема в непромислових регіонах, превалюють цинк та мідь [8]. Їх хронічне надходження в організм істотно впливає на його загальну реактивність і резистентність та стає одним із визначальних факторів, що модифікує перебіг ряду патологічних процесів.

У структурі смертності останніми роками одне із провідних місць наряду із серцево-судинними й онкологічними захворюваннями зайняв травматизм [15]. При цьому політравма стала основною причиною смерті людей віком до 40 років [12].

У своїх попередніх роботах ми показали, що надмірне надходження в організм солей міді та цинку в умовах механічної травми різного ступеня тяжкості істотно впливає на вираження цитолітичного синдрому [13], поглиблює процеси ліпопероксидації [6]. При цьому в доступній літературі немає повідомлень про особливості синдрому ендогенної інтоксикації, який належить до провідних механізмів травматичної хвороби [3], в умовах надмірного накопичення іонів міді та цинку в організмі.

Метою роботи стало з'ясувати вплив хронічної інтоксикації солями міді та цинку на рівень ендогенної інтоксикації в динаміці механічної травми різного ступеня тяжкості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти виконано на 150 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г. Хронічну інтоксикацію сульфатами міді та цинку проводили шляхом щоденного введення у шлунок через зонд їх розчинів у дозі по 5 мг·кг$^{-1}$ в перерахунку на метал один раз на добу [4]. Через 14 діб в умовах тіопенталонатрієвого знеболювання (40 мг·кг$^{-1}$ маси тіла) у тварин першої дослідної групи (72 особини) моделювали скелетну травму різної тяжкості: легку – перелом одного стегна; середнього ступеня тяжкості – додатково викликали кровотечу зі стегнової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), яку вводили у паранефральну клітковину для формування гематоми; тяжку травму – додатково ламали суміжне стегно [1]. У другій дослідній групі (72 особини) моделювали скелетну травму без отруєння солями важких металів. Контрольними стали інтактні тварини (6 особин). Тварин виводили з експерименту в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (60 мг·кг$^{-1}$ маси тіла) через 1, 3 і 7 діб посттравматичного періоду шляхом тотального кровопускання з серця. У крові визначали вміст маркерів ендогенної інтоксикації – фракцій молекул середньої маси (МСМ), які визначали при довжині хвилі 254 і 280 нм [7].

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Як видно з таблиці 1, порівняно із контрольною групою, травма легкого ступеня через 1 добу призводила до збільшення вмісту в крові $МСМ_{254}$ на 23,9 % ($p<0,01$). Через 3 доби показник зростав і перевищував контрольний рівень на 81,8 % ($p<0,001$). Через 7 діб він знижувався і ставав істотно меншим від контролю на 16,5 % ($p<0,01$). Аналогічну динаміку відмічали за величиною досліджуваного показника й у тварин із попередньою інтоксикацією солями міді та цинку – істотних відмінностей між дослідними групами у різні терміни спостереження не відмічали ($p>0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 7 діб в отруєних тварин концентрація $МСМ_{254}$ досягала рівня контролю й достовірно не відрізнялася ($p>0,05$).

При травмі середнього ступеня відхилення були більш вираженими. Вже через 1 добу в неотруєних тварин вміст $МСМ_{254}$ у крові збільшувався на 47,6 % ($p<0,001$), через 3 доби – у 2,07 раза ($p<0,001$). Через 7 діб показник знижувався, проте на 38,4 % виявився більшим від рівня контрольної групи ($p<0,001$). У групі

Таблиця 1. Динаміка вмісту $МСМ_{254}$ у сироватці крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості на тлі інтоксикації солями міді та цинку (M±m)

Травма	Інтоксикація	Термін після травми		
		1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = (406,2±13,3) ум.од. (n=6)				
Легкого ступеня	Відсутня	503,3±19,2** (n=6)	738,7±29,6*** (n=6)	339,0±11,3** (n=6)
	Солі міді та цинку	486,0±17,9** (n=6)	755,0±17,8*** (n=6)	381,0±13,8 (n=6)
p		>0,05	>0,05	>0,05
Середнього ступеня	Відсутня	599,6±16,1*** (n=7)	842,0±18,2*** (n=7)	562,0±18,0*** (n=6)
	Солі міді та цинку	684,7±25,4*** (n=6)	896,0±18,0*** (n=5)	636,0±19,9*** (n=5)
p		<0,05	<0,10	<0,05
Тяжкого ступеня	Відсутня	664,0±25,6*** (n=8)	902,8±11,5*** (n=8)	649,5±19,8*** (n=8)
	Солі міді та цинку	774,7±15,3*** (n=7)	934,4±9,9*** (n=7)	709,0±18,5*** (n=6)
p		<0,01	<0,10	<0,10

Примітки. Тут і в таблиці 2:
1) *# – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; # – p<0,10);
2) p – достовірність відмінностей між групами отруєних і неотруєних тварин.

отруєних тварин травма середнього ступеня призводила до більших відхилень вмісту $МСМ_{254}$ в сироватці крові. Так, через 1 добу посттравматичного періоду цей показник у групі отруєних тварин перевищував неотруєних на 14,2 % (p<0,05), через 3 доби мав тенденцію до більшої величини (p<0,10), через 7 діб – був більшим від групи порівняння на 13,2 %, що виявилося статистично достовірним (p<0,05).

Тяжка травма супроводжувалася ще більшим ендотоксикозом. Через 1, 3 і 7 діб вміст у крові неотруєних тварин $МСМ_{254}$ був більшим, ніж у контролі відповідно на 63,5, 122,2 і 59,9 % (p<0,001). При цьому в отруєних тварин вміст у крові $МСМ_{254}$ через 1 добу перевищував неотруєних на 16,7 % (p<0,01), а в інші терміни мав тільки тенденцію до більшої величини.

Як видно із таблиці 2, на тлі травми легкого ступеня стосовно контрольної групи в неотруєних тварин з першої до третьої діб відмічали збільшення вмісту в крові $МСМ_{280}$ відповідно на 46,6 і 104,8 % (p<0,01–0,001). Через 7 діб величина даного показника нормалізувалася (p>0,05). У групі отруєних тварин через 1 добу стосовно контрольної групи була лише тенденція до більшого вмісту $МСМ_{280}$ у крові (p<0,010), що виявилося статистично достовірно меншим, ніж у групі неотруєних тварин (на 21,2 %, p<0,05). Через 3 доби показник зростав, суттєво перевищував контрольну групу (p<0,001) і знаходився на рівні неотруєних тварин (p>0,05). Через 7 діб вміст $МСМ_{280}$ у крові отруєних тварин знижувався й досягав рівня контрольної групи (p>0,05).

При травмі середнього ступеня тяжкості в неотруєних тварин вміст $МСМ_{280}$ у крові був значно більшим, ніж у контрольній групі у всі терміни спостереження (p<0,001). Через 3 доби відмічалося його зростання з наступним зниженням через 7 діб. У групі отруєних тварин у всі терміни спостереження величина досліджуваного показника виявилася статистично достовірно більшою, ніж в неотруєних: через 1 добу – на

Таблиця 2. Динаміка вмісту $МСМ_{280}$ у сироватці крові в умовах скелетної травми різного ступеня тяжкості на тлі інтоксикації солями міді та цинку (M±m)

Травма	Інтоксикація	Термін після травми		
		1 доба	3 доби	7 діб
Контроль = (201,4±11,0) ум.од. (n=6)				
Легкого ступеня	Відсутня	295,3±18,8** (n=6)	412,5±18,6*** (n=6)	178,5±7,7 (n=6)
	Солі міді та цинку	232,7±10,8# (n=6)	407,5±21,5*** (n=6)	201,7±7,0 (n=6)
p		<0,05	>0,05	<0,05
Середнього ступеня	Відсутня	336,7±13,1*** (n=7)	527,4±16,0*** (n=7)	296,3±12,0*** (n=6)
	Солі міді та цинку	400,2±16,7*** (n=6)	582,6±15,2*** (n=5)	345,4±15,6*** (n=5)
p		<0,05	<0,05	<0,05
Тяжкого ступеня	Відсутня	376,6±18,5*** (n=8)	646,8±9,4*** (n=8)	348,2±8,7*** (n=8)
	Солі міді та цинку	462,4±16,1*** (n=7)	673,6±14,1*** (n=7)	379,0±15,7*** (n=6)
p		<0,01	>0,05	>0,05

18,9 %, через 3 доби – на 10,5 %, через 7 діб – на 16,6 % ($p<0,05$).

Після травми тяжкого ступеня рівень ендотоксикозу зростав і в обох дослідних групах значно перевищував рівень контролю у всі терміни спостереження ($p<0,001$). В отруєних тварин його величина виявилася статистично достовірно більшою через 1 добу спостереження (на 22,8 %, $p<0,01$). В інші терміни вміст у крові $МСМ_{280}$ в обох групах порівняння виявився практично однаковим ($p>0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що травма різного ступеня тяжкості супроводжується вираженим ендотоксикозом, який із зростанням тяжкості травми стає більшим. При цьому відмічається закономірне зростання вмісту МСМ обох фракцій до 3 доби із наступним зниженням до 7. Подібні результати отримали й інші автори [2].

Додаткова інтоксикація солями міді та цинку супроводжувалася зростанням рівня ендотоксикозу, що було найпомітнішим після травми середнього ступеня тяжкості при всіх термінах спостереження та після тяжкої травми через 1 добу посттравматичного періоду.

Отримані результати свідчать, що рівень ендотоксикозу після травми легкого ступеня, навіть на тлі інтоксикації солями важких металів долається стимуляцією адаптаційно-компенсаторних механізмів організму піддослідних тварин, про що додатково свідчить зниження вмісту МСМ через 7 діб навіть нижче від рівня контролю в неотруєних тварин.

У патогенезі травми тяжкого ступеня ендотоксикоз відіграє одну із ключових ролей, що зумовлено низкою патогенних механізмів. При цьому 3–7 доби, як показують наші дослідження та результати інших авторів [14], найкритичніші з точки зору тяжкості патологічного процесу й роль попередньої інтоксикації солями міді та цинку в цих умовах практично нівелюється. Тому, очевидно, тільки через 1 добу на тлі інтоксикації вміст МСМ був вищим у групі отруєних тварин.

Після травми середнього ступеня тяжкості суттєво проявився вплив додаткової інтоксикації. При цьому баланс системи "ендотоксикоз – детоксикація" був виражено зміщений у бік накопичення ендотоксинів, що, очевидно, зумовлено більшим утворенням продуктів ендогенної інтоксикації, пов'язаним із характером травми та виснаженням їх резервних можливостей, на що суттєво вплинуло попереднє отруєння. Останнє зумовлено прооксидантним впливом солей важких металів [10], істотними відхиленнями функціонального стану печінки, підшлункової залози, трансмембранних процесів [5].

Отримані результати вказують на можливість модифікації перебігу травматичної хвороби у постраждалих, які тривало проживають на забруднених солями міді та цинку територіях, що вимагає подальшого поглибленого вивчення.

ВИСНОВКИ 1. Механічна травма різного ступеня тяжкості супроводжується вираженим ендотоксикозом, що проявляється накопиченням у крові $МСМ_{254-280}$. Із зростанням тяжкості травми він стає більшим. При цьому відмічається закономірне зростання вмісту ендотоксинів до 3 доби із наступним зниженням до 7.

2. Механічна травма на тлі попередньої інтоксикації солями міді та цинку супроводжується більш вираженим зростанням рівня ендотоксикозу, порівняно із неотруєними тваринами, що найпомітніше після травми середнього ступеня тяжкості при всіх термінах спостереження та після тяжкої травми через 1 добу посттравматичного періоду.

Перспективи подальших досліджень У перспективі передбачається розробка технологій зниження рівня ендотоксикозу при експериментальній травмі та інтоксикації солями міді та цинку методами системної корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волотовська Н. В. Особливості апоптозу печінкових макрофагів під впливом механічної травми різного ступеня тяжкості у білих щурів / Н. В. Волотовська, А.А. Гудима // Клініко-експериментальна патологія. – 2012. – Т. 11, № 3(41), ч. 1.– С. 24–26.

2. Волотовська Н. В. Особливості реакції пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу під впливом травми різного ступеня тяжкості / Н. В. Волотовська, А. А. Гудима // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 1(16). – С. 29–33.

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

4. Засєкін Д. А. Використання лабораторних білих щурів для створення біологічного об'єкту з підвищеним вмістом важких металів / Д. А. Засєкін, І. В. Калінін // Наук. вісник НАУ. – 1999. – Вип. 19. – С. 21–24.

5. Засєкін Д. А. Розвиток патологічного процесу в тварин за умов отруєння їх організму солями важких металів / Д. А. Засєкін // Наук. вісник НАУ. – 2001. – Вип. 42. – С. 90–95.

6. Копач О. Є. Антиоксидантно-прооксидантний баланс при скелетній травмі різного ступеня тяжкості на тлі хронічної інтоксикації солями міді і цинку // О. Є. Копач, І. М. Гарасимів // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 4 (34). – С. 137–141.

7. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.]. – К., 1998. – С. 10–13.

8. Столяр О. Б. Спектральна характеристика металотіонеїнів гепатопанкреасу коропа при інкубації з йонами важких металів in vitro / О. Б. Столяр // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: біологія. – 2000. – № 1 (8). – С. 53–56.

9. Столяр О. Б. Окиснювальна модифікація білків гепатопанкреасу і плазми крові коропа за інтоксикації важкими металами / О. Б. Столяр // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: біологія. – 2001. – № 2 (13). – С. 44–49.

10. Столяр О. Б. Антиоксидантно-прооксидантний статус організму коропа при дії сублетальної концентрації міді (II) / О. Б. Столяр, Н. Г. Зіньковська, А. Є. Мудра [та ін.] // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: біологія. – 2000. – № 3 (10). – С. 72–78.

11. Трахтенберг І. М. Свинець в умовах промислових міст: зовнішня експозиція біомоніторинг, маркери дії та ефекту, профілактика / І. М. Трахтенберг, Е. М. Білецька, В. Ф. Демченко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – № 3. – С. 10–12.

12. Шалимов А. А. Проблема політравми в Україні / А. А. Шалимов, В. Л. Белый, Г. В. Гайко [та ін.] // Політравма – сучасна концепція надання медичної допомоги. – 2002. – С. 5–8.

13. Kopach O. E. Effect of salts of copper and zinc on dynamics cytolytic process in mechanical trauma varying severity / O. E. Kopach, A. A. Gudyma // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 3 (10). – P. 225–232.

14. Kozak D. V. Lipid peroxidation, antioxidant defence, endogenous intoxication and cytolysis variations in early and late manifestations of traumatic disease / D. V. Kozak // J Health Sci. – 2013. – № 3 (4). – P. 108–117.

15. World report on road traffic injury prevention. / M. Peden, R. Scurfield, D. Sleet [et al.] // Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.

Отримано 16.01.14