

УДК 616.831+616.716.1-001.5+612/111.1]-028.77-06

А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

## ВЛИЯНИЕ ЭРБИСОЛА НА ЧАСТОТУ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕЛОМОВ ЧЕЛЮСТИ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕЛЮСТНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Согласно исследованиям, в мире растет число травм [3, 7], в том числе травм головы и лица [2, 6, 8]. Среди повреждений лицевого скелета наиболее распространены переломы нижней челюсти, которые составляют 70-80% случаев [5, 7]. Особенно опасны переломы нижней челюсти, сопровождающиеся черепно-мозговой травмой (ЧМТ), так как они являются наиболее частой формой сочетанной травмы головы [6]. Для врачей это сложная патология, так как переломы нижней челюсти часто приводят к гнойно-воспалительным осложнениям [5, 7]. Существующая фармакопрофилактика этих осложнений недостаточно эффективна, что затрудняет восстановление и повышает затраты на лечение пострадавших. Поэтому актуальным является дальнейшее изучение иммуномодулятора и органопротектора эрбисола, который может предотвратить гнойно-воспалительные осложнения и раскрыть новые фармакологические возможности.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность эрбисола по уровню снижения частоты гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти, сочетанных с нетяжелой ЧМТ, и изменениям биохимических показателей в динамике посттравматической реакции в эксперименте.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для работы использовали 78 крыс обоих полов в возрасте половой зрелости с массой от 210 до 240 г. ЧМТ создавали с помощью аппарата с пружинным механизмом, который наносил контролируемый удар по зафиксированному черепу крыс под наркозом. Сила удара была 780 Н/см<sup>2</sup>. Условия удара и степень ЧМТ определяли заранее на основе предварительных исследований, в которых анализировали силу удара, площадь ударника и морфологические данные повреждения мозга (макро- и микроскопические).

Травма на разработанной модели не приводила к переломам черепных костей, а по морфологической картине – не имела мозговых повреждений, включая гематомы, она была классифицирована как легкая ЧМТ. На этой модели травмы не было летальных исходов (при наблюдении в течение 2 месяцев).

Травму нижней челюсти создавали на похожем аппарате с фиксацией головы крысы и с пружинным ударным устройством, которое осуществляло удар по черепу животного. Но в отличие от способа создания ЧМТ, под нижнюю челюсть крысы помещали твердый металлический ролик, а череп крысы защищали металлическим щитом, сделанным в виде шлема с мягкой подкладкой внутри. При создании травмы нижней челюсти сила удара по черепу составляла 1325 Н/см<sup>2</sup>. Такой удар обеспечивал с вероятностью 85% двусторонний перелом костей нижней челюсти.

При создании комбинированной патологии сначала создавали легкую ЧМТ, а потом, меняя аппарат, заменяя ударную пружину, фиксаторы нижней челюсти и закрывая прокладкой-шлемом череп, создавали травму нижней челюсти. При создании повреждений крыс наркотизировали гексином из расчета 10 мг/кг.

Для выявления гнойно-воспалительных осложнений, которые образуются при изолированной и комбинированной травме нижней челюсти, проводили гистологические исследования у крыс. Они делались на биопсийном материале, взятом из ран. Эти исследования делали на 2-е, 7-е и 14-е сутки после травмы. В ходе обработки методики выявления было установлено, что при изолированной травме нижней челюсти на 7-е сутки гнойно-воспалительные осложнения развиваются у 3% крыс, на 14-е сутки – у

**Таблица 1.**

Частота гнойно-воспалительных осложнений травмы нижней челюсти у крыс сравняваемой и основной групп на 7-е и 14-е сутки после травмы, % (n)

Наименование серий	Время после травмы, сут.		Итого
	7-е	14-е	
Группа сравнения (без лечения)	15,6 (n=5)	46,5 (n=15)	62,1 (n=20)
Основная группа (с лечением)	-	25,0 (n=8)	25,0 (n=8)

15,6%. При комбинированной травме гнойно-воспалительные осложнения на 7-е сутки развиваются у 15,6%, на 14-е сутки – у 46,5% крыс.

Спектр биохимических исследований включал определение в сыворотке крови электролитов (натрия, калия, кальция), общего белка и фракций, показателей липидного обмена (холестерина, триглицеридов, билирубина, фракций липопротеидов), а также глюкозы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, активности ферментов: альфа-амилазы (АМ), аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ, КФ), креатининфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), г-глутамилтрансферазы (ГТТ), ДНК-азы, РНК-азы, катепсина Д (КД). Исследовали дополнительно показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК) и антиоксидантную активность крови путем оценки уровня альфатокоферола, активности супероксиддисмутазы

(СОД) и каталазы. Определяли концентрацию молекул средней молекулярной массы (254 нм, МСМ). Все биохимические показатели определяли по стандартным методикам [1, 4].

Для оценки эффективности эрбисола при комбинированной травме анализировали частоту гнойно-воспалительных процессов (сопоставляли с такой же частотой у животных, которым не вводили препарат). В этой серии препарат давали в дозе 0,02 мл/кг в/м в области бедра каждой крысе на 1-й, 2-й, 4-й, 7-й и 12-й дни после травмы. Для изучения воздействия эрбисола на биохимические показатели гомеостаза при комбинированной травме препарат давали только на 1-й и 2-й день. Доза 0,02 мл/кг была определена нами экспериментально на предварительном этапе исследования как наиболее эффективная лечебная доза. В основной и контрольной серии использовали по 16 крыс. В контрольной серии на 1-й и 2-й день в/м давали изотонический раствор NaCl в объеме 0,02 мл/

**Таблица 2.**

Изменение биохимических показателей электролитов, общего белка и низкомолекулярных метаболитов на 3-и сутки после моделирования сочетанной травмы нижней челюсти и лечения крыс эрбисолом (M±m)

Показатели, ед	Контроль (интактные)	Группы травмированных крыс	
		Сравнения	Основная
K <sup>+</sup> , ммоль/л	4,01±0,33	4,09±0,28	3,92±0,30
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	149,0±3,5	141,6±3,4	138,6±3,1
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,42±0,11	1,76±0,13*	1,99±0,12
Общий белок, г/л	63,8±2,0	53,0±2,7*	61,4±2,4
Креатинин, мкмоль/л	86,3±7,2	93,5±7,7	90,8±7,3
Мочевина, ммоль/л	7,04±0,38	10,3±1,0*	8,3±0,37
МК, мкмоль/л	211,0±17,3	285,6±20,4	238,7±21,6
Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,38	7,2±0,54*	6,0±0,39
Хл, ммоль/л	3,1±0,22	1,8±0,14*	2,3±0,13*
Тг, ммоль/л	1,44±0,08	1,2±0,08	1,4±0,08
Бр (общий), ммоль/л	5,03±0,28	11,3±0,09*	5,7±0,14#

Примечание: \* – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05); # – обозначена достоверность различий по сравнению с группой сравнения (p<0,05).

**Таблица 3.**  
Изменение ферментативной активности сыворотки крови на 3-и сутки после моделирования сочетанной травмы нижней челюсти и лечения крыс эрбисолом (M±m)

Показатели, ед	Контроль (интактные)	Группы травмированных крыс	
		Сравнения	Основная
α-АМ	48,7±2,9	57,3±4,2	50,6±3,7
АсАТ	36,5±2,7	63,4±4,8*	40,5±3,9#
АлАТ	21,2±2,1	35,6±2,1*	34,3±1,7#
КФ	3,3±0,24	5,4±0,34*	3,8±0,25#
ЩФ	158,0±10,8	289,5±21,7*	210,2±19,3
ГГТ	50,1±4,4	68,9±6,3	55,1±4,5
ЛДГ	682,0±33,9	1537,1±89,4*	1103,5±10,81, #
РНК-аза	0,37±0,02	0,39±0,02	0,38±0,01
ДНК-аза	0,22±0,01	0,25±0,01	0,24±0,01
КК	498,0±39,9	1088,4±9,7*	652,4±49,2#
КД	4,51±0,31	4,5±0,41	4,4±0,37

Примечание: \* – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05); # – обозначена достоверность различий по сравнению с группой сравнения (p<0,05).

кг. Мы выбрали срок забора крови для определения эффективности препарата, равный 3-м суткам, потому что в этот период, во-первых, наблюдались значительные биохимические изменения, связанные с травмой, а, во-вторых, двойное введение эрбисола в основной серии могло уже повлиять на посттравматическую реакцию в лучшую сторону.

Для забора крови в соответствующих сериях убивали наркотизированных животных декапитацией на 3-и сутки после травмы. В качестве контроля служили целые наркотизированные крысы (n = 10).

Полученные в результате исследования выборки данных были проверены на соответствие

законам нормального (Гаусовского) распределения с применением программного пакета Statistica 5.5 для Windows (StatSoft, США). Табличные данные представлены в виде средней (M) и ее ошибки (m). Достоверность различий между парными выборками данных определялась с применением критерия Стьюдента. Нулевой гипотезой в нашем исследовании мы считали предположение о том, что изучаемые выборки идентичны, а имеющиеся различия – случайны. Пары выборок данных, занесенные в базу данных программы Stadia for DOS, средствами этой программы были проверены на предмет выявления статистически достоверных различий между ними. Различия между парными выбор-

**Таблица 4.**  
Изменение показателей ПОЛ, антиоксидантной системы, эндогенной интоксикации в сыворотке крови на 3-и сутки после моделирования сочетанной травмы нижней челюсти и лечения крыс эрбисолом (M±m)

Показатели, ед	Контроль (интактные)	Группы травмированных крыс	
		Сравнения	Основная
ДК, Е/мл	1,76±0,11	2,47±0,28*	1,82±0,14
МДА, мкмоль/г белка	5,13±0,43	6,03±0,51	5,31±0,39
СОД, Е/мг белка	0,15±0,01	0,09±0,008*	0,12±0,008*
Каталаза, мкат/л	33,2±3,0	30,0±2,7	33,1±2,5
α-ТФ, мкмоль/л	3,28±0,24	2,53±0,21	3,0±0,26
МСМ, Е/мл	0,212±0,01	0,233±0,01	0,214±0,02

Примечание: \* – обозначена достоверность различий по сравнению с контролем (p<0,05).

ками считались статистически достоверными при вероятности нулевой гипотезы менее 5%. Поскольку все данные в полученных выборках подчинялись законам нормального распределения, непараметрические методы статистического исследования не применялись.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 показаны результаты исследования частоты гнойно-воспалительных осложнений у крыс с комбинированной травмой в контрольной и основной группах.

Из таблицы 1 видно, что эрбисол повлиял на структуру гнойно-воспалительных осложнений у крыс с комбинированной травмой. У животных, получавших эрбисол, на 7-е сутки не обнаруживались признаки гнойно-воспалительных осложнений. На 14 сутки только у 8 крыс (25%) были гистологические признаки гнойно-воспалительных осложнений. Это на 21,5% меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). В общем применение эрбисола снизило общую частоту гнойно-воспалительных осложнений на 37,1% ( $p < 0,05$ ).

Представленные результаты проведенных экспериментов свидетельствовали о высокой лечебной эффективности эрбисола в отношении уменьшения частоты гнойно-воспалительных осложнений у крыс с комбинированной челюстной травмой. Результаты положительной оценки лечебной эффективности препарата позволили перейти к следующему этапу исследования.

Результаты исследования биохимических показателей представлены в таблицах 2-4. При моделируемой нами комбинированной травме в биохимической картине крови наблюдались изменения.

Как видно из этих таблиц, на 3-и сутки после травмы в организме травмированных животных имелись нарушения, проявлявшиеся в снижении в крови уровня ионов кальция на 27,2% ( $p < 0,05$ ), общего белка на 16,9% ( $p < 0,05$ ), повышении концентрации мочевины на 46,2% ( $p < 0,05$ ), глюкозы – на 42,8% ( $p < 0,05$ ), в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) – общего билирубина и в снижении на 41,9% ( $p < 0,05$ ) уровня холестерина (табл. 2.).

В то же время (табл. 3.) в сыворотке крови была увеличена ферментативная активность. В частности, активность АсАТ была увеличена на 73,6% ( $p < 0,05$ ), АлАТ – на 67,9% ( $p < 0,05$ ), КФ – на 63,6% ( $p < 0,05$ ), ЩФ – на 83,2% ( $p < 0,05$ ), ЛДГ – в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), а КК – в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). Из показателей, отражающих оксидативный стресс (табл. 4.) была повышена концентрация ДК на 47,9% ( $p < 0,05$ ), а активность СОД была, наоборот, понижена на 40,0% ( $p < 0,05$ ).

Все отмеченные биохимические изменения в организме указывали на нарушения в водно-электролитном и жировом обмене, о сохраняющейся гипоксии и оксидативном стрессе [2, 3].

Двукратное введение эрбисола травмированным крысам приводило к снижению выраженности всех указанных нарушений. В частности, на 9,5% снижалась гипокальциемия, на 23,8% понижалась глюкоземия, в 2 раза понижалась билирубинемия, на 50-90% понижалась избыточная ферментативная активность ( $p < 0,05$ ). Концентрация диеновых конъюгатов понижалась на 39,0% и на 20,0% повышалась активность СОД ( $p < 0,05$ ). Все указанные изменения в биохимической картине крови говорили о том, что эрбисол обладал выраженной органопротекцией в отношении почек, печени, поджелудочной железы и, вероятно, других органов. Он также обладал антигипоксическим действием, что снижало ферментативную активность крови, и антиоксидантным действием, что снижало выраженность ПОЛ и повышало уровень антиоксидантной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эрбисол оказался эффективным у крыс с комбинированной (ЧМТ + травма челюсти) травмой. Его лечебная эффективность выражалась в уменьшении общей частоты гнойно-воспалительных осложнений на 37,1% и в восстановлении основных биохимических показателей в организме поврежденных животных. Механизм лечебной эффективности эрбисола связан с такими его свойствами как органопротекция, а также антигипоксическое и антиоксидантное действия.

А.Д. Есаулов, А.И. Фабер, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

### ВЛИЯНИЕ ЭРБИСОЛА НА ЧАСТОТУ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПЕРЕЛОМОВ ЧЕЛЮСТИ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕЛЮСТНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Из наших исследований следует, что эрбисол эффективен при сочетанной травме (ЧМТ + травма челюсти). Он помогал уменьшать гнойно-воспалительные осложнения переломов нижней челюсти на 37,1% и восстанавливать нормальные биохимические пока-

затели крови у травмированных животных. Эрбисол действовал благодаря своим органопротективным, антигипоксическим и антиоксидантным свойствам.

**Ключевые слова:** эрбисол, гнойно-воспалительные осложнения, челюстная и черепно-мозговая травма.

A.D. Esaulov, A.I. Faber, S.E. Zolotuhin, N.N. Shpachenko

FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk

### THE EFFECT OF ERBISOL ON THE FREQUENCY OF PURULENT-INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF JAW FRACTURES AND BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS IN CASE OF COMBINED MAXILLOFACIAL INJURY IN AN EXPERIMENT

It follows from our research that erbisol is effective in concomitant trauma (TBI + jaw injury). It helped to reduce purulent-inflammatory complications of mandibular fractures by 37.1% and restore normal biochemical blood parameters in injured animals. Erbisol acted due to

its organoprotective, antihypoxic and antioxidant properties.

**Key words:** erbisol, purulent-inflammatory complications, jaw and craniocerebral injury.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцева Е.В., Степанова А.В., Смирнова О.В. Определение концентрации молекул средней молекулярной массы плазмы крови методом гель-хроматографии: методические рекомендации. СПб.; 2017. 28.
2. Новицкий В.В., Костюченко Е.А., Васильев А.В., Горбачевский С.В. Патопфизиология черепно-мозговой травмы. Патопфизиология. 2011; 8 (1): 3-12.
3. Королева И.А., Петриков А.В., Лебедева Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Вестник интенсивной терапии. 2019; 1: 5-14
4. Калашников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск; 2002. Т. 2. 360.
5. Левин О.С., Скоромец А.В. Нейроэндокринные нарушения при черепно-мозговой травме. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (9): 4-11.
6. Acerini C.L., Tasker R.C. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008; 21 (7): 611-619.
7. Avants B., Duda J.T., Kim J., Zhang H., Pluta J., Gee J.C. Multivariate analysis of structural and diffusion imaging in traumatic brain injury. J. Acad. Radiol. 2008; 15 (11): 1360-1375.
8. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. Mt. Sinai J. Med. 2009; 76 (2): 97-104.

#### REFERENCES

1. Zaitseva E.V., Stepanov E.V., Smirnova O.V. Determination of the concentration of molecules of the average molecular weight of blood plasma by gel chromatography: methodological recommendations. St. Petersburg; 2017. 28 (in Russian).
2. Novitsky V.V., Kostyuchenko E.A., Vasiliev A.V., Gorbachevsky S.V. Pathophysiology of traumatic brain injury. Pathophysiology. 2011; 8 (1): 3-12 (in Russian).
3. Koroleva I.A., Petrikov A.V., Lebedeva E.V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Bulletin of intensive care. 2019; 1: 5-14 (in Russian).
4. Kalashnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics. Minsk; 2002. Vol. 2. 360 (in Russian).
5. Levin O.S., Skoromets A.V. Neuroendocrine disorders in traumatic brain injury. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. 2012; 112 (9): 4-11 (in Russian).
6. Acerini C.L., Tasker R.C. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008; 21 (7): 611-619.
7. Avants B., Duda J.T., Kim J., Zhang H., Pluta J., Gee J.C. Multivariate analysis of structural and diffusion imaging in traumatic brain injury. J. Acad. Radiol. 2008; 15 (11): 1360-1375.
8. Greve M.W., Zink B.J. Pathophysiology of traumatic brain injury. Mt. Sinai J. Med. 2009; 76 (2): 97-104.