

УДК 612.017+616.831+617.51]–001+616.379–008.64

## ЗМІНИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО–МОЗКОВІЙ ТРАВМІ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

*В. М. Мерецький*

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

## THE HUMORAL IMMUNITY CHANGES IN EXPERIMENTAL CRANIO–CEREBRAL TRAUMA, CONCURRENT WITH DIABETES MELLITUS

*V. M. Meretskiy*

### РЕФЕРАТ

Наведені результати вивчення у динаміці показників гуморального імунітету при експериментальній черепно–мозковій травмі (ЧМТ) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД). Особливості імунної відповіді у період гострої реакції на травму та ранніх проявів післятравматичного періоду характеризувались зменшенням вмісту основних класів імуноглобулінів IgA, IgM, IgG та збільшенням концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Експериментальний ЦД супроводжувався підвищенням функціональної активності гуморального імунітету за рівнем імуноглобулінів та ЦІК. Своєрідність змін гуморального імунітету за умови ЧМТ на тлі ЦД проявлялась у більш вираженому зниженні рівня імуноглобулінів та стрімкому збільшенні вмісту ЦІК.

**Ключові слова:** черепно–мозкова травма; цукровий діабет; імуноглобуліни; циркулюючі імунні комплекси; експеримент.

### SUMMARY

The results of studying in dynamics of the humoral immunity indices were adduced in experimental cranio–cerebral trauma (CCT) in conjunction with diabetes mellitus (DM). Peculiarities of the immune answer while the period of an acute reaction on trauma and early signs of posttraumatic period have been characterized by reduction of content in the main classes of immunoglobulins IgA, IgM, IgG and enhancement of the circulating immune complexes (CIC) concentration. Experimental DM was accompanied by raising of functional activity of humoral immunity in accordance with immunoglobulins level and CIC. The specificity of changes in humoral immunity in conditions of CCT on the DM background consisted of more profound lowering of the immunoglobulins level and rapid enhancement of the CIC content.

**Key words:** craniocerebral trauma; diabetes mellitus; immunoglobulins; circulating immune complexes; experiment.

Щороку у світі від ЧМТ вмирають 1,5 млн. потерпілих, 2,4 млн. встановлюють інвалідність [1, 2]. Частота ЧМТ у різних регіонах України становить 3–4 на 1000 населення, летальність за тяжких її форм перевищує 40%. Велика питома вага черепно–мозкового травматизму, висока летальність і інвалідизація потерпілих, збільшення частоти нейротравми, зміна соціального складу потерпілих, невтішний довгостроковий прогноз, безумовно, зумовлюють актуальність цієї проблеми в Україні [1].

Вивчення імунних розладів за умови ЧМТ здійснене у численних дослідженнях з метою визначення тривалості періодів травматичної хвороби головного мозку. Подальшого вивчення потребують особливості імунних розладів, що виникають на тлі травми і є складовою неспецифічної системної запальної відповіді. Ускладнення, які вони спричиняють, за пізньої діагностики потребують більш тривалого лікування, значних економічних витрат, часто супроводжуються летальними наслідками. Все це свідчить про необхідність пошуку об'єктивних критеріїв та маркерів ураження, персистенції посттравматичних розладів, ознак органної недостатності, які б дозволили об'єктивізувати діагноз і прогнозувати перебіг гострого періоду ЧМТ та її наслідків [2, 3].

ЦД сьогодні є одним з найбільш поширених ендокринних захворювань. Нестабільність і складність перебігу, рання поява ускладнень, які в подальшому спричиняють інвалідизацію хворих, зумовлюють актуальність цієї медико–соціальної проблеми [4]. В останні роки відзначають збільшення частоти цього захворювання в Україні та у світі. Частота ЦД в нашій країні становить 8%, вона має тенденцію до неухильного збільшення. Встановлено, що у патогенезі захворювання та формуванні його ускладнень важливу роль відіграють імунопатологічні процеси.

Мета роботи – вивчення впливу ЧМТ, ЦД та їх поєднання на деякі показники гуморального імунітету в умовах експерименту.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження виконане на 100 статевозрілих безпородних щурах—самцях масою тіла 180–220 г, поділених на такі групи: I — інтактні тварини (контроль); II — щури, у яких моделювали ЧМТ; III — щури, у яких моделювали ЦД; IV — щури, у яких моделювали ЧМТ на тлі ЦД. Тварин утримували у стандартних умовах віварію на повноцінному харчовому раціоні з вільним доступом до води. Робота проведена відповідно до правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes — Consul of Europe. Strasbourg, 1986) та "Загальних принципів експериментів на тваринах", ухвалених І національним конгресом з біоетики [5]. ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину (Sigma, США) в дозі 60 мг/кг [6]. Хворими на ЦД вважали тварин, у яких рівень глюкози перевищував 16 ммоль/л. Закрити ЧМТ моделювали за розробленою нами методикою [7]. Через 3 і 24 год (період гострої реакції на травму), 5 і 14 діб (період ранніх проявів) після нанесення ЧМТ тварин виводили з експерименту в умовах наркозу тіопентал—натрієм (40 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Вміст імуноглобулінів основних класів — IgA, IgM, IgG визначали у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу. Концентрацію ЦІК у сироватці крові визначали за методом, оснований на визначенні розчинності мономерів імуноглобулінів у складі імуних комплексів за наявності поліетиленгліколю 6000 [8].

Результати дослідження опрацьовані статистично з застосуванням t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати дослідження свідчать про порушення гуморального імунітету як при ЧМТ, ЦД, так і їх поєднанні.

Вміст основних класів імуноглобулінів та ЦІК у сироватці крові щурів впродовж усього періоду спостереження наведений у таблиці.

Як свідчать дані таблиці, вміст IgA у сироватці крові тварин після ЧМТ був без значних змін. Поряд з цим спостерігали вірогідне зниження рівня IgM та IgG, найбільш виражене на 5—ту добу посттравматичного періоду — відповідно на 46,5 і 49,5%. Аналіз цих показників на 14—ту добу експерименту свідчив про їх наближення до таких в інтактних тварин. Концентрація ЦІК у сироватці крові через 3, 24 год, 5 і 14 діб після травми перевищувала таку в контролі відповідно на 7,2, 36,5, 60,7 і 23,2%.

При дослідженні вмісту імуноглобулінів різних класів у сироватці крові щурів за стрептозоточин—індукованого ЦД відзначали вірогідне підвищення рівня IgA — на 43,5%, IgM — на 70,4%, IgG — на 37,8%. Концентрація ЦІК збільшена на 127,2% (P < 0,001).

Порівняльний аналіз результатів дослідження у різні строки свідчив, що моделювання ЧМТ у тварин при ЦД спричиняло помітні зміни показників, що характеризували гуморальну ланку імунітету. Так, вміст IgA у тварин зменшувався відповідно на 9,1, 42,4 і 51,5% через 24 год, 5 і 14 діб після травми у порівнянні з вихідними показниками тварин при ЦД. Спостерігали зниження рівня IgM у динаміці посттравматичного періоду на 11,6, 71,1, 83,5 і 85,1%. Вміст IgG через 3 год практично не відрізнявся від такого у щурів при ЦД, проте, через 24 год, 5 і 14 діб після моделювання ЧМТ у тварин з ЦД він знижувався відповідно на 71,3, 72,6 і 70,5%. Вміст ЦІК через 3, 24 год, 5 і 14 діб після травми збільшувався відповідно на 9,4, 110, 115,3 і 108,9% у порівнянні з таким за експериментального ЦД.

Отримані результати щодо стану деяких показників гуморального імунітету за умови ЧМТ підтверджують уявлення, що імуні розлади є загальною реакцією організму на травму і ланкою синдрому вторинного імунодефіцитного стану. У відповідь на травму виникає неспецифічна системна запальна відповідь, яка може бути адаптаційним захисним механізмом і спрямована на відновлення гомеостазу [2, 9].

При травмі головного мозку на тлі ЦД перебіг імуних реакцій дещо інший: вміст імуноглобулінів зменшується значно більш виражено, ніж за ізольованої ЧМТ, а концентрація ЦІК прогресивно збільшу-

**Показники гуморальної ланки імунітету в крові тварин при ЧМТ на тлі ЦД**

Показник	Величина показника в групах ( $\bar{x} \pm m$ )						
	контрольній	ЦД	дослідних	у строки після травми			
				3 год	24 год	5 діб	14 діб
IgA, г/л	0,23±0,02	0,33±0,04*	ЧМТ	0,22±0,06	0,20±0,02	0,24±0,05	0,25±0,03
			ЧМТ і ЦД	0,31±0,07	0,30±0,05	0,19±0,02 <sup>Δ</sup>	0,16±0,01 <sup>Δ#</sup>
IgM, г/л	0,71±0,06	1,21±0,17*	ЧМТ	0,64±0,10	0,45±0,08*	0,38±0,07*	0,63±0,11
			ЧМТ і ЦД	1,07±0,18	0,35±0,08 <sup>Δ</sup>	0,20±0,03 <sup>Δ#</sup>	0,18±0,04 <sup>Δ#</sup>
IgG, г/л	11,83±1,14	16,30±1,05*	ЧМТ	11,78±1,08	6,57±0,72*	5,97±0,61*	11,20±1,16
			ЧМТ і ЦД	16,12±1,37 <sup>#</sup>	4,68±0,54 <sup>Δ</sup>	4,47±0,35 <sup>Δ#</sup>	4,81±0,47 <sup>Δ#</sup>
ЦІК, ум.од.	29,42±2,13	66,83±2,92*	ЧМТ	31,53±2,21	40,16±2,30*	47,28±3,26*	36,24±2,15*
			ЧМТ і ЦД	73,14±3,50 <sup>#</sup>	140,35±6,16 <sup>Δ#</sup>	143,92±4,21 <sup>Δ#</sup>	139,60±5,12 <sup>Δ#</sup>

Примітка. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими у тварин: \* — контрольної групи; # — з ЧМТ; Δ — з ЦД (P < 0,05–0,01).

ється, що може свідчити про негативний вплив ЦД на перебіг та наслідки ЧМТ [10].

Таким чином, особливості імунної відповіді у період гострої реакції на травму та ранніх проявів післятравматичного ураження характеризувались зменшенням вмісту основних класів імуноглобулінів та збільшенням концентрації ЦК. Експериментальний ЦД супроводжувався підвищенням функціональної активності гуморального імунітету за рівнем імуноглобулінів та ЦК. Своєрідність змін гуморального імунітету за умови ЧМТ на тлі ЦД проявлялась більш вираженим зниженням рівня імуноглобулінів та стрімким збільшенням концентрації ЦК.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В. Н. Ельский, В. Г. Климовицкий, С. Е. Золотухин [и др.]. — Донецк: Лебедь, 2003. — 360 с.
2. Лихтерман Л. Б. Неврология черепно-мозговой травмы / Л. Б. Лихтерман. — М.: Медицина, 2009. — 500 с.
3. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме: в 3 т.; под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — М.: Антидор, 1998.
4. Дедов И. И. Сахарный диабет: руководство для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М.: ИКЦ Универсум Пабли, 2003. — 445 с.
5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142 — 145.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
7. Пат. 74935 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / В. М. Мерецький (Україна). — Заявник і патентовласник Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. — № u201206594; заявл. 30.05.12; опубл. 12.11.12. Бюл. № 21.
8. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. — К.: Здоровья, 1978. — 159 с.
9. Madikians A. A clinician's guide to the pathophysiology of traumatic brain injury / A. Madikians, C. C. Giza // *Ind. J. Neurotrauma*. — 2006. — Vol. 3, N 1. — P. 9 — 17.
10. Eakins J. Blood glucose control in the trauma patient / J. Eakins // *J. Diabet. Sci. Technol.* — 2009. — Vol. 1, N 3(6). — P. 1373 — 1376.

