

На правах рукописи

**ТКАЧУК Елена Анатольевна**

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ  
ПРИ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЕ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ  
МЕТОДА ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПО ИЛИЗАРОВУ**

**03.01.04 – биохимия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Казань – 2012

**Работа выполнена** в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, профессор **Лунёва Светлана Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

– доктор медицинских наук, профессор **Маянская Наиля Назибовна**

– доктор биологических наук, профессор **Цейликман Вадим Эдуардович**

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Башкирский Государственный Медицинский Университет», г. Уфа

**Защита диссертации состоится** « 22 » марта 2012 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.08 при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета (420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 35.).

Автореферат разослан «      » февраля      2012 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор биологических наук,  
профессор



Абрамова З.И.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Скелетные травмы занимают ведущее место среди причин нетрудоспособности и инвалидности пациентов ортопедотравматологического профиля. Известно, что посттравматический период включает в себя совокупность патологических и приспособительных изменений, наступающих в организме, как в результате механического повреждения костей, так и в результате объемного хирургического вмешательства (Котельников Г.П., Чеснокова И.Г., 2002).

Сущность посттравматических процессов, их динамика, патофизиологические механизмы развития уточняются и конкретизируются рядом отечественных и зарубежных ученых (Котельников Г.П., 2003; Einhorn T.A., 2005). Однако, особенностям метаболических изменений, наступающим в организме в посттравматическом периоде, в этих работах отведено незначительное место. Хотя известно, что дезинтеграция физиологических механизмов, происходящая в результате травматического шока, может приводить к значительным нарушениям обменных процессов во всех тканях и органах, что является ключевым звеном патогенеза последующих расстройств, в значительной мере определяя их патологическую программу и скорость репаративных процессов в поврежденных травмой органах (Лапатухин И.В., 1998).

В настоящее время исследование патохимии посттравматических состояний привело ряд авторов к пониманию того, что при травматической болезни в организме развивается комплекс метаболических «поломок», состоящих из двух частей: а) неспецифического (системного) метаболического синдрома и б) специфических (местных) реакций организма, зависящих от особенностей повреждающего фактора и локализации повреждения (Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., 2007).

В связи с этим возникает важная фундаментальная проблема о соотношении вклада системных и местных метаболических факторов в реализацию программы репаративной регенерации в посттравматическом периоде. Существующие в настоящее время работы не позволяют однозначно решить этот вопрос по нескольким причинам. Во-первых, имеющиеся данные о состоянии метаболизма после травм разрознены, противоречивы, отличаются различиями в методологическом подходе (Горев С.Г. с соавт., 2002). Во-вторых, существует мало исследований, посвященных сравнительному анализу метаболических изменений в зависимости от локализации перелома, что не позволяет выявить как общие, так и отличительные патохимические сдвиги при различных типах травмы (Кривенко С.Н. с соавт., 2003). Недостаточно изучены и некоторые возрастные аспекты метаболических изменений в посттравматическом периоде (Курилов И.Н. с соавт., 2007). В результате этого системное представление о состоянии обменных процессов, развивающихся в организме после скелетной травмы, сформировано в недостаточной степени.

Актуальным остается вопрос поиска и применения биохимических показателей для комплексной оценки тяжести травмы, прогноза исхода ее

течения, а также мониторинга процессов лечения и реабилитации пациентов травматологического профиля (Мамаев В.И., 2008; Устьянцева И.М., 2008; Weisman S.M. et al., 2005). Для решения поставленных проблем, на наш взгляд, необходимо проведение исследования, в основе которого должен лежать комплексный, сопоставительный анализ экспериментальных и клинических исследований.

**Цель исследования** – оценить состояние метаболизма в организме животных и человека после скелетной травмы в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать биохимические показатели сыворотки крови у лабораторных животных с экспериментальными переломами в динамике их лечения методом Илизарова.
2. Исследовать биохимические изменения в сыворотке крови и моче людей с закрытыми переломами костей конечности в динамике лечения методом Илизарова.
3. Провести сравнительный анализ данных экспериментальных исследований с биохимическими исследованиями сыворотки крови пациентов травматологического профиля.
4. Исследовать соотношение и характер взаимосвязи местных и системных метаболических сдвигов в реализации программы репаративной регенерации тканей в посттравматическом периоде.
5. Определить биохимические критерии оценки тяжести травмы, разработать подходы к лабораторному мониторингу течения репаративного процесса и прогноза его длительности в раннем посттравматическом периоде.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Биохимические изменения, происходящие в сыворотке крови экспериментальных животных и травматологических пациентов в посттравматическом периоде, отражают характер реакции организма на травму и дальнейшее ее лечение в условиях применения метода Илизарова и связаны со значительными сдвигами во всех звеньях метаболизма (белковом, углеводном, липидном, минеральном).

2. Биохимические изменения, происходящие в поврежденных тканях после травмы, и метаболические сдвиги системного характера находятся в тесной взаимосвязи, развиваются параллельно друг другу, обеспечивая, с одной стороны, адаптацию организма к травме, с другой – процесс восстановления поврежденных тканей и органов.

**Научная новизна исследования.** Впервые проведено комплексное исследование состояния метаболизма в организме животных и человека после скелетной травмы в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Представлена собственная периодизация биохимических фаз метаболического ответа, развивающихся в посттравматическом периоде в условиях лечения по методу Илизарова. Впервые показана зависимость изменения некоторых биохимических показателей сыворотки крови у травматологических пациентов в ходе лечения по методу Илизарова от

локализации перелома, возраста и пола. Показано, что адекватное срабатывание системных защитно-приспособительных метаболических механизмов при формировании адаптационного ответа на механическое повреждение скелета является одним из факторов, обеспечивающих нормальное протекание местных метаболических реакций организма на травму. Впервые показано, что местные метаболические изменения, происходящие в тканях травмированного сегмента конечности, и метаболические сдвиги системного характера, развивающиеся в органах, не затронутых травмой, развиваются параллельно друг с другом и находятся в тесной взаимосвязи, что определяет характер репаративных процессов. Предложена собственная схема лабораторной оценки состояния травматологических пациентов за счет включения в обследование неспецифических биохимических показателей, выбор которых зависит от срока обследования.

**Практическая значимость работы.** Изучение метаболических процессов, происходящих после скелетной травмы, позволило выявить звенья обмена, имеющие наиболее значительные повреждения, что дает обоснование для научного планирования мероприятий по предупреждению данных нарушений в ходе лечения и реабилитации пациентов травматологического профиля с целью оптимизации течения травматической болезни. Выяснение фундаментальной роли системных и локальных факторов в формировании ответной реакции организма на травму открывает новые возможности для направленной биохимической регуляции костной репарации в целях сокращения сроков лечения травматологических пациентов. Разработанные схемы и критерии лабораторной оценки могут быть использованы в практической травматологии в качестве прогностических критериев для оценки тяжести травмы, мониторинга остеорепаративных процессов, а также для прогноза длительности сроков сращения переломов.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам работы в клинко-диагностическую лабораторию Центра внедрены схемы исследования пациентов, характеризующие их состояние в ходе лечения переломов костей конечности. Материалы работы используются в курсе лекций по патохимии для студентов факультета естественных наук ФГБОУ ВПО «Курганский государственный университет».

**Апробация работы.** Материалы диссертационного исследования доложены: на I и II съездах травматологов и ортопедов УрФО (Екатеринбург, 2005; Курган, 2008); на международном конгрессе по наружной фиксации (Каир, 2007); на всероссийской научно-практической конференции «Клеточные и нанотехнологии в биологии и медицине» (Курган, 2007); на V международной конференции АСАМИ (Санкт-Петербург, 2008); на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии в хирургии позвоночника и периферических нервов» (Курган, 2008); на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии верхней конечности» (Курган, 2009); на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы современной гастроэнтерологии» (Курган, 2009); на

международной научно-практической конференции «Остеопороз и остеоартроз – проблема XXI века» (Курган, 2009); на I всероссийском конгрессе ASAMI (Курган, 2009); на международной конференции «Илизаровские чтения» (Курган, 2010; 2011); на всероссийской научно-практической конференции «Улучшение качества оказываемой населению медицинской помощи в РФ» (Курган, 2010).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 5 опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАКом для публикации результатов диссертационного исследования. Имеется патент РФ № 2410032 «Способ оценки тяжести состояния пациентов со скелетной травмой в острый период».

**Объем и структура работы.** Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы с описанием и обсуждением результатов собственного исследования, состоящей из четырех разделов, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка литературы. Результаты представлены в виде 32 таблиц, 19 рисунков. Библиографический указатель включает 218 источников: из них 138 – отечественные, 80 – зарубежные. Диссертационное исследование выполнено по плану НИР ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ (№ гос. регистрации 0120.0802849).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Работа выполнена на базе экспериментального и клинико-экспериментального лабораторных отделов ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ. Экспериментальные исследования проведены на беспородных собаках (59 животных) и лабораторных мышах (64 животных). В клинической части изучали биохимические показатели у 95-и пациентов с закрытыми переломами костей конечности. Материалом исследования служили: эритроцитная масса, сыворотка и плазма крови людей и животных, костная ткань лабораторных мышей и суточная моча людей. В ходе выполнения исследования применялись экспериментальные, биохимические и статистические методы.

На проведение экспериментальных и клинических исследований получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ. Содержание животных, оперативные вмешательства и этаназию осуществляли в соответствии с: требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных; «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755); требованиями инструкции №12/313 Министерства здравоохранения РСФСР «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментальных биологических клиник» от 06.01.1973 г.

В экспериментальном разделе на 59-и взрослых беспородных собаках изучали особенности обменных реакций организма после моделирования перелома костей различных сегментов конечности с последующей фиксацией отломков аппаратом Илизарова. У 30 собак моделировали закрытый оскольчатый перелом костей голени и правого бедра (n=6), при этом 20 животных с переломом голени содержались на стандартном рационе вивария, а 10 животных с переломом голени в ходе всего эксперимента с водой получали дополнительное количество кальция в составе аквакомплекса «Мицеллат». Шести животным моделировали ударный закрытый перелом бедренной кости. Эксперименты проведены к.в.н. М.А. Степановым и к.в.н. А.А. Емановым. 23-м собакам перелом моделировали в виде остеотомии пилкой Джигли. Из них 9-и животным осуществляли остеотомию костей голени (оператор к.в.н. Н.А. Кононович), 6 – плечевой кости (оператор к.в.н. М.А. Степанов), 8 – костей предплечья (оператор к.в.н. А.А. Еманов).

На лабораторных мышах изучали особенности накопления минеральных и органических компонентов в кости после перелома. Эксперимент был проведен на 64 взрослых половозрелых мышах-самцах линии СВА. Животные были разделены на 3 группы. В первой группе (n=18) моделировали перелом костей голени (заявка на патент РФ № 2010142136060507). Животным второй группы (n=18) моделировали острую печеночную недостаточность (ОПН) путем внутрибрюшинного введения 20% раствора четыреххлористого углерода на оливковом масле. Развитие ОПН подтверждено данными гистологического исследования и биохимического анализа крови. В третьей группе (n=18) животным через двое суток после инъекции четыреххлористого углерода моделировали перелом костей голени. Десять мышей составили интактную группу. Из эксперимента животных выводили декапитацией после предварительного наркотизирования. Все манипуляции на мышах проводили под ингаляционным эфирным наркозом.

В клиническую часть было включено 95 пациентов обоего пола с закрытым переломом костей конечности различной локализации, из них: 74 пациента с переломом костей голени (основная группа), 12 – с переломом бедренной кости, 9 – с переломом плечевой кости. У всех больных изучали биохимические показатели сыворотки крови и суточной мочи на момент поступления в стационар, на 3-и и 14-е сутки фиксации, на момент снятия аппарата (конец фиксации). Возраст пациентов – от 21 до 40 лет. Для сравнительного анализа результатов биохимического анализа, полученных у пациентов с закрытыми переломами костей голени при поступлении в клинику, нами проведено дополнительное исследование сыворотки крови 27-и пациентов с множественными закрытыми переломами костей нижней конечностей. Все пациенты были пролечены с применением аппарата Илизарова по методикам Центра. Оперативное вмешательство проводилось в течение первых суток после травмы. Результаты биохимических показателей обследованных пациентов, полученные на разных этапах лечения, сравнивали с показателями крови 26 практически здоровых людей обоего пола в возрасте от 20 до 40 лет.

Для оценки белково-азотистого обмена у экспериментальных животных и пациентов в сыворотке крови определяли концентрацию общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины и олигопептидов. Липидный обмен оценивали по концентрации в крови общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, хиломикрон. Углеводный обмен – по динамике изменения содержания глюкозы, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот в сыворотке крови. Суммарное содержание промежуточных и конечных продуктов обмена оценивали по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) в плазме крови и эритроцитах, среди которых рассчитывали процент катаболического пула. Минеральный обмен оценивали по содержанию в сыворотке крови общего и ионизированного кальция, фосфата, магния, хлоридов, а также по экскреции кальция и фосфата с мочой. Активность перекисного окисления изучали по изменению концентрации диеновых конъюгат, малонового диальдегида (МДА), продуктов перекисного окисления белка (ПОБ). Антиоксидантную систему (АОС) оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Процессы обмена органического компонента костного матрикса оценивали, изучая динамику активности щелочной (ЩФ) и тартратрезистентного изофермента кислот (ТрКФ) фосфатазы, а также по содержанию глюкозуриновых (ГУК) и сиаловых кислот в сыворотке и оксипролина в суточной моче. Состояние скелетных мышц и висцеральных органов оценивали по активности креатинкиназы (КК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ) и концентрации миоглобина в сыворотке крови.

Активность КК, ЛДГ, ЩФ, ТрКФ, АсАТ, АлАТ, а также концентрацию МК, общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, общего кальция, фосфата, магния, хлоридов в сыворотке крови и моче определяли на биохимическом фотометре Stat Fax 1904+ (США), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostic (СПб). Концентрацию общих липидов – с помощью наборов реактивов фирмы LaChema (Чехия), сиаловых кислот наборами реагентов «Сиалотест 100» (СПб), миоглобина набором реагентов «ДС-эритро-миоглобин» (Н. Новгород). Концентрацию ионизированного кальция рассчитывали из содержания общего кальция по белку сыворотки. Активность СОД в эритроцитах определяли по реакции, основанной на способности фермента конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия феназинметсульфата и НАДН. Электрофоретическое разделение ЛДГ, КК, белковых фракций и липопротеинов сыворотки крови проводили на системе Paragon (Beckman, США) с использованием реактивов и пластин этой же фирмы.

В депротенизированной сыворотке определяли содержание ПВК – по методу Бабаскина, ГУК по реакции с карбазолом, в плазме – МДА по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Уровень диеновых конъюгат в плазме крови определяли в гептановой фазе гептан-изопропаноловой (1:1) смеси при длине волны 232 нм. Содержание олигопептидов и ВНСММ в плазме крови и

эритроцитах определяли по методу Малаховой. Продукты ПОБ сыворотки крови определяли в белковом осадке по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. Продукты реакции регистрировали при длинах волн 270, 363 и 370нм. Степень окисленной модификации белков выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка. Содержание оксипролина в суточной моче определяли по реакции с реактивом Эрлиха.

Содержание кальция, фосфата и коллагена в костях мышей определяли в очищенных от остатков параоссальных тканей и лиофильно высушенных образцах. Измельченную навеску ткани делили на две части. В первой навеске, после озоления и растворения пробы в соляной кислоте, определяли концентрацию фосфата по реакции с молибдатом аммония и кальция с о-крезолфталейном, для чего использовали наборы реагентов фирмы Vital Diagnostic (Россия). В другой навеске, после ее гидролиза с 8н HCl, определяли содержание оксипролина по реакции Эрлиха, по концентрации которого рассчитывали количество коллагена.

Результаты исследования обрабатывали статистическими методами. Нормальность выборок определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность различий между двумя выборками оценивали с помощью W-критерия Вилкоксона для независимых выборок и критерия знаков. Достоверность межгрупповых различий определяли с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса, с последующим множественным сравнением с использованием критерия Данна. Статистический анализ достоверности различий между группами по качественным критериям (бинарные признаки) проводили с помощью критерия  $\chi^2$  для таблицы сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса. Корреляционную зависимость между выборками, подчиняющихся нормальному распределению, оценивали по критерию Пирсона, не подчиняющихся закону распределения – по критерию Спирмена. Факторный анализ проводили методом главных факторов, метод оценки общностей – анализ главных компонент.

### **Результаты исследования**

***Оценка метаболизма у собак после моделирования закрытого оскольчатого перелома костей голени с последующим лечением методом чрезкостного остеосинтеза по Илизарову.*** Проведенное исследование показало, что в сыворотке крови собак в посттравматическом периоде отмечалось длительное снижение уровней общего и ионизированного кальция. В раннем посттравматическом периоде происходило снижение концентрации магния. Отмеченная гипокальциемия, на наш взгляд, была связана со значительным объемом повреждения костной ткани при данной экспериментальной модели, т.к. достоверного снижения обеих фракций кальция сыворотки крови у животных с остеотомией костей голени не наблюдалось. Однако, по сравнению с переломами другой локализации (osteotomy плечевой кости и костей предплечья), при остеотомии голени гипокальциемия оказывалась более выраженной и длительной.

Концентрация ГУК в сыворотке крови собак достоверно росла в первые две недели фиксации, что, по-видимому, было связано с преобладанием резорбтивных процессов в зоне перелома (катаболическая фаза). Снижение уровня ГУК в последующие сроки говорило о преобладании остеосинтетических механизмов репаративного остеогенеза (анаболическая фаза). Таким образом, максимальные значения ГУК, отмечаемые на 14-е сутки фиксации, являлись пиковыми и демонстрировали точку перехода катаболической фазы костной репарации в анаболическую.

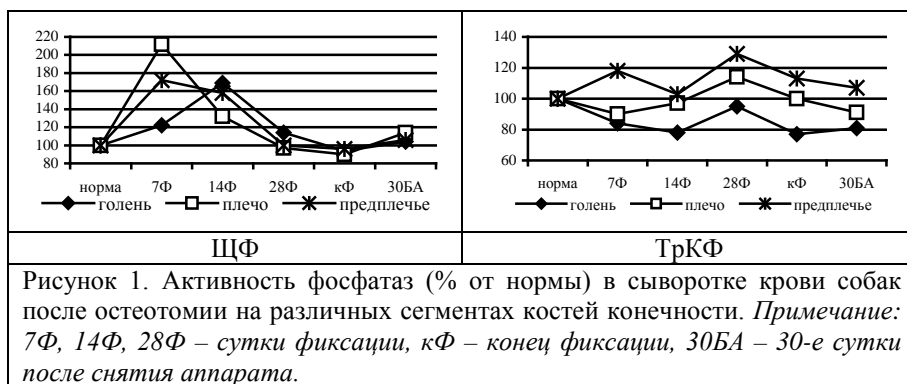
Активность ЩФ сыворотки крови собак была значительно повышена на протяжении всего периода фиксации (табл. 1). Активность ТрКФ, наоборот, имела тенденцию к снижению.

**Таблица 1.**

**Активность фосфатаз в сыворотке крови собак в ходе лечения оскольчатого перелома костей голени по Илизарову ( $\bar{X} \pm \sigma$ )**

Срок эксперимента	ЩФ, Е/л	ТрКФ, Е/л
До операции	53±15	4,2±1,2
3-и сутки фиксации	140±52 <sup>0,001</sup>	4,4±1,5
7-е сутки фиксации	125±39 <sup>0,001</sup>	3,5±1,7
14-е сутки фиксации	103±45 <sup>0,001</sup>	3,8±1,3
21-е сутки фиксации	103±39 <sup>0,001</sup>	2,9±1,1
28-е сутки фиксации	103±43 <sup>0,001</sup>	2,6±1,0 <sup>0,05</sup>
35-е сутки фиксации	77±26 <sup>0,05</sup>	3,6±1,7
49-е сутки фиксации	80±13 <sup>0,003</sup>	4,2±1,2
30-е сутки без аппарата	70±21	5,2±1,7
90-е сутки без аппарата	53±10	4,0±1,4

**Примечание:** *верхний индекс* – уровень значимости отличий по сравнению дооперационными значениями.



**Рисунок 1.** Активность фосфатаз (% от нормы) в сыворотке крови собак после остеотомии на различных сегментах костей конечности. *Примечание:* 7Ф, 14Ф, 28Ф – сутки фиксации, кФ – конец фиксации, 30БА – 30-е сутки после снятия аппарата.

Увеличение активности ЩФ отражало длительность остеосинтетических процессов у собак в ходе лечения оскольчатого перелома костей голени. При

этом, по-нашему мнению, интенсивность роста ЩФ после травмы зависит от локализации перелома, тогда как время сохранения ее повышенных значений с локализацией перелома не связано. Так, несмотря на то, что максимальный рост активности ЩФ обнаруживался при остеотомии плечевой кости, высокие показатели фермента удерживались до 14-х суток фиксации во всех группах (рис. 1). Значения активности ТрКФ в ходе посттравматического периода снижались в ряду: предплечье >плечо>голень.

На протяжении всего посттравматического периода в сыворотке крови собак возрастала активность ЛДГ, КК и аминотрансфераз. Значительный рост активности этих ферментов свидетельствовал о повреждении скелетных мышц, о чем говорило и то, что в изоферментном спектре ЛДГ возрастало содержание ЛДГ5 фракции, а в спектре КК 95% составляла доля ее ММ-изоформы. При этом более значимый рост активности КК отмечался после моделирования переломов бедренной кости, чем после перелома костей голени.

Концентрация общего белка в сыворотке крови собак была достоверно снижена в течение первой недели после травмы. На фоне стойкой гипоальбуминемии, отмечавшейся на протяжении практически всего периода эксперимента, в раннем посттравматическом периоде наблюдалось повышение содержания  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2-глобулиновых фракций. С увеличением срока после перелома происходило повышение концентрации  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулиновых белковых фракций в сыворотке крови животных.

Уровень мочевины в сыворотке крови собак в посттравматическом периоде имел выраженную тенденцию к снижению, что свидетельствовало против предположения о ведущей роли катаболических реакций в развитии гипопроteinемии. Не исключен, однако, и тот вариант, что снижение мочевины в крови собак было связано с усилением ее экскреции. В пользу этого предположения говорит то, что в сыворотке крови животных после травмы снижалась концентрация креатинина. Кроме того, уровень ВНСММ в плазме крови и эритроцитах животных в ходе фиксации статистически значимо не увеличивался, мало того, процент продуктов катаболического распада среди ВНСММ плазмы на сроках эксперимента был ниже дооперационных значений.

Изучение динамики уровня глюкозы в крови собак выявил однократный статистически значимый рост концентрации этого метаболита на 7-е сутки после травмы. В этот же срок достоверно возрастала и содержание МК в сыворотке крови животных. Уровень ПВК изменялся незначительно.

Концентрация общего холестерина в сыворотке крови была повышена в течение первых трех недель после перелома. В течение 42-х дней после травмы достоверно увеличено было и содержание ЛПНП. На 7-е и 21-е сутки фиксации наблюдалось значимое увеличение триглицеридов.

Концентрация МДА в крови собак достоверно повышалась на 3-и и 14-е сутки после травмы. С 7-х до 35-х суток фиксации отмечался статистически значимый рост уровня окисленно модифицированных белков сыворотки крови (ПОБ). Активность СОД с увеличением длительности фиксации снижалась. Избыточная интенсивность перекисного окисления на фоне гипопроteinемии и снижения резервов АОС является неблагоприятным фактором, определяющим,

на наш взгляд, характер течения репаративного процесса на системном (организменном) уровне.

Таким образом, экспериментальное исследование обнаружило, что картина метаболических сдвигов, развивающихся при нарушении целостности кости в раннем периоде (длительность которого в условиях нашего эксперимента составила 7 суток), соответствует классическим представлениям об адаптационных реакциях, происходящих в организме в ответ на стресс. Проявлением таких реакций является: гипопроотеинемия, рост острофазных белков сыворотки, интенсификация перекисного окисления, увеличение мобилизации глюкозы на фоне ее недостаточного анаэробного окисления в тканях (гиперлактатемия). При этом постепенное восстановление измененных показателей внутренней среды организма животных к исходному уровню, наблюдаемое через 4-6 недель после перелома, можно рассматривать как проявление процесса реадaptации.

Анализ биохимических показателей, характеризующих специфические местные реакции тканей поврежденного сегмента конечности, установил определенную зависимость метаболических изменений от характера травмы и локализации перелома. При этом между динамикой системных метаболических изменений и характером местных метаболических сдвигов обнаруживались определенные расхождения. Так, по нашим данным, переход к анаболической фазе системных метаболических показателей у собак осуществлялся в период с 7-х по 14-е сутки фиксации, тогда как значительная активация синтетических процессов в области перелома наблюдалась на 14-21-е сутки фиксации. Данное обстоятельство позволяет высказать предположение о том, что адекватное срабатывание системных защитно-приспособительных метаболических механизмов при формировании адаптационного ответа на травму является одним из факторов, обеспечивающих нормальное протекание местных метаболических реакций, происходящих в тканях травмированного сегмента.

***Оценка метаболизма у пациентов с закрытым переломом костей голени в динамике лечения методом чрезкостного остеосинтеза по Илизарову.*** Изучение минерального обмена у пациентов с закрытым переломом костей голени в условиях лечения по методу Илизарова позволило нам установить, что в посттравматическом периоде происходило снижение уровня кальция в крови на фоне роста его почечной экскреции.

В посттравматическом периоде в сыворотке крови пациентов на 14-е сутки после травмы достоверно увеличивалась концентрация ГУК при снижении уровня сиаловых кислот. Экскреция оксипролина у обследованных пациентов на всех сроках наблюдения была значительно выше нормы, что свидетельствовало о том, что скорость обновления коллагена в посттравматическом периоде – величина относительно постоянная.

Нами обнаружено, что активность ЩФ при закрытых переломах костей голени существенно возрастала на всех сроках после наложения аппарата, достигая максимальных значений на 14-е сутки фиксации и восстанавливаясь к концу лечения до физиологической нормы. Активность ТрКФ у обследованных пациентов максимально увеличивалась на 14-е сутки наблюдения. Анализ

активности фосфатаз сыворотки крови показал, что для пациентов с закрытым переломом костей голени значительный рост остеосинтетических процессов (оценивали по активности ЩФ) приходился на период с 3-х до 14-х суток после перелома. Фаза ремоделирования у пациентов с закрытыми переломами начиналась с 14-х суток после операции.

При этом изменения активности ферментов сыворотки крови в определенной степени зависели от локализации перелома. В частности, активность ЩФ более значительно возрастала у пациентов с переломами бедренной кости, чем у пациентов с переломами костей голени и плечевой кости (табл. 2).

**Таблица 2.**

**Активность фосфатаз сыворотки крови у пациентов с закрытыми переломами костей конечности различной локализации ( $X_i \pm \sigma$ )**

Срок лечения		ЩФ, Е/л	ТрКФ, Е/л
норма		81,4±18,8	4,3±0,6
3-е сутки фиксации	Г	122,1±33,8*	4,4±0,7
	Б	162,2±36,6*	5,9±1,9
	П	124,5±14,1*	4,7±1,3
14-е сутки фиксации	Г	149,5±41,2*	5,0±0,7*
	Б	174,0±42,2*	4,8±1,2
	П	107,0±15,4*	5,4±1,1
Конец фиксации	Г	115,7±40,9	4,4±0,7
	Б	116,7±37,1	5,3±1,0
	П	120,8±29,8	5,4±0,8

**Примечание.** \* - различия по сравнению с нормой достоверны при  $p \leq 0,05$ . Г – перелом костей голени; Б – перелом бедра; П – перелом плечевой кости.

На 3-и сутки после травмы у обследованных пациентов отмечалось статистически значимое повышение активности КК, трансаминаз и ЛДГ5 фракции. Повышение активности этих ферментов в большей степени свидетельствовало о степени повреждения скелетных мышц и, соответственно, зависело от локализации перелома. В частности, если у пациентов с переломом костей голени рост активности КК на 3-и сутки после травмы составил 33,9% относительно нормы ( $p=0,05$ ), то у пациентов с переломом бедренной кости прирост активности данного фермента к 3-м суткам фиксации составлял в среднем 55,8% относительно нормы ( $p=0,05$ ).

Полученные нами данные выявили, что после травмы у пациентов в раннем периоде развивалась гипопротейн-, гипоальбумин- и гипогаммаглобулинемия, на фоне роста  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулиновых белковых фракций. Гипопротейнемия при закрытом переломе сохранялась в течение первых 3-х суток после травмы. Снижение уровня белка в сыворотке крови пациентов в посттравматическом периоде, на наш взгляд, было связано скорее с нарушением белково-синтетической функции печени, чем с активацией реакций катаболического

распада белка, т.к. достоверного роста уровня мочевины в ходе лечения пациентов нами обнаружено не было.

У обследованных пациентов после травмы отмечалось значительное накопление продуктов катаболического распада в плазме крови. В посттравматическом периоде также наблюдалось устойчивое увеличение концентраций МК и ПВК в сыворотке крови в течение первых двух недель фиксации, что сопровождалось ростом средних показателей глюкозы. При этом индивидуальные значения данного показателя редко превышали верхнюю границу нормы.

Изучение липидного состава крови у пациентов с закрытым переломом костей голени выявило тенденцию к снижению концентрации общих липидов, общего холестерина и триглицеридов в двух возрастных группах (21-30 и 31-40 лет) на 3-и и 14-е сутки фиксации. В липопротеиновом спектре происходило снижение содержания ЛПОНП на фоне роста ЛПВП. При этом после травмы у мужчин наблюдалось более выраженное снижение концентрации липидных фракций, чем у женщин. Уменьшение уровня липидов сыворотки крови после травмы может быть связано с активацией реакций перекисного окисления. И действительно, накопление продуктов последних в крови мы наблюдали в разные сроки посттравматического периода наряду со снижением активности СОД в эритроцитах.

Представленные результаты показали, что биохимические изменения в посттравматическом периоде у людей имели ряд закономерностей. 1) Динамика изменения маркеров специфического ответа (ЩФ, ТрКФ, КК) после травмы в большинстве своем зависела от ее локализации. 2) Изменения в системных показателях – углеводном и липидном обменах – не зависели от локализации перелома. Причина этому – участие этих субстратов в энергетическом обеспечении организма. Для метаболитов липидного обмена в динамике посттравматического периода отмечались половые различия. 3) Скорость восстановления нарушений белкового обмена является ключевым процессом в системном ответе организма на травму и, по-нашему мнению, зависит от ее тяжести и носит индивидуальные отличия.

Сопоставление результатов экспериментального и клинического исследований показывает, что в основе системных реакций организма, формирующих системный адаптационный ответ на повреждение длинных трубчатых костей у людей и животных, лежат сходные универсальные биохимические изменения. В свою очередь сдвиги биохимических показателей, характеризующих специфические местные реакции тканей поврежденного сегмента, в большей степени зависят от локализации перелома.

Таким образом, в ответ на нарушение целостности кости в организме животных и человека формируется универсальный комплекс общих (системных – независящих от характера повреждающего фактора) и локальных (местных – зависящих от характера повреждения) биохимических сдвигов во всех звеньях обмена, направленных, с одной стороны, на системную адаптацию организма к травме, с другой – на обеспечение процесса репарации поврежденных тканей и органов.

**Взаимосвязь локальных и системных факторов в процессе репаративной регенерации кости.** Проблема взаимосвязи системных и местных факторов в реализации программы репаративной регенерации, а также соотношение этих факторов в посттравматическом периоде практически не изучена (Cohen I. et al., 1999).

Из результатов экспериментального исследования мы заключаем, что необходимым условием для нормального протекания местных метаболических реакций в тканях поврежденного сегмента является адекватная работа системных защитно-приспособительных метаболических механизмов адаптации. При этом нарушения системной регуляции могут сказываться на скорости костной репарации. Так известно, что наличие ряда системных заболеваний у травматологических пациентов ведет к замедлению заживления переломов (Дерябин И.И. с соавт., 1987).

В этом плане, по-нашему мнению, значительная роль в системном влиянии на скорость костной репарации оказывает печень, т.к. она, с одной стороны, непосредственно участвует в кальций-фосфорном обмене, с другой – синтезирует системные факторы роста, оказывающие широкое действие на процесс остеосинтеза и остеолиза (Bourrin S. et al., 2000).

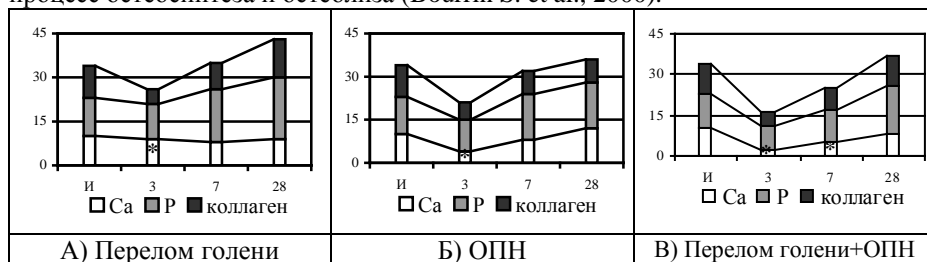


Рисунок 2. Содержание кальция, фосфата и коллагена (мг/100мг ткани) в костях голени у мышей экспериментальных групп.

Примечание: И – интактные животные; 3, 7, 28 – сутки эксперимента. \* - значимые отличия по сравнению с интактной группой при  $p=0,05$ .

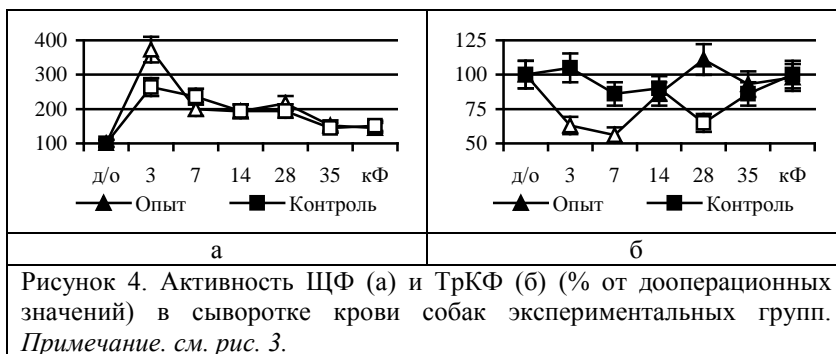
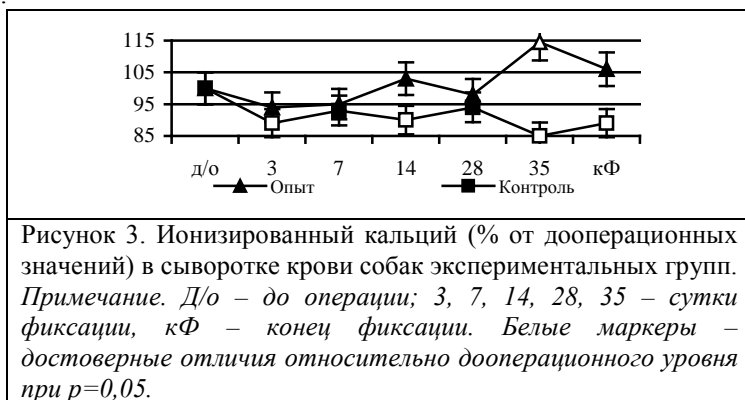
Проведенное нами в этом направлении исследование подтверждает это. В частности, концентрации кальция, фосфата и коллагена в костях голени у мышей после травмы незначительно снижались на 3-е сутки (рис. 2а). В группе животных с ОПН также наблюдалось снижение содержаний кальция, фосфата и коллагена на 3-и сутки после интоксикации, причем количественные потери данных элементов были более существенными, чем при переломе (рис. 2б). В свою очередь при сращении перелома на фоне ОПН эффекты суммировались: интенсивность накопления кальция, фосфата и коллагена в костях голени на 3-и сутки была минимальна, не восстанавливаясь к норме и на 7-е сутки после травмы (рис. 2в).

Далее мы показали, что стимуляция местных метаболических процессов также приводит к модуляции системного ответа организма на травму. Для этого нами проведен сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки

крови собак, которым моделировали оскольчатый перелом костей голени (контрольная группа), с животными опытной группы (n=10), которые в ходе лечения перелома дополнительно с водой получали аквакомплекс кальция «Мицеллат».

Данная модель стимуляции репаративных процессов выбрана нами не случайно. Из проведенных выше исследований мы обратили внимание на значительное и длительное снижение уровня кальция в сыворотке крови собак и людей в посттравматическом периоде. Такое снижение, на наш взгляд, в значительной степени определяется локальными метаболическими процессами в поврежденной костной ткани и связано с повышенным запросом регенерирующей кости в этом элементе. Поэтому, именно на примере обмена кальция, мы сделали попытку изучить влияние местных факторов на скорость восстановления системных показателей.

Нами обнаружено, что в посттравматическом периоде концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови собак опытной группы достоверно от нормы не отличалась и была выше, чем у животных контрольной группы (рис. 3).



Активность ЩФ в сыворотке крови собак обеих групп была достоверно выше относительно дооперационных значений на всех сроках наблюдения (рис. 4а). Однако у животных опытной группы активность фермента на 3-и сутки фиксации возрастала на 270% ( $p=0,001$ ), у собак контрольной группы – на 164% ( $p=0,01$ ). Существенное снижение активности ТрКФ относительно дооперационного уровня у животных опытной группы происходило дважды, тогда как статистически значимое снижение ТрКФ у собак контрольной группы обнаруживалось только однажды – на 28-е сутки фиксации (рис. 4б). У животных опытной группы в ходе эксперимента уровень ГУК в крови возрастал не более чем на 15% ( $p>0,05$ ) относительно дооперационного уровня, тогда как у животных контрольной группы рост ГУК был гораздо существеннее – до 30% ( $p\leq 0,05$ ). Активность КК у животных контрольной группы была достоверно выше дооперационного уровня вплоть до 35-х суток фиксации, у собак опытной – до 14-х суток.

В контрольной группы достоверное снижение концентрации общего белка наблюдалось с 3-х до 7-х суток после травмы (рис. 5а), у собак опытной группы этот показатель оставался в норме и даже достоверно увеличивался на 28-е сутки фиксации и на момент снятия аппарата.

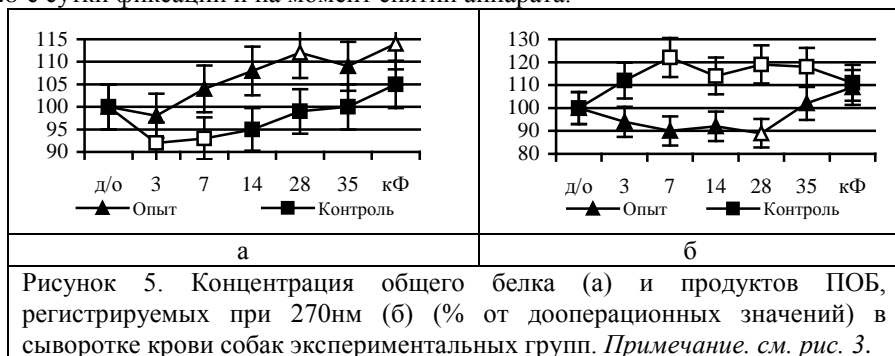


Рисунок 5. Концентрация общего белка (а) и продуктов ПОБ, регистрируемых при 270нм (б) (% от дооперационных значений) в сыворотке крови собак экспериментальных групп. *Примечание. см. рис. 3.*

На этом фоне у животных опытной группы в течение 28-и суток фиксации наблюдалась выраженная тенденция к снижению уровня ПОБ, тогда как содержание ПОБ в сыворотке крови собак контрольной группы достоверно увеличивалось с 7-х по 35-е сутки фиксации (рис. 5б). Концентрация МК в сыворотке крови у животных опытной группы достигала максимума на 3-и сутки после травмы, тогда как у собак контрольной группы – на 7-е сутки фиксации.

В плазме крови собак контрольной группы содержание МДА значительно возрастало в течение первых 14-и суток после травмы (рис. 6а). В свою очередь у животных опытной группы накопление МДА в плазме отмечалось до 28-х суток фиксации. Активность СОД в эритроцитах собак опытной группы значительно возрастала во второй половине фиксации (на 50% от исходного уровня) (рис. 6б). У животных же контрольной группы, наоборот, отмечалось снижение активности фермента на 28-е сутки фиксации.

Нами также обнаружено, что в посттравматическом периоде у животных опытной группы не наблюдалось значимого роста концентрации триглицеридов, тогда как у собак контрольной группы отмечался резкий скачок уровня триглицеридов на 7-е сутки после травмы (рис. 7а). Уровень ЛПНП у собак опытной группы на всех сроках наблюдения был ниже, чем у животных контрольной группы (рис. 7б).

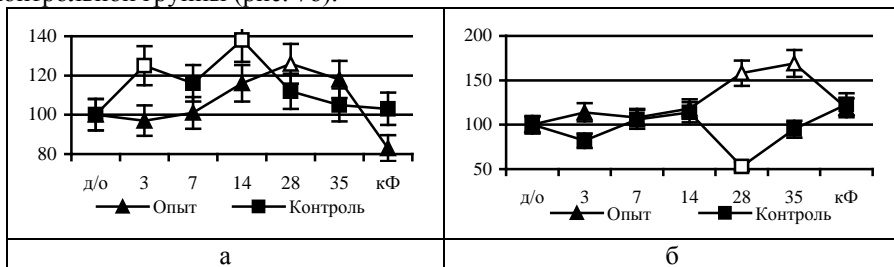


Рисунок 6. Концентрация малонового диальдегида (а) в плазме крови и активность супероксиддисмутазы (б) (% от дооперационных значений) в эритроцитах собак экспериментальных групп. *Примечание.* см. рис. 3.

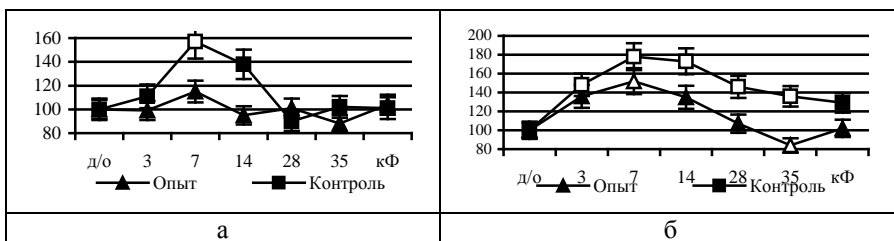


Рисунок 7. Липиды сыворотки крови (триглицериды – а; ЛПНП – б) (% от дооперационных значений) собак экспериментальных групп. *Примечание.* см. рис. 3.

Проведенное исследование показало, что прием дополнительного количества кальция способствовал активации локальных метаболических процессов в костной ткани. При этом улучшение обменных процессов в костной ткани сопровождалось и положительными изменениями системного метаболизма: 1) экономизация энергообмена (снижение МК, триглицеридов, ЛПНП); 2) снижение перекисного окисления и рост ферментативного звена АОС; 3) анаболическая направленность белкового обмена. В целом сочетание обеих факторов (активация местного и системного обменов) обеспечивало и более ранние сроки заживления перелома у животных опытной группы (от 32 до 38 суток) в отличие от животных контрольной группы (49-е суток).

Представленные результаты демонстрируют, что местные метаболические изменения, происходящие в тканях травмированного сегмента конечности, и метаболические сдвиги системного характера, развивающиеся в органах, не затронутых травмой, находятся в тесной взаимосвязи. Причем метаболические

изменения на одном уровне обязательно приводят к сдвигам обмена на другом, что открывает новые возможности для направленной биохимической регуляции костной репарации в целях сокращения сроков лечения травматологических пациентов. При этом важным является и то, что в посттравматическом периоде метаболические изменения на обоих уровнях могут развиваться как параллельно во времени, так и последовательно друг другу, при этом развитие системных нарушений не обязательно развивается только вслед за локальными, и наоборот.

*Поиск биохимических критериев оценки тяжести, прогноза и мониторинга репаративного остеогенеза в эксперименте и клинике.* Используя методологический подход, в основе которого лежит принцип системной и местной регуляции репаративных процессов, мы обнаружили ряд биохимических показателей, которые могут использоваться в качестве критериев для оценки тяжести травмы и мониторинга посттравматического состояния. Для выявления наиболее информативных показателей нами были использованы методы корреляционного и факторного анализов.

Анализ экспериментального и клинического материала обнаружил, что в разные сроки посттравматического периода для оценки течения репаративного процесса диагностическую и прогностическую ценность имеют различные биохимические маркеры, причем не только те, которые характеризуют костный обмен, но и «системные». Так, у пациентов с закрытыми изолированными переломами костей голени неблагоприятными критериями оказались: снижение уровня общего белка и/или альбумина, а также рост концентрации ПВК на 3-и сутки после травмы; высокие концентрации ГУК и мочевины крови на 14-е сутки фиксации.

Нами также обнаружено, что не один из биохимических показателей крови, измеренных у пациента непосредственно на момент поступления в клинику, не был связан с конечным сроком фиксации. Такое наблюдение свидетельствовало об одном: изменения биохимических показателей в течение первых суток после травмы связаны с интенсивностью стресс-реакции организма на травму и отражают лишь глубину метаболических сдвигов. Действительно, индивидуальная оценка биохимических показателей сыворотки крови, полученных у пациентов с закрытым переломом костей голени, в сравнении с пациентами с множественными переломами показала следующее. У 40% пациентов с множественной травмой при поступлении в клинику отмечалась высокая активность КК (и/или АсАТ) в сыворотке крови, тогда как у пациентов с закрытыми переломами высокие значения активности этих ферментов отмечались не более чем у 20% пациентов. Частота встречаемости гипопроteinемии у пациентов с множественной травмой составила 25%, при закрытом переломе – 8%. Это обстоятельство, на наш взгляд, позволяет использовать эти показатели для оценки тяжести метаболических сдвигов у пациентов непосредственно после травматического воздействия.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для оценки тяжести травмы у пациентов с закрытыми переломами костей голени в течение первых суток после перелома исследуют активность

креатинкиназы, аминотрансфераз, уровень общего белка и веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови.

2. Снижение уровня общего белка и/или альбумина, рост концентрации пирувата в крови на 3-и сутки после начала лечения, а также рост концентрации уруновых кислот и мочевины крови на 14-е сутки после начала лечения являются маркерами неблагоприятного прогноза посттравматического периода у пациентов с закрытыми переломами костей голени.

### **ВЫВОДЫ**

1. При лечении переломов костей конечностей по методу Илизарова в организме животных и человека формируется комплекс системных и локальных биохимических изменений, обеспечивающих репарацию поврежденных травмой тканей и органов.
2. Изменения показателей белкового, углеводного и липидного обменов у собак после закрытого перелома костей голени, свидетельствующие о переходе катаболической фазы травматической болезни в анаболическую, отмечаются на 7-е сутки после травмы при ее лечении по Илизарову.
3. Восстановление показателей обмена костной ткани у собак после закрытого перелома костей голени в ходе лечения по методу Илизарова происходит с 28-х по 35-е сутки фиксации.
4. У людей после закрытого перелома костей голени при лечении его по методу Илизарова нарушения белкового, углеводного и липидного обменов сохраняются в течение первых двух недель после травмы.
5. Восстановление показателей обмена костной ткани у людей после закрытого перелома костей голени в ходе его лечения по методу Илизарова происходит к концу фиксации.
6. Изменение активности фосфатаз, креатинкиназы, а также концентрация общего кальция в посттравматическом периоде зависит от тяжести травмы и локализации перелома.
7. Метаболические изменения, происходящие в тканях травмированного сегмента, и метаболические сдвиги системного характера, развивающиеся в органах, не затронутых травмой, находятся в тесной взаимосвязи, регулируются по принципу обратной связи и развиваются параллельно.
8. Диагностическая и прогностическая информативность лабораторных методов в оценке течения репаративного процесса в посттравматическом периоде может быть расширена за счет включения в обследование пациентов показателей общего белка, мочевины, пирувата, уруновых кислот, продуктов гликолиза и ВНСММ.

### **РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Гребнева, О.Л. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови/ О.Л.Гребнева, **Е.А.Ткачук**, В.О. Чубейко // Клиническая лабораторная диагностика.-2006.-№ 2.-С. 17-18.

2. Лунева, С.Н. Биохимические показатели в оценке репаративного остеогенеза у пациентов с различными типами скелетной травмы/ С.Н.Лунева, **Е.А.Ткачук**, М.В. Стогов // Гений ортопедии. -2010.- №1. -С. 112-115.
3. Стогов, М.В. Накопление кальция, фосфата, коллагена в костях и креатина в мышцах у мышей при заживлении перелома голени на фоне острой печеночной интоксикации/ М.В.Стогов, С.Н.Лунева, **Е.А.Ткачук** // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2010. -Т.148. № 5. С. 507-510.
4. Стогов, М.В. Биохимические показатели в прогнозировании течения остеорепаративных процессов при скелетной травме/ М.В.Стогов, С.Н. Лунева, **Е.А. Ткачук** // Клиническая лабораторная диагностика. -2010. -№ 12. -С. 5-8.
5. Ткачук, Е.А. Динамика эндогенной интоксикации у людей после скелетной травмы различной степени тяжести/ Е.А.Ткачук, С.Н.Лунева, М.В.Стогов, В.В.Колчерина, С.П.Бойчук // Вестник Челябинского государственного педагогического университета.- 2011. -№ 9. -С. 366-373.
6. Самусенко, Д.В. Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с чрезмышечковыми переломами плечевой кости в условиях лечения методом Илизарова/ Д.В.Самусенко, **Е.А.Ткачук**, В.А.Крылов, Н.В. Тушина // Травматология жэне ортопедия (Казахстан). -2010.- № 1. -С. 46-49.
7. Stogov, M.V. Accumulation of calcium, phosphate and collagen in bones and accumulation of creatine in muscles of mice with acute hepatic intoxication during shin fracture healing/ M.V.Stogov, S.N.Luniova, **E.A. Tkachuk** // Bull. Exp. Biol. Med. (NY). -2010.- V. 149, № 5.- P. 575-577.
8. Лунева, С.Н. Изменение биохимических показателей сыворотки крови пациентов с закрытыми переломами костей верхних конечностей при лечении методом чрескостного остеосинтеза/ С.Н. Лунева, **Е.А.Ткачук**, В.А.Крылов, М.В.Стогов, Н.В.Тушина // Актуальные вопросы хирургии верхней конечности: мат. научно-практической конференции с международным участием. Курган, 2009. -С. 82.
9. Лунева, С.Н. Показатели метаболизма у пациентов со скелетной травмой при лечении методом чрескостного остеосинтеза/ С.Н.Лунева, **Е.А. Ткачук** // Современные проблемы гастроэнтерологии: мат. всерос. науч.-практ. конф. Курган, 2009.- С. 74.
10. Ткачук, Е.А. Биохимические показатели в оценке течения репаративного остеогенеза у пациентов со скелетной травмой/ Е.А.Ткачук, С.Н.Лунева, Н.В.Тушина, М.В. Стогов // Материалы I съезда травматологов-ортопедов Таджикистана с международным участием. Душанбе, 2009. -С 288-289.
11. Лунева, С.Н., Ткачук Е.А., Стогов М.В. Изменения минерального обмена у пациентов со скелетной травмой в условиях лечения аппаратом Илизарова/ С.Н. Лунева, **Е.А.Ткачук**, М.В. Стогов // Мат. российской конференции «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии». Челябинск, 2009. -С 130-132.

12. Стогов, М.В. Влияние препарата «Мицеллат» на биохимические показатели сыворотки крови животных при лечении экспериментальных переломов/ Стогов, М.В. М.А.Степанов, Н.В. Тушина, **Е.А. Ткачук** // Мат. российской конференции «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии». Челябинск, 2009. -С 160-161.
13. Лунева, С.Н. Биохимические процессы адаптации организма к скелетной травме/ С.Н.Лунева, **Е.А.Ткачук**, М.В. Стогов // Мат. всероссийской научно-практической конференции «Илизаровские чтения». Курган, 2010.- С. 218-219.
14. Лунева, С.Н. Способ прогноза течения остеорепаративных процессов при скелетной травме/ С.Н. Лунева, **Е.А.Ткачук**, М.В. Стогов // Мат. всероссийской научно-практической конференции «Илизаровские чтения». Курган, 2010.- С. 219-220.
15. Стогов, М.В. Применение биохимических критериев оценки остеорепарации при лечении пациентов травматологического профиля/ М.В.Стогов, С.Н Лунева, **Е.А Ткачук** // Мат. конф. «Улучшение качества оказываемой населению медицинской помощи в РФ». Курган, 2010. -С. 102-103.
16. Ткачук, Е.А. Биохимические основы адаптации человека к скелетной травме/ Е.А.Ткачук, С.Н.Лунева, М.В. Стогов // Мат. международной научно-практической конференции «Физиологические механизмы адаптации человека». Тюмень, 2010. -С. 139-141.
17. Ткачук Е.А., Лунева С.Н., Стогов М.В. Специфические изменения биохимических показателей у пациентов с различным типом скелетной травмы // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 10. С. 12.
18. Ткачук, Е.А. Взаимосвязь локальных и системных факторов в процессе репаративной регенерации кости/ Е.А.Ткачук, С.Н.Лунева, Н.А. Кононович // Материалы научно-практической конференции, посвященной 200-летию Н.И. Пирогова. Курган, 2010. -С. 168-169.
19. Ткачук, Е.А. Фосфатазная активность сыворотки крови пациентов после перелома костей в условиях лечения методом Илизарова / Е.А.Ткачук, С.Н.Лунева // Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Илизаровские чтения». Курган, 2011.- С. 264-265.
20. Ткачук, Е.А. Возможность использования биохимических показателей для прогнозирования течения репаративных процессов при скелетной травме/ Е.А.Ткачук, С.Н.Лунева, Д.В Самусенко // Материалы 44-й научно-практической областной конференции. Курган, 2011. -С. 129-130.
21. Ткачук, Е.А. Биохимические показатели сыворотки крови как маркеры осложнений при закрытых переломах костей голени/ Е.А.Ткачук, С.Н.Лунева, М.В. Стогов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011.- № 10. -С. 43.
22. Патент РФ № 2410032 Способ оценки тяжести состояния пациентов со скелетной травмой в острый период / завл. 29.04.2009; опубл. 27.01.2011, Бюл. № 3. // Лунева С.Н., Стогов М.В., Ткачук Е.А.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ – аланинаминотрансфераза;
- АОС – антиоксидантная система;
- АсАТ – аспаргатаминотрансфераза;
- ВНСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы;
- ГУК – глюкуроновые кислоты;
- КК – креатинкиназа;
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности;
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности;
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности;
- МДА – малоновый диальдегид;
- МК – молочная кислота;
- ОПН – острая печеночная недостаточность;
- ПВК – пировиноградная кислота;
- ПОБ – перекисное окисление белков;
- СОД – супероксиддисмутаза;
- ТрКФ – тартратрезистентный изофермент кислой фосфатазы;
- ЩФ – щелочная фосфатаза.

Отзывы на автореферат просим высылать по адресу: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18. Казанский федеральный университет, отдел аспирантуры, Ученому секретарю Диссертационного совета Д212.081.08 Абрамовой З.И.; факс (843) 238-76-01 E-mail: attestat.otdel@ksu.ru

Тираж 100 экземпляров. Заказ № 2763.  
Отпечатано в типографии «Печатный двор».  
640000, г. Курган, ул. Гоголя, 16