

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 616.71-001.5

С.Н. Бочаров<sup>1,2</sup>, М.Л. Лебедь<sup>1</sup>, Л.В. Родионова<sup>1</sup>, М.Г. Кирпиченко<sup>1</sup>, В.В. Гуманенко<sup>2</sup>

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЕ: ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АДРЕНАЛИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Целью настоящего исследования было изучение влияния дексаметазона и адреналина на концентрацию в крови субстратов энергетического обмена у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы. 35 животным в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов. На фоне стандартного лечения у кроликов наблюдалось снижение активности метаболизма. Поддержание нормальной активности метаболизма путём назначения адреналина и дексаметазона приводило к более интенсивному использованию энергетических ресурсов организма. Имитация гиперергической реакции стресс-реализующих систем у кроликов приводила к увеличению концентрации в крови глюкозы и уменьшению концентрации триглицеридов. Высокий расход энергетических субстратов обеспечивался более выраженной катаболической реакцией. Результатом гиперкатаболизма стало развитие гипопroteinемии, гипоальбуминемии и повышение риска перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани с формированием органной недостаточности.

**Ключевые слова:** кролики, множественная скелетная травма, гликемия, триглицеридемия, белки плазмы крови

### ENERGY METABOLISM AT EXPERIMENTAL POLYTRAUMA: CHANGES AT THE PRESCRIPTION OF ADRENALINE AND DEXAMETHASONE

S.N. Bocharov<sup>1,2</sup>, M.L. Lebed<sup>1</sup>, L.V. Rodionova<sup>1</sup>, M.G. Kirpichenko<sup>1</sup>, V.V. Gumanenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The aim of the research was to study influence of dexamethasone and adrenaline on the concentration of energy metabolism substrates in blood of Chinchilla rabbits under the conditions of multiple skeletal trauma. We performed stabilization of the bones of right forearm and left shin in 35 animals by wire external fixation device with further osteotomy of bones of corresponding segments. We observed the decrease of activity of metabolism in rabbits on the background of standard treatment. Maintenance of normal activity of metabolism by prescription of adrenaline and dexamethasone caused more intensive use of energy resources of an organism. Imitation of hyperergic reaction of stress-realizing systems in rabbits caused the increase of concentration of glucose in blood and the decrease of concentration of triglycerides. High consumption of energy substrates was provided by more expressed catabolic reaction. The result of hypercatabolism was development of hypoproteinemia, hypoalbuminemia and increase of the risk of fluid shift from bloodstream into the tissues with formation of organ insufficiency.

**Key words:** rabbits, multiple skeletal trauma, glycemia, triglyceridemia, blood plasma albumens

#### ВВЕДЕНИЕ

Основным способом получения энергии в организме человека является аэробный катаболизм глюкозы [3]. Для некоторых тканей и клеток поддержание нормального уровня глюкозы в крови является особенно важным из-за их неспособности обеспечивать энергетические потребности за счёт окисления жирных кислот (клетки мозга) или же затруднения, вплоть до полной невозможности, аэробного пути распада (эритроциты, клетки сетчатки, мозгового слоя надпочечников и др.) [3]. В патологическом состоянии запасы основного эндогенного депо глюкозы – гликогена – расходуются в зависимости от тяжести состояния от нескольких часов до суток [1]. Поэтому

решающее значение в поддержании уровня глюкозы крови в условиях агрессии получает глюконеогенез с использованием аминокислот, глицерола, лактата и пирувата [1]. Эндогенные жиры вовлекаются в энергетический обмен в виде свободных жирных кислот (через  $\beta$ -окисление) и глицерола (субстрат глюконеогенеза) посредством липолиза, инициированного катехоламинами, глюкокортикоидами, СТГ и АКГГ [1, 5]. В постагрессивных состояниях жиры играют доминирующую роль в энергетическом обмене, обеспечивая от 50 до 90 % всех потребностей организма [1]. Глюкокортикоиды и катехоламины тормозят синтез белка в скелетных мышцах, соединительной и лимфоидной тканях. Развивающаяся вследствие этого гипераминоацидемия способствует превращению

глюкогенных аминокислот в глюкозу [1, 5]. Увеличивающийся в постагрессивных состояниях расход белков за счёт участия в энергетических процессах, гемостазе, иммунных реакциях способствует длительно сохраняющейся гипопроотеинемии [1]. Описанные выше процессы характерны для активной регуляторной адаптации, которая тесно ассоциируется с понятием «стресс» [6].

В эксперименте, воспроизводившем у кроликов породы Шиншилла модель множественной скелетной травмы, мы зарегистрировали снижение показателей, характеризующих активность метаболизма, в ближайший период после травмы [4]. Поэтому в следующей экспериментальной группе в условиях множественной скелетной травмы с целью коррекции посттравматического гипобиоза мы назначали лабораторным животным дексаметазон и адреналин в средней рекомендованной дозировке. Целью настоящего исследования было изучить влияние дексаметазона и адреналина на концентрацию в крови субстратов энергетического обмена у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были кролики породы Шиншилла мужского пола в возрасте от 6 до 12 месяцев. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

В двух группах лабораторных животных воспроизводили модель множественной скелетной травмы без клинически значимой кровопотери. 22 животным группы № 1 в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2 подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400–500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50–70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию 5% раствором глюкозы в дозе 50–60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. У 13 кроликов группы № 2 воспроизводили модель множественной скелетной травмы аналогично тому, как это делали в группе № 1. Однако в послеоперационном периоде животным группы № 2 помимо стандартного лечения дополнительно парентерально назначали адреналин 2,5–3 мкг/кг/сутки и дексаметазон 4–6 мг/кг/сутки в течение 3 суток после травмы. До операции, а также в 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции всем животным производили забор образцов венозной крови для определения концентрации глюкозы, триглицеридов, общего белка и альбумина.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25<sup>и</sup> и 75<sup>и</sup> перцентилей. Данные группы № 2 на 7-е сутки после травмы не представлены вследствие потери репрезентативности, поскольку к этому времени летальность в группе достигла 92,3 % (погибло 12 животных из 13).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поддержание нормальной, близкой к исходной, активности метаболизма у кроликов группы № 2 в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы потребовало значительных усилий регуляторных систем. Равных начальным показателем потребления кислорода в первые сутки после травмы удалось добиться при постоянно более высоком уровне в крови глюкокортикостероидов и периодическом подъёме уровня катехоламинов за счёт экзогенного поступления адреналина и дексаметазона. Увеличение активности стресс-реализующих систем закономерно должно было отразиться на содержании в крови субстратов энергетического обмена. Индуцированная гормональной стресс-реакцией гиперфункция систем жизнеобеспечения требовала мобилизации энергетических ресурсов организма.

Оба препарата, включённых нами в состав послеоперационной терапии для коррекции гипобиоза, способствуют повышению уровня гликемии. Представленная на рисунке 1 сравнительная динамика концентрации глюкозы крови у лабораторных животных в группах № 1 и № 2 подтверждает более высокий послеоперационный уровень гликемии у кроликов группы № 2. При отсутствии исходных межгрупповых отличий показателей гликемии в 1-е и 3-и сутки показатели в группе № 2 достоверно отличались от аналогичных показателей в группе № 1 и составили 10,0 (9,1; 11,3) и 11,3 (10,3; 12,6) ммоль/л соответственно ( $p = 0,047$  для 1-х суток и  $p = 0,003$  для 3-х суток послеоперационного наблюдения).

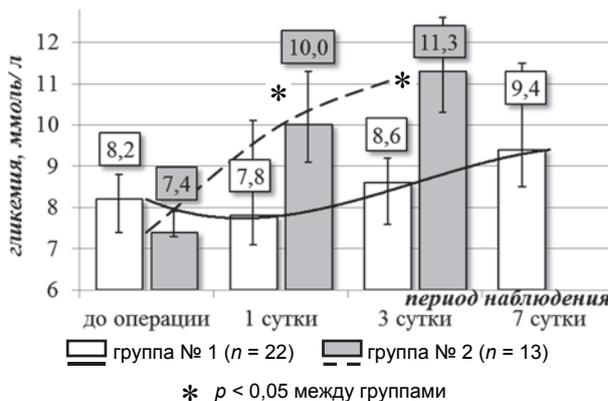


Рис. 1. Динамика гликемии у кроликов группы № 1 и № 2.

Показатель концентрации в крови триглицеридов отражает баланс между поступлением в кровь и тканевым усвоением свободных жирных кислот и глицерола, демонстрируя, таким образом, доступность важнейшего энергетического субстрата. Активное использование свободных жирных кислот для покрытия возросших энергетических потребностей организма у лабораторных животных группы № 2 привело к снижению синтеза липопротеидов. Об этом свидетельствует более низкая концентрация триглицеридов в крови у кроликов в первые сутки после травмы в сравнении с аналогичным показателем группы № 1 (рис. 2).

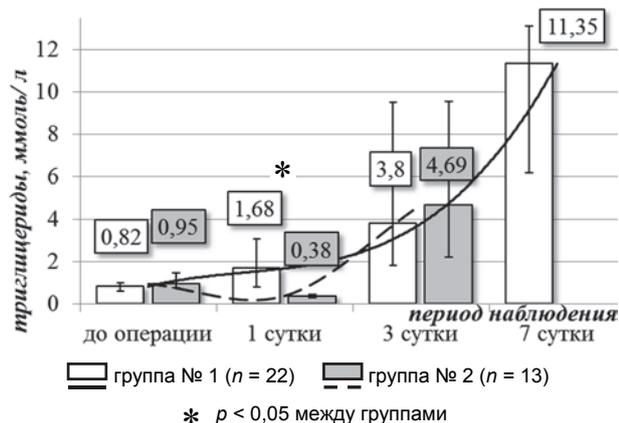


Рис. 2. Изменения концентрации триглицеридов крови у кроликов группы № 1 и № 2.

Показатель триглицеридемии у животных группы № 2 на этом этапе исследования составил 0,38 (0,31; 0,44) ммоль/л и статистически достоверно был ниже показателя в группе № 1 ( $p = 0,01$ ). Концентрация триглицеридов крови у кроликов в группах № 1 и № 2 до операции, а также на 3-и сутки послеоперационного наблюдения не имела значимых мужгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). Следовательно, поддержание нормальной активности метаболизма у лабораторных животных группы № 2 в 1-е сутки после множественной скелетной травмы потребовало значительного расхода энергетических субстратов. С 3-х суток после травмы у кроликов группы № 2 наряду с сохраняющейся гипергликемией наблюдалось увеличение триглицеридемии аналогично тому, как это происходило в группе № 1.

Сопоставление изменений концентрации общего белка и альбумина в крови у лабораторных животных в группах № 1 и № 2 свидетельствует о более глубокой катаболической реакции у кроликов группы № 2 в условиях множественной скелетной травмы (рис. 3, 4).

Показатели концентрации общего белка плазмы и альбумина крови в сравниваемых группах до операции и в 1-е сутки послеоперационного наблюдения не имели статистически значимых отличий. Однако на 3-и сутки после операционной травмы оба показателя в группе № 2 продолжили нисходящую динамику и оказались достоверно ниже, чем в группе № 1. Концентрация общего белка плазмы у кроликов группы № 2 составила 51,6 (47,7; 52,8) г/л, а альбумина – 34,5 (25,4; 35,7) г/л ( $p = 0,002$

и  $p = 0,007$  соответственно к аналогичным показателям группы № 1). При этом концентрация общего белка плазмы крови оказалась ниже безопасного уровня, обеспечивающего нормальное коллоидно-онкотическое давление крови, удержание жидкости в сосудистом русле и эффективный транскапиллярный обмен.

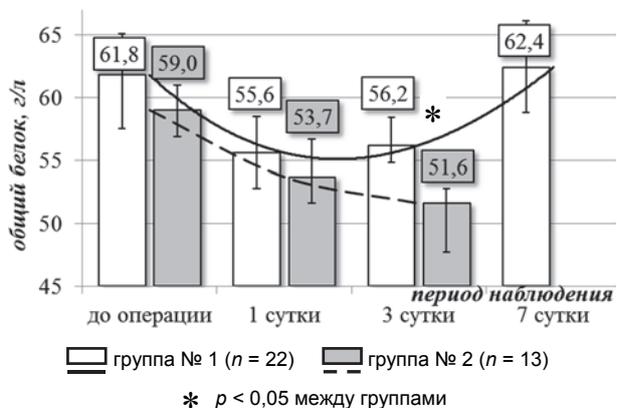


Рис. 3. Динамика концентрации общего белка плазмы крови у кроликов группы № 1 и № 2.

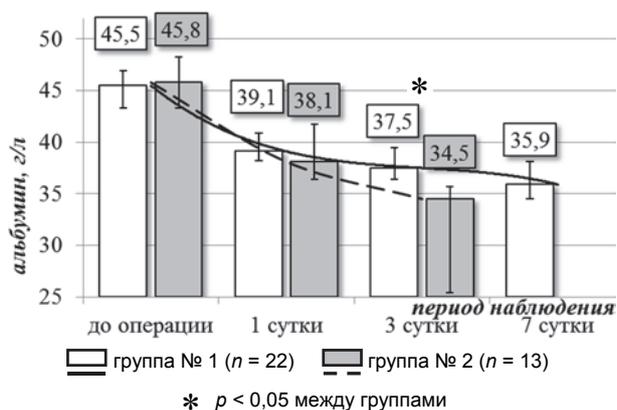


Рис. 4. Изменения концентрации альбумина в крови у кроликов группы № 1 и № 2.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дополнительное назначение адреналина и дексаметазона кроликам породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы закономерно приводило к более интенсивному использованию энергетических ресурсов организма. Высокий расход энергетических субстратов обеспечивался более выраженной катаболической реакцией. Результатом гиперкатаболизма стало развитие гипопроteinемии, гипоальбуминемии и повышение риска перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани с формированием органной недостаточности.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что эффективное управление энергетическими процессами в организме является перспективным направлением оптимизации лечебного процесса пострадавшим при политравме, постоянном компоненте травматизма с высокой летальностью [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология и реаниматология: рук-во для врачей / Под ред. Ю.С. Полушина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 720 с.
2. Апарцин К.А., Зайцев А.П., Новожилов А.В., Рустамова Е.Т. и др. МОСТ: мониторинг травматизма при сочетанных механических повреждениях // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 112–114.
3. Биохимия: учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – М.: Гэотар-Мед, 2003. – 779 с.
4. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Виноградов В.Г., Лебедь М.Л. и др. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 90–93.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 656 с.
6. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курьгина. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.

Сведения об авторах

**Бочаров Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-67; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

**Лебедь Максим Леонидович** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

**Родионова Любовь Викторовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

**Кирпиченко Михаил Геннадьевич** – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

**Гуманенко Виталий Викторович** – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России