

### ВПЛИВ КАРБАЦЕТАМУ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОЛІЗУ ТА ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ

ВПЛИВ КАРБАЦЕТАМУ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОЛІЗУ ТА ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ – В умовах експериментальної політравми інтенсифікується утворення циркулюючих імунних комплексів та процесів цитолізу, що проявляється підвищенням активності в сироватці крові аспартат- і аланінамінотрансфераз, та охоплює період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби. Застосування карбацетаму протягом двох тижнів посттравматичного періоду в дозі 5 мг·кг<sup>-1</sup> супроводжується зниженням утворення циркулюючих імунних комплексів та активності маркерних ферментів цитолізу. До 28 доби посттравматичного періоду препарат зумовлює нормалізацію цих показників.

ВЛИЯНИЕ КАРБАЦЕТАМА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОЛИЗА И СОДЕРЖАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИМУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В УСЛОВИЯХ ПОЛИТРАВМЫ – В условиях экспериментальной политравмы интенсифицируется образование циркулирующих иммунных комплексов и процессов цитолиза, что проявляется повышением активности в сыворотке крови аспартат- и аланинаминотрансфераз, и охватывает период ранних и поздних проявлений травматической болезни. Применение карбацетама в течение двух недель посттравматического периода в дозе 5 мг·кг<sup>-1</sup> сопровождается снижением образования циркулирующих иммунных комплексов и активности маркерных ферментов цитолиза. До 28 суток посттравматического периода препарат приводит нормализацию этих показателей.

EFFECT ON DYNAMICS PARAMETERS CARBACETAM CYTOLYSIS AND CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES CONTENT IN THE POLYTRAUMA – In the conditions of experimental polytrauma formation of circulating immune complexes and processes of cytolysis intensifies, which is manifested by increased activity of aspartate and alanine aminotransferase in blood serum, and covers the period of early and late manifestations of traumatic disease. Application of Carbacetam during two weeks of post-traumatic period at a dose of 5 mg·kg<sup>-1</sup> is accompanied by decrease in the formation of circulating immune complexes and activity of marker enzymes of cytolysis. By 28 day of post-traumatic period preparation leads to normalization of these parameters.

**Ключові слова:** політравма, циркулюючі імунні комплекси, амінотрансферази, карбацетам.

**Ключевые слова:** политравма, циркулирующие иммунные комплексы, аминотрансферазы, карбацетам.

**Key words:** polytrauma, circulating immune complexes, aminotransferases, Carbacetam.

**ВСТУП** Незважаючи на значні здобутки у діагностиці та лікуванні політравми, її наслідки залишаються невідомими, що зумовлено значною інвалідизацією і смертністю серед населення [1]. У період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби основною проблемою, що виникає перед клініцистами, є розвиток поліорганної недостатності [2]. В основі її розвитку лежать патологічні зміни клітинних мембран з їх подальшою загибеллю шляхом некрозу чи апоптозу. В цьому процесі провідну роль відіграють прозапальні медіатори, які розповсюджуються з током крові від місця безпосередньої травми і викликають розвиток системної відповіді організму на запалення [3]. Серед сукупності

патологічних змін в умовах тяжкої травми важливе місце відводиться явищам цитолізу. Руйнування ендоплазматичних мембран із наступною загибеллю клітин шляхом некрозу спричиняє додаткове антигенне навантаження на організм і посилює утворення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). У наших попередніх роботах показано, що вміст ЦІК в умовах експериментальної політравми підвищений протягом тривалого часу [4]. За даними [5], ЦІК можуть запускати ланцюги патологічних змін, які започатковують аутоімунні порушення, оскільки тривала циркуляція їх навіть при незначному підвищенні в рідинах організму призводить до нагромадження у тканинах. Це, у свою чергу, зумовлює посилену агрегацію та адгезію тромбоцитів, що призводить до порушення мікроциркуляції крові та облітерації судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження і некрозу тканин. При їх взаємодії з моноцитарно-макрофагальними клітинами відбувається вихід протеолітичних ферментів, взаємодія з тромбоцитами стимулює синтез гістаміну, простагландинів, тромбоксанів, а при активації комплексу посилюється продукування кінінів, анафілотоксинів, опсонінів, хемотаксинів. Тому важливим є простежити розвиток процесів цитолізу і нагромадження ЦІК в динаміці експериментальної політравми та розробити адекватні методи корекції.

Останнім часом значна увага приділяється препаратам з ноотропними властивостями. Вони володіють комплексним цитопротекторним ефектом, зокрема в умовах розвитку гіпоксії [6], що може стати важливим засобом попередження не тільки нейрогенної дисфункції, але й інших органів і систем організму в умовах політравми. Однак їх вплив на динаміку ЦІК та розвиток системних проявів цитолізу в умовах політравми вивчений недостатньо, що вимагає спеціального дослідження.

Метою роботи стало з'ясувати вплив карбацетаму на динаміку вмісту ЦІК та активність ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) в умовах експериментальної політравми.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти проведено на 120 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: дві дослідних і контрольну. В дослідні групи увійшли тварини, яким в умовах тіопентало-натрієвого наркозу (40 мг на кілограм маси внутрішньоочеревинно) моделювали політравму за розробленим нами способом [7]. Контрольній групі тільки вводили наркоз.

Першій дослідній групі протягом двох тижнів внутрішньоочеревинно вводили карбацетам (Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії НАН України, Донецьк) в дозі 5 мг на кілограм маси тварини [8]. Другій дослідній групі вводили фізіологічний розчин в еквівалентній дозі.

З експерименту тварин виводили після наркотизації шляхом тотального кровопускання із серця через 7, 14, 21 і 28 діб після травми. Для досліджень брали сироватку крові, в якій визначали вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом преципітації розчином поліетиленгліколю 6000 [9] та уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 – активність маркерних ферментів цитолізу АлАТ і АсАТ.

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, вміст ЦІК під впливом травми через 1 добу істотно перевищував рівень контролю (на 19,1 %,  $p < 0,05$ ). Через 14 діб показник теж був підвищеним, однак у зв'язку з його високим варіаційним розкидом він статистично достовірно не відрізнявся від контролю ( $p > 0,05$ ). Через 21 добу показник значно зростав і на 49,3 % ставав більшим від контролю ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб він знижувався, проте на 26,7 % залишався вищим від контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

В умовах застосування карбацетаму показник у всі терміни спостереження був нижчим, ніж у групі нелікованих тварин. Так, через 7 діб він статистично достовірно не відрізнявся від контролю ( $p > 0,05$ ). Через 14 діб він зростав і на 13,2 % ставав більшим від контролю ( $p < 0,05$ ). Через 21 добу показник зростав ще більше і на 23,6 % перевищував контрольний рівень ( $p < 0,05$ ). Через 28 діб він знижувався і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ). Порівнюючи вміст ЦІК у сироватці крові у групах лікованих і нелікованих тварин за термінами спостереження, з'ясувалося, що через 7 і 14 діб відмінності були статистично не достовірними, проте через 14 і 28 діб застосування карбацетаму приводило до його істотного зниження (в середньому на 17,2 %,  $p < 0,05$ ).

Активність амінотрансфераз у сироватці крові під впливом модельованої політравми була суттєво підвищеною порівняно із контрольною групою у всі термі-

ни спостереження. Так, активність АлАТ через 7 діб була більшою у 2,44 раза, через 14 діб – на 24,5 %, через 21 добу – на 44,9 %, через 28 діб – на 59,8 % ( $p < 0,05$ ). Активність АсАТ була більшою через 7 діб у 3,1 раза, через 14 діб – на 42,7 %, через 21 і 28 діб – у середньому в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Корекція карбацетамом не призводила до суттєвого зниження активності АлАТ через 7 діб. Показник в цей термін у 2,4 раза перевищував рівень контролю. Через 14 діб він значно знижувався, істотно від контрольної групи не відрізнявся,  $p > 0,05$ . Через 21–28 діб він знову зростав і перевищував контрольний рівень відповідно на 30,9 і 16,9 % ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи величину активності АлАТ у сироватці крові між дослідними групами за термінами спостереження, з'ясувалося, що через 7 і 21 доби показник істотно не відрізнявся від рівня нелікованих тварин, проте через 14 і 28 діб виявився істотно меншим (відповідно на 18,3 і 26,8 %,  $p < 0,05$ ).

Застосування карбацетаму не зумовлювало нормалізації активності АсАТ, у всі терміни спостереження цей показник виявився істотно вищим від рівня контролю ( $p < 0,05$ ). Проте його величина була статистично достовірно меншою, ніж у групі нелікованих тварин: через 7 діб – на 18,8 %, через 14 діб – на 18,4 %, через 21 добу – на 14,7 %, через 28 діб – на 35,7 % ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про те, що модельована травма в період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби супроводжується підвищеним рівнем у сироватці крові ЦІК та активності маркерних ферментів цитолізу. Ці дані наводять на думку про те, що в патогенезі тяжкої травми має місце розвиток аутоімунних процесів, який може поглиблювати перебіг основної патології [10]. Це припущення підтверджують і дані про активність маркерних ферментів цитолізу, які в посттравматичному періоді підвищені аналогічно до рівня ЦІК. Слід відмітити, що явища цитолізу продовжують бути інтенсивними і в період пізніх проявів травматичної хвороби.

Застосування карбацетаму здійснювало позитивний вплив на динаміку досліджуваних показників.

**Таблиця 1. Відхилення вмісту ЦІК та активності АлАТ і АсАТ у відповідь на політравму та їх корекція карбацетамом ( $M \pm m$ )**

Показник	Група	Контроль	Доба посттравматичного періоду			
			7	14	21	28
ЦІК, ум.од.	Політравма	115,7 $\pm$ 4,0 (n=6)	137,8 $\pm$ 6,8 <sup>1</sup> (n=6)	135,5 $\pm$ 14,6 (n=6)	172,7 $\pm$ 9,7 <sup>1</sup> (n=6)	146,6 $\pm$ 7,6 <sup>1</sup> (n=5)
	Політравма+ карбацетам		127,4 $\pm$ 2,9 (n=6)	131,0 $\pm$ 2,7 <sup>1</sup> (n=6)	143,0 $\pm$ 3,6 <sup>1</sup> (n=6)	121,4 $\pm$ 4,0 (n=8)
p			<0,1	<0,1	<0,05	<0,05
АлАТ, Од.л <sup>-1</sup>	Політравма	74,83 $\pm$ 3,97 (n=6)	182,4 $\pm$ 4,0 <sup>1</sup> (n=6)	98,13 $\pm$ 3,91 <sup>1</sup> (n=6)	108,4 $\pm$ 8,2 <sup>1</sup> (n=6)	119,6 $\pm$ 8,9 <sup>1</sup> (n=5)
	Політравма+ карбацетам		179,7 $\pm$ 4,0 <sup>1</sup> (n=6)	76,05 $\pm$ 1,91 (n=6)	97,98 $\pm$ 4,39 <sup>1</sup> (n=6)	87,50 $\pm$ 3,35 <sup>1</sup> (n=8)
p			<0,1	<0,05	<0,1	<0,05
АсАТ, Од.л <sup>-1</sup>	Політравма	91,43 $\pm$ 2,35 (n=6)	281,5 $\pm$ 5,7 <sup>1</sup> (n=6)	130,5 $\pm$ 3,7 <sup>1</sup> (n=6)	191,1 $\pm$ 12,4 <sup>1</sup> (n=6)	192,7 $\pm$ 14,3 <sup>1</sup> (n=5)
	Політравма+ карбацетам		228,6 $\pm$ 4,6 <sup>1</sup> (n=6)	106,5 $\pm$ 3,0 <sup>1</sup> (n=6)	163,0 $\pm$ 3,9 <sup>1</sup> (n=6)	123,9 $\pm$ 4,4 <sup>1</sup> (n=8)
p			<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: 1) <sup>1</sup> – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи ( $p < 0,05$ );

2) p – достовірність відмінностей між групами лікованих і нелікованих тварин.

Вміст ЦІК у тварин, яких піддавали лікуванню, виявився істотно нижчим, ніж у нелікованих тварин через 21 і 28 діб посттравматичного періоду, активність АлАТ – через 14 і 28 діб, активність АсАТ – у всі терміни спостереження. Враховуючи, що загальні молекулярні механізми дії ноотропів до кінця не з'ясовані [11], можна припустити, що карбацетаму властивий імуномодулювальний та мембраностабілізуючий вплив. Останній, вірогідно, реалізується через подавлення вільнорадикального окиснення ліпідів, що є одним із ключових механізмів дії ноотропів [12]. Отримані результати є патогенетичним обґрунтуванням для застосування цього препарату в комплексній корекції травматичної хвороби.

**ВИСНОВКИ** 1. В умовах експериментальної політравми інтенсифікується утворення циркулюючих імунних комплексів та процесів цитолізу, що проявляється підвищенням активності в сироватці крові аспарат- і аланінамінотрансфераз і охоплює період ранніх та пізніх проявів травматичної хвороби до 28 доби посттравматичного періоду і дані показники не повертаються до рівня інтактних тварин.

2. Застосування карбацетаму протягом двох тижнів посттравматичного періоду в дозі 5 мг на кілограм маси тварини супроводжується зниженням утворення циркулюючих імунних комплексів та активності маркерних ферментів цитолізу. До 28 доби посттравматичного періоду препарат зумовлює нормалізацію цих показників.

У перспективі доречним є комплексне дослідження фармакологічної активності карбацетаму в умовах тяжкої травми різного походження.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі : методичні рекомендації / Г. Г. Рощін, Ю. О. Гайдаев, О. В. Мазуренко [та ін.]. – К., 2003. – 33 с.
- Селезнев С. А. Изменения функций внутренних органов при тяжелой механической травме / С. А. Селезнев, С. Ф. Багненко, Ю. Б. Шапот // Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях : материалы к "круглому столу" / СПб. : НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. – СПб., 2001. – 18 с.
- Дзюба Д. А. Показатели активации апоптоза в течении политравмы тяжелой степени / Д. А. Дзюба, И. Р. Малыш, Л. В. Згржебловская // Український журнал екстремальної медицини імені Г. О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 53–58.
- Козак Д. В. Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів у відповідь на політравму в експерименті // Клінічна хірургія. – 2013. – № 12 (852). – С. – 76–78.
- Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. – Вінниця : Нова книга, 2006. – С. 267–275.
- Бурчинский С. Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия / С. Г. Бурчинский // Therapia. – 2008. – № 2. – С. 5–8.
- Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д.В. ; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № u 201104110 ; заявл. 05.04.11 ; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.
- Комиссаров И. В. Коррекция лигандами глутаматных рецепторов нарушенной мнестических функций при экспериментальной фокальной ишемии коры мозга / И. В. Комиссаров, А. В. Журавский, В. Е. Гмиро // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 238–249.
- Оценка влияния факторов окружающей среды на иммунологическую реактивность организма : метод. рекоменд. – НИИ общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Марзеева. – К., 1988. – 23 с.
- Марченко М. І. Циркулюючі імунні комплекси в діагностиці аутоімунних захворювань / М. І. Марченко // Студентський науковий журнал. – 2008.
- Гомза Я. Ю. Профілактика вестибулярних порушень у хворих на судинні захворювання головного мозку / Я. Ю. Гомза // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 46–51.
- Журавский А. В. Оценка эффективности адамантилсодержащих полиаминов при общей ишемии головного мозга у крыс // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2005. – Т.14, № 1. – С. 13–16.

Отримано 03.03.14