

# «ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС» И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

В. М. Капитонов, Д. А. Остапченко

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

## Oxidative Stress and Its Correction in Patients with Severe Concomitant Injury

V. M. Kapitonov, D. A. Ostapchenko

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

При тяжелой сочетанной травме происходит выраженная активация процессов образования свободных радикалов с последующим увеличением интенсивности перекисного окисления липидов и одновременным истощением активности антиоксидантной системы. Применение традиционных доз антиоксидантных препаратов малоэффективно. Усиление антиоксидантной терапии путем увеличения доз антиоксидантных препаратов и применение новых препаратов может привести к существенному снижению интенсивности свободно-радикальных процессов и улучшению результатов лечения. **Ключевые слова:** окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, лактоферрин.

In severe concomitant injury, there is evidently activated formation of free radicals with a further increase in the rate of lipid peroxidation and with simultaneous depletion of antioxidant system activity. The administration of the traditional doses of antioxidants is ineffective. Higher-dose antioxidant therapy and use of novel agents can cause a considerable reduction in the rate of free radical processes and improve the results of treatment. **Key words:** oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidants, lactoferrin.

В ответ на травму возникает совокупность патологических процессов, закономерно изменяющихся во времени и взаимодействующих между собой [1]. Несмотря на разнообразие клинической, морфологической, биохимической и патофизиологической картины, травма независимо от характера и тяжести является патогенетически единым процессом, всегда сопровождающимся нарушением механизмов саморегуляции обмена веществ, которые могут быть менее или более выраженными, компенсируемыми и некомпенсируемыми, обратимыми и необратимыми [2, 3]. Тяжелая сочетанная травма (ТСТ) вызывает в организме комплекс физиологических и биохимических нарушений, являющихся пусковым механизмом образования активных форм кислорода (АФК) и составляющих основу интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4]. Вследствие этого, ПОЛ становится одним из наиболее важных компонентов патогенеза травматической болезни.

**Патогенез тяжелой сочетанной травмы.** Тяжелая сочетанная травма всегда сопровождается шоком и кровопотерей [5]. Травма больших мышечных групп, переломы крупных костей, образование массивных гематом приводят к разрушению большого объема тканей. Реперфузия поврежденных тканей сопровождается поступлением в кровяное русло токсичных продуктов аутолиза и их повреждающим действием на эндогенные защитные и выделительные системы (печень, почки, легкие) [6]. У больных с ТСТ снижается общий объем циркулирующей крови, что приводит к снижению артериального давления, недостаточной периферической перфузии и снижению доставки кислорода к органам и тканям. Тяжелая черепно-мозговая травма сопровождается нарушениями механизмов дыхания и кровообращения [7]. Травма грудной клетки приводит к повреждению ее каркаса и легких, снижению напряжения кислорода в артери-

альной крови [8, 9]. После тяжелых механических повреждений изменяется функция крови, как транспортной среды, переносящей кислород и углекислый газ. Доставка кислорода к тканям ограничивается не только сниженной кислородной емкостью крови за счет анемии, депонирования и агрегации части эритроцитов, но и изменением кислородсвязывающей способности гемоглобина после массивных гемотрансфузий и изменения кислотно-основного состояния, чаще всего метаболического или смешанного ацидоза [6, 10]. У больных с массивной кровопотерей и травмой, для которых характерна циркуляторная и гемическая гипоксия, при развитии неспецифического повреждения легких — респираторного дистресс-синдрома, гипоксия приобретает смешанный характер [6, 8, 11]. Наряду с этим нарушается отдача кислорода тканям, одной из причин является изменение свойств гемоглобина, происходящее на фоне снижения концентрации в эритроцитах органических фосфатов, главным образом 2,3-дифосфоглицериновой кислоты. Степень выраженности гипоксии в первые сутки травмы и дальнейшая ее динамика являются одним из важнейших факторов, определяющих течение посттравматического периода и исхода лечения [12]. Более того, традиционная интенсивная терапия не всегда приводит к быстрому устранению гипоксии, а реперфузия и реоксигенация тканей зачастую сопровождается ее углублением.

**Характер гипоксии при тяжелой сочетанной травме.** Единого критерия гипоксии не существует [13]. Для оценки степени выраженности гипоксии традиционным является определение концентраций лактата, пирувата и их соотношения, активности лактатдегидрогеназы. Однако они обладают информативностью лишь в первые 1–12 ч лечения больных [14]. Кроме того, только по этим показателям нельзя установить причину развития гипоксии. Следовательно, для оценки кислородного баланса требуется сопоставление многих показателей. Длительная ишемия тканей с их последующей реперфузией несомненно является важнейшим фактором развития эндотоксикоза [15]. При ишемии органов и тканей можно оценить степень ее повреждающего действия по появлению в крови продуктов цитолиза, но нельзя исчерпывающе ответить на вопрос — возможно ли восстановление функции органов и тка-

### Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Капитонов Владимир Михайлович  
E-mail: kv66@mail.ru

ней? Из клинической практики известно, что увеличение доставки кислорода и восстановление микроциркуляции зачастую не приводит к стабилизации состояния пациента и его выздоровлению, а, наоборот, ухудшает его состояние с развитием эндотоксикоза и прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Это можно объяснить действием кислорода на поврежденные клетки органов и тканей. Их гибель реализуется посредством образования свободных радикалов и активации ПОЛ. Образование активных форм кислорода, имеющих качественную более выраженную окислительную способность, чем молекулярный кислород, является одним из основных и важных условий для протекания ПОЛ [16]. Ишемия вызывает нарушение процессов энергообразования и, как следствие, изменение проницаемости мембран, что приводит к трансмембранному поступлению ионов кальция и нарушению функции митохондрий. Это связано с нарушением регуляции АТФ-зависимых мембранных «насосов», отвечающих за поддержание ионно-электролитного баланса, угнетением восстановления мембран вследствие энергодифицита, и дефосфорилированием мембранных белков [1, 6, 12]. Переключение энергообразования на гликолиз приводит к метаболическому ацидозу. В условиях сниженной утилизации протонов углубляется не только энергодифицит, но и активируются фосфолипазы и ПОЛ. Нарушения в обмене липидов приводят к снижению или остановке  $\beta$ -окисления в митохондриях с образованием ацетил-СоА, далее участвующего в цикле Кребса, вызывают накопление свободных жирных кислот (СЖК), их промежуточных недоокисленных продуктов (ацетил-СоА, ацилкарнитина,  $\beta$ -гидроксимасляных кислот), которые сами являются мембранотоксичными продуктами. Полиненасыщенные СЖК являются предшественниками простагландинов и лейкотриенов, обладающих высокой активностью в отношении мембран. Недоокисленные продукты  $\beta$ -окисления СЖК усугубляют тканевую ацидоз. Нарушение метаболизма белков при ишемии, а именно, усиление их катаболизма и протеолиз, приводит к накоплению высокотоксичных средне- и низкомолекулярных пептидов, вызывающих повреждение клеточных мембран. Важным фактором, инициирующим возникновение мембранных повреждений в органах, является накопление в процессе ишемии восстановленных переносчиков никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), что ведет к прекращению переноса электронов в дыхательной цепи, снижает устойчивость мембран митохондрий к действию фосфолипаз и протеаз, способствуя «утечке» электронов и образованию АФК. Происходит увеличение в тканях аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата, усиливающих прооксидантный эффект  $Fe^{2+}$  и сопровождается аккумуляцией в тканях гипоксантина и ксантина, являющихся субстратами гипоксантин-ксантиоксидазной реакции, лежащей в основе образования АФК [17, 18]. Вышеописанные факторы способствуют нарушению функций мембран дыхательной цепи митохондрий и электронно-транспортной цепи митросом, одно-, двух- или трехэлектронному восстановлению кислорода и образованию его активных форм, от выраженности которого зависит степень активации ПОЛ [16, 19].

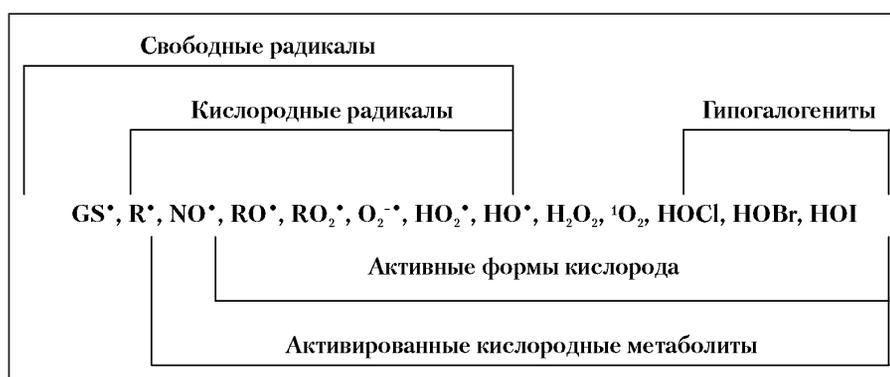
**Свободные радикалы и активированные кислородные метаболиты.** Свободные радикалы — это атомы или группы химически связанных атомов, которые имеют неспаренные электроны на внешней валентной орбите, то есть свободные валентности, наличие которых определяет их высокую химическую реакционную способность

[20]. Процессы, в которых участвуют свободные радикалы, являются обязательным атрибутом нормального аэробного метаболизма. Молекулярный кислород в обычных условиях не вступает в прямые неферментативные химические реакции с органическими соединениями, которые входят в состав живых клеток и тканей. Реакции с участием  $O_2$  в живой клетке зачастую протекают в активных центрах митохондрий и митросом [21]. Во время этих реакций промежуточные продукты восстановления  $O_2$  не выделяются во внешнюю среду, а превращаются в конечные соединения в реакционном центре ферментов. Вместе с этим, в биологических системах могут образоваться и все промежуточные продукты восстановления молекулы кислорода:  $O_2^{\cdot-}$ ,  $HO_2^{\cdot}$ ,  $OH^{\cdot}$ ,  $H_2O_2$ . Эти соединения обладают высокой реакционной способностью и получили название АФК. Процесс полного восстановления  $O_2$  до  $H_2O$  более энергозависимый, чем процесс неполного восстановления, и осуществляется конечным ферментом дыхательной цепи митохондрий — цитохромоксидазой. Кроме продуктов восстановления кислорода, к АФК относят также:

- молекулы кислорода в синглетном состоянии ( $^1O_2$ );
- оксид азота (NO);
- пероксинитрит (ONOO $^{\cdot}$ );
- гипогалогениты (HOCl, HOBr, HOI);
- продукты ПОЛ;
- перекисные ( $RO_2^{\cdot}$ ) и
- алкоксильные ( $RO^{\cdot}$ ) радикалы.

В биологических системах понятия «свободные радикалы» и «активированные кислородные метаболиты» не совпадают, поскольку, с одной стороны, неспаренный электрон может быть локализован также на атомах других элементов: азота, углерода, серы, а с другой стороны, такие активные кислородсодержащие молекулы как перекись водорода ( $H_2O_2$ ), синглетный кислород ( $^1O_2$ ) и гипогалогениты не являются свободными радикалами, хотя активно участвуют в окислительных реакциях. По определению Меньшиковой с соавт. [22], наиболее полно понятие «окислители» в организме человека охватывается термином «активированные кислородные метаболиты» (АКМ) (рис. 1). Время жизни АКМ в биологических системах очень коротко и соответственно времени жизни изменяется радиус диффузии каждого из них в живых организмах. По современным представлениям, АКМ играют в организме важную роль, выполняя ряд физиологических и патофизиологических функций (табл. 1).

В человеческом организме выявлено много систем, которые продуцируют АФК как в физиологических, так и в патологических условиях. Это образование свободных кислородных радикалов в дыхательной цепи митохондрий [23, 24], в электронно-транспортной цепи митросом [25], путем перехода оксигемоглобина в метгемоглобин [26, 27], во время метаболизма арахидоновой кислоты [28], в реакции гипоксантин-ксантиноксидаза [25], в биосинтезе и окислении катехоламинов [28], при фотоллизе и функциональной активности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов [25, 28, 29]. Поскольку в организме



Активированные кислородные метаболиты, активные формы кислорода и свободные радикалы [22].

**Физиологические и патофизиологические функции активных кислородных метаболитов и окислителей другой природы в организме человека**

<b>Физиологические функции [Fridovich I., 1999; McCord J. M., 2000; Droge W., 2002]</b>	<b>Патофизиологические функции [Fridovich I., 1999; McCord J. M., 2000; Swenberg J. A., 2000; Blair I. A., 2001; Marnett L. J., 1999; Levine R. L., 2001; Marnett L. J., 2003]</b>
Антибактериальная	Инактивация биологически активных молекул
Участие в иммунном ответе	Нарушение проницаемости клеточных мембран
Трансдукция клеточных сигналов	Нарушение межклеточных взаимодействий
Индукция транскрипции генов	Повреждение генетического аппарата клетки
Индукция апоптоза	Неопластическая трансформация клетки
Нейротрансмиссерная	Индукция воспаления
Регуляция тонусов сосудов	Индукция некроза
Торможение агрегации и сосудистой адгезии тромбоцитов	
Поддержание структурного гомеостаза клеточных мембран	

есть вода, возможны реакции спонтанной дисмутации АФК между собой [28, 30]. Реакции дисмутации могут происходить и с участием металлов переменной валентности — железа, меди, цинка, молибдена, марганца, кобальта [28, 31, 32].

В высоких концентрациях АКМ при взаимодействии с различными биологическими субстратами: белками, липидами, нуклеиновыми кислотами, вызывают в клетках биохимические и структурные нарушения, которые, в свою очередь, обуславливают развитие функциональной несостоятельности различных органов и тканей [33]. Этот процесс протекает во всех живых клетках, главным образом, в липидных структурах мембран, и сопровождается образованием органических радикалов, органических перекисных соединений и других АКМ [34].

**Взаимосвязь активных кислородных метаболитов с системной воспалительной реакцией, шоком и апоптозом.** Важным фактором образования кислородных радикалов является системная воспалительная реакция (СВР) [4]. При активации фагоцитирующих клеток происходит многократное усиление образования  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  [35]. Факторами, стимулирующими выработку АФК, служат контакты клеток с чужеродным материалом, патологически измененным белком, взаимодействие со СЖК и диацилглицеролом, образующимися вследствие активации фосфолипаз. Эти факторы в избытке присутствуют в месте травматического повреждения, а фагоцитирующие клетки при наличии возникающих вследствие травмы дополнительных неблагоприятных условий, таких как адгезия и агрегация элементов крови и нарушения физико-химических свойств мембран, становятся важным источником образования АФК [36, 37]. Создающиеся при ишемии условия для образования АФК при метаболизме арахидоновой кислоты приводят не только к генерированию АФК вследствие активации циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма, но и выработки факторов, стимулирующих фагоцитарную активность [38]. Повышение содержания катехоламинов в крови при шоке усиливает образование АФК, которые образуются при биосинтезе адреналина и при окислении адреналина в адренохром [37]. При окислительном дезаминировании катехоламинов образуется перекись водорода, которая при взаимодействии с двухвалентным железом в реакции Фентона продуцирует  $O_2^-$  и самую высокореактивную форму кислорода — гидроксильный радикал ( $OH^\cdot$ ). Увеличение количества АКМ приводит к окислению тканевых структур посредством пероксидации клеточных мембран, окисления протеинов и нуклеиновых кислот и таким образом индуцирует апоптоз [39]. В исследованиях *in vitro* была продемонстрирована связь между оксидативным стрессом и активацией генов, запускающих синдром системного воспалительного ответа (ССВО), включая TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, через активацию ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [40]. В экспериментах на животных была подтверждена тесная связь между оксидативным стрессом и активностью NF- $\kappa$ B и выявлена высокая эффективность антиоксидантной поддержки при эндотоксемии, ОРДС и реперфузии [40].

**Реакция перекисного окисления липидов.** Перекисное окисление липидов — это цепной процесс, центральным звеном которого является образование свободных липидных радикалов (алкил-радикала  $R^\cdot$ ) и гидроперекисного радикала ( $RO_2^\cdot$ ) [17]. ПОЛ начинается с образования органического радикала ( $R^\cdot$ ) под действием эндогенных АКМ или экзогенных факторов: излучения, химических веществ, озона воздуха, травмы и др. Органические радикалы быстро взаимодействуют с молекулярным кислородом, присутствующим в организме, в результате чего образуется новый метаболит — пероксирадикал ( $RO_2^\cdot$ ), (реакция 1), который, в свою очередь, «атакует» ненасыщенные липиды, (реакция 2). Возникновение в результате этой реакции наряду с органической перекисью нового органического радикала ( $R^\cdot$ ) способствует продолжению окисления липидов:  $R^\cdot + O_2 \rightarrow RO_2^\cdot$  (реакция 1),  $RO_2^\cdot + RH \rightarrow ROOH + R^\cdot$  (реакция 2). Образовавшиеся органические радикалы, перекиси и другие АКМ способствуют повреждению высокомолекулярных биологических соединений: белков и нуклеиновых кислот, что сопровождается нарушением структуры макромолекул и дезорганизует их функционирование [33, 41]. Условиями, необходимыми для протекания свободнорадикальных процессов, являются: присутствие субстрата окисления, наличие в среде молекулярного кислорода, образование в тканях АФК, наличие металлов переменной валентности (главным образом,  $Fe^{2+}$ ), катализирующих реакцию восстановления  $O_2$  до активных форм и восстановителей этих металлов (НАДФ, аскорбиновой кислоты и др.) [42]. Во время ишемии и реперфузии субстратами ПОЛ в мембранах являются полиненасыщенные жирные кислоты. Превращение липида ( $R$ ) в липидный радикал ( $R^\cdot$ ) происходит при отрыве атома водорода, расположенного в альфа-положении от места двойной связи [35]. Другим условием ПОЛ является наличие в среде молекулярного кислорода. По определению М. В. Биленко [15], повреждающими механизмами действия продуктов ПОЛ являются: 1) разрыхление гидрофобной области липидного биослоя мембран, что делает белковые компоненты доступными для действия протеаз; 2) появление в гидрофобном хвосте жирной кислоты гидрофильной перекисной группы, что приводит к конформационным преобразованиям в фосфолипиде и липопротеидном комплексе и изменению биофизических свойств мембраны и ферментативных функций липопротеидных комплексов; 3) образование по мере накопления гидроперекиси липидов трансмембранных перекисных кластеров, увеличивающих проницаемость мембран (формирование таких каналов патологической проницаемости играет важную роль в возникновении избытка кальция в клетках и реализации повреждающего действия этого катиона, в частности, на сердце); 4) изменение функциональных свойств белков, входящих в состав мембран и мембраносвязанных ферментов и рецепторов, от их активации до полного ингибирования (это связано с изменением состава фосфолипидных мембран, с прямым окислением SH-групп в активных центрах мембранно-связанных ферментов, с образованием внутри- и межмолекулярных сшивок). Гид-

роперекиси липидов способны также трансформировать активность ряда ферментов, например, моноаминоксидазы, а малоновый диальдегид (МДА) может образовывать ковалентные связи со многими амидами [43]. Таким образом, ускорение процесса ПОЛ происходит не только за счет каскада биохимических реакций окисления липидов, но и при реализации повреждающего действия ПОЛ в мембранах [44]. При отсутствии сдерживающих ПОЛ защитных механизмов данный процесс приводил бы к быстрой гибели организма.

**Регуляция процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантные системы организма.** Интенсивность процесса ПОЛ регулируется соотношением активирующих и подавляющих факторов, так называемых про- и антиоксидантов. К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко самоокисляющиеся соединения, индуцирующие образование свободных радикалов: витамины А и Д, небольшие дозы витамина С, нафтохинон, восстановленная форма НАД и его фосфата, липоевая кислота, а также метаболиты, образующиеся при гипоксии, гипероксии, интоксикациях [33]. В реакциях преобразования кислородных свободных радикалов принимают участие антиоксидантные ферменты [45, 46]: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза. Супероксиддисмутаза является основным компонентом регуляции скорости всего цикла превращения супероксидного аниона в другие активные формы кислорода и контролирует тем самым скорость ПОЛ [35]. Высокий уровень СОД определяется в наиболее кровоснабжаемых органах с высоким уровнем ПОЛ — в мозге, сердце, надпочечниках, щитовидной железе, легких [36]. Второй каскад ферментативной защиты от повреждающего действия АФК представлен ферментами каталазой и глутатионпероксидазой. Каталаза является наиболее распространенным ферментом и содержится в печени, почках, головном мозге, селезенке, костном мозге, эритроцитах, легких, сердце, моче и спинномозговой жидкости. Внутри клетки фермент локализован в пероксисомах и митохондриях. Каталаза разлагает перекись водорода до воды и молекулярного кислорода (каталазная функция) и способна катализировать реакции окисления перекисью водорода разнообразных эндогенных и экзогенных субстратов (пероксидазное действие) [22]. Глутатионпероксидаза, помимо перекиси водорода, использует в качестве субстратов и органические перекиси, в том числе перекиси ненасыщенных жирных кислот. Ферментные антиоксидантные системы организма (АОС) «гасят» свободные радикалы с участием потока протонов, источниками которых служат НАДФ [22, 42].

К числу неферментативных АОС относятся эндогенные антиоксиданты  $\alpha$ -токоферол, витамин К, функция которых заключается в торможении свободнорадикального окисления. Они защищают биологические структуры клетки от деструктивного воздействия свободных радикалов и обладают выраженной способностью связывать перекисные радикалы. Различают собственно биоокислители (токоферолы, убихинон, серосодержащие соединения, препараты селена) и вещества, которые слабо или вообще не тормозят ПОЛ, но заметно усиливают действие истинных биоокислителей, например, аскорбиновой и лимонной кислот [22, 45]. По механизму действия среди веществ, тормозящих ПОЛ, различают антирадикальные ингибиторы ( $\alpha$ -токоферол); антиокислители, разрушающие перекиси (метионин, цистеин); вещества, связывающие катализаторы (ионы металлов переменной валентности); «тушители», инактивирующие синглетный кислород ( $\beta$ -каротин) [45]. Для предотвращения катализирующего влияния металлов переменной валентности на процессы ПОЛ существует система удаления ионов металлов из гидрофобной фазы мембран с помощью хелатирующих соединений — органических кислот, гистицина и т. д. Важным неспецифическим фактором регуляции ПОЛ является так называемый структурный компонент, т. е. комплекс свойств клеточной мембраны, ограничивающих доступность полиеновых жирных ацилов фосфолипидов — субстратов ПОЛ для молекулярного кислорода, его активных форм, радикальных интермедиаторов и катализаторов свободнорадикального окисления. Основной внеклеточной АОС является комплекс металлодержавных белков (церулоплазмин,

трансферрин, лактоферрин), защитное действие которых главным образом основано на окислении ионов  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  [36]. Система ПОЛ-АОС хорошо сбалансирована и работает по принципу «обратной связи». Усиление АОС приводит к торможению свободнорадикального окисления, что, в свою очередь, изменяет свойства самих липидов, в них появляются более легко окисляемые фракции, что ускоряет ПОЛ. При этом идет усиленный расход антиоксидантов и система возвращается к исходному состоянию. Ее постоянство служит одним из основных показателей нормального гомеостаза. В этой связи многие исследователи подчеркивают важность окислительного стресса у больных на ранних стадиях критических состояний, которые сопровождаются относительным истощением АОС. Снижение уровня АОС сопровождается низкими уровнями  $\alpha$ -токоферола и аскорбиновой кислоты, а также повышением уровня окисленного глутатиона в альвеолярном лаваже [38, 46]. Снижение уровня АОС коррелирует с тяжестью состояния и частотой развития синдрома полиорганной недостаточности у критических больных [47]. Важность окислительного стресса на ранних стадиях развития критических состояний подтверждается нарастанием продуктов ПОЛ [4, 9, 16, 17]. Возникающее окислительное повреждение тканей и активация СВР дают основания для проведения антиоксидантной терапии.

**Современные способы оценки состояния свободнорадикального окисления.** В настоящее время пришло понимание участия АКМ и процессов ПОЛ как универсального механизма повреждения, усиливающегося при гипоксии, ишемии и реперфузии различных органов и тканей. Достижения биохимии и патологической физиологии вплотную подвели клиницистов к необходимости оценки состояния свободнорадикального окисления у больных в критических состояниях [32, 45, 48]. В дополнение к оценке уровня окислительных процессов предлагается определять уровни  $\alpha$ -токоферола,  $\beta$ -каротина, селена и активности СОД, каталазы, глутатиона [17, 35, 42]. С другой стороны, нет единого мнения, какие биомаркеры считать наиболее специфичными для характеристики окислительного стресса. Также оценить интенсивность продукции АКМ прямыми методами в клинических условиях весьма сложно. Это связано с малой продолжительностью жизни основных АКМ в связи с их высокой реакционной способностью. Поэтому о выраженности окислительного стресса традиционно судят по результатам взаимодействия АКМ и липидов — продуктам ПОЛ.

У больных с сепсисом, находящихся на диализе, было выявлено парадоксальное увеличение антиоксидантной активности в сыворотке крови, которую авторы объяснили высокими уровнями билирубина и мочевой кислоты [49]. J. Abiles с соавт. [50] выявили что, чем выше концентрация билирубина в сыворотке крови, тем выше антиоксидантный потенциал, несмотря на более тяжелое состояние больных. Можно предположить, что у больных с ТСТ при развитии печеночной и почечной недостаточности, несмотря на более тяжелое состояние и оценку по шкале APACHE II, проявления окислительного стресса будут менее выраженными. H. F. Galley с соавт. [51] отметили активацию процессов ПОЛ, резистентную к терапии N-ацетилцистеином и витаминами Е и С при нормальном уровне антиоксидантов. Отсутствие влияния на процессы липопероксидации авторы связали с малыми дозами антиоксидантов и коротким периодом оценки. Корректирующий эффект антиоксидантной терапии отмечен при иммунодефицитных состояниях [52], как и ее воздействие на некоторые провоспалительные факторы транскрипции в сердечнососудистой системе [53]. E. Crimi с соавт. [54] указывали, что для оценки эффективности антиоксидантной терапии необходимо контролировать уровень концентрации в сыворотке малонового диальдегида, хотя в последнее время стали чаще определять плазменную концентрацию изопростанов. Данный показатель считается более надежным для оценки выраженности окислительного стресса, т.к.: а) изопростаны являются специфическими и стабильными продуктами липопероксидации; б) их можно обнаружить во всех биологических жидкостях и тканях; в) формирование изопростанов резко увеличивается при окислительном стрессе и зависит

## Активность подавления перекисного окисления липидов у ряда белковых и витаминных препаратов

Препарат	50% ингибирование ПОЛ	
	моль/мл	ед. акт.
<b>Белковые:</b>		
церулоплазмин	$1,5 \times 10^{-7}$	$6500 \pm 160$
лактоферрин (лапрот)	$2,0 \times 10^{-6}$	$530 \pm 30$
<b>Витаминные:</b>		
$\alpha$ -токоферола ацетат	$1,0 \times 10^{-5}$	$105 \pm 13$
рутин	$1,2 \times 10^{-5}$	$84 \pm 7$
ретинола-ацетат	$4,7 \times 10^{-5}$	$23 \pm 6$
$\beta$ -каротин	$3,5 \times 10^{-4}$	$2,8 \pm 0,3$
аскорбиновая кислота	$3,9 \times 10^{-4}$	$2,5 \pm 0,2$

от состояния антиоксидантной системы; д) их уровень не зависит от содержания липидов в пище [54].

**Фармакологическая профилактика и коррекция оксидативного стресса у больных в критических состояниях.** Фармакологическая профилактика и коррекция окислительного стресса у больных с ТСТ в полной мере не разработана. Это в известной степени связано с ограниченным набором препаратов, обладающих антиоксидантным действием. В рекомендациях по фармакотерапии зачастую игнорируется прооксидантное действие препаратов и особенности их химического взаимодействия между собой [17, 18]. Истощение эндогенных депо антиоксидантов у пациентов в критических состояниях связано с повышенной продукцией АКМ, развитием СВР и последующим повреждением клеток органов и тканей, что приводит к увеличению заболеваемости и смертности [47]. J. M. De la Vega с соавт. [55] выявили, что степень истощения АОС зависит от тяжести травмы, выраженности СВР или сепсиса. J. M. Gutterige с соавт. [42] представили экспериментальные и клинические доказательства того, что у больных в критических состояниях развивается тяжелый окислительный стресс и дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в клетке, которые играют определенную роль в патогенезе СПОН. Целесообразность назначения витаминных антиоксидантов больным в критических состояниях обусловлена снижением их исходного уровня [56]. Поэтому для проведения эффективной терапии необходимо увеличивать их дозу в 10–100 раз, что может привести к развитию ряда побочных эффектов. По нашему представлению, эта проблема обусловлена несоответствием тяжести нарушений окислительно-антиокислительного гомеостаза у этих больных и активности назначаемых препаратов. Большинство исследователей отмечают, что дополнительное назначение витаминов с антиоксидантными свойствами снижает риск развития оксидативного стресса [31, 32, 38, 47]. Однако не все исследователи отмечают влияние антиоксидантной терапии на клиническую картину [54]. Проведение антиоксидантной терапии после развития тяжелых осложнений (респираторный дистресс-синдром, почечная, печеночная недостаточность) мало результативно и не снижает летальность и сроки лечения в отделении реанимации. Вместе с тем, S. Cuzzocrea с соавт. [36] показали эффективность применения катализаторов распада пероксинитрита и препаратов, обладающих супероксиддисмутазаподобной активностью, для предупреждения СПОН у больных с шоком и реперфузионными повреждениями. Также совместное применение 1000 мг  $\alpha$ -токоферола и 1000 мг аскорбиновой кислоты каждые 8 часов привело к снижению частоты развития легочных осложнений на 19%, СПОН на 57% и сокращению сроков искусственной вентиляции легких и лечения в отделении реанимации у больных с ТСТ [38]. Механизмы положительного воздействия такой антиоксидантной терапии неизвестны, но авторы отмечали снижение концентраций TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 в альвеолярной жидкости. Было высказано предположение, что антиоксидантная терапия в раннем периоде ТСТ сокращает как окислительное повреждение тканей, так и ответ на развивающееся воспаление, возможно, воздействуя на ген активации. Поскольку антиоксидантный эффект витаминов реализуется только при их совместном использовании в результа-

те последовательного окисления и восстановления, эффективность данной цепочки повышается в присутствии N-ацетилцистеина и селена, дозы которых также должны быть высокими. Хотя высокие дозы витаминов E и C потенциально могут привести к повышению сывороточной концентрации креатинина и увеличению смертности и риска тромбозов, A. T. Diplock [57] не описывал развитие осложнений от применения высоких доз  $\alpha$ -токоферола и аскорбиновой кислоты, в частности, почечной недостаточности и коагулопатии. В последнее время растет интерес к препаратам, обладающим супероксиддисмутазаподобной активностью [58]. К ним относятся металлопорфирины, содержащие в своей структуре металлы переменной валентности железо, кобальт, марганец и медь. Однако, несмотря на очевидную необходимость разработки более активных антиоксидантных средств белковой природы, в мировой фармакопее зарегистрированы лишь единичные препараты на основе белков-антиоксидантов, и они не вошли в широкую клиническую практику [59]. В МНИОИ им. П.А. Герцена [60] была проведена оценка антиоксидантной активности различных препаратов по ингибированию перекисного окисления в модельной системе *in vitro* (табл. 2).

Ранее было установлено, что эндогенный церулоплазмин является важнейшей частью механизма защиты от внеклеточной продукции агрессивных кислородных метаболитов [59]. Было показано, что включение церулоплазмينا в комплекс интенсивной терапии способствует уменьшению частоты возникновения и выраженности проявлений СПОН, в частности, острого респираторного дистресс-синдрома [61]. В то же время, эффективность церулоплазмينا не была исследована при развитии критических состояний, обусловленных механической ТСТ. Большой интерес в настоящее время вызывает лактоферрин — естественный железосодержащий гликопротеин, который обладает дополнительным антибактериальным и иммуномоделирующим действием [62]. В МНИОИ им. П. А. Герцена был разработан и внедрен в клиническую практику препарат для парентерального применения на основе лактоферрина, получаемого из женского молока (Лапрот), и были получены хорошие результаты при его применении у онкохирургических больных [62]. Очевидно, что наибольшая эффективность антиоксидантной терапии может быть достигнута только при соответствии активности используемых антиоксидантных средств глубине нарушений окислительно-антиокислительного баланса и фазе ПОЛ в самые ранние сроки посттравматического периода.

## Выводы

1. При тяжелой сочетанной травме развиваются выраженные нарушения окислительно-антиокислительного баланса с преобладанием процессов окисления, которые прямо коррелируют с тяжестью травмы.
2. Оценка выраженности окислительных процессов должна динамически контролироваться для своевременной коррекции нарушений.
3. Коррекция должна проводиться с применением соответствующих антиоксидантных препаратов целенаправленно и комплексно с учетом степени активации окислительных процессов и патогенетических механизмов.

## Литература

1. Зильбер А. П. Этюды критической медицины. М.: МЕДпресс-информ; 2006.
2. Еникеев Д. А. Травма-шок-сепсис. Уфа: Диалог; 2008.
3. Соколов В. А., Картавенко В. И., Иванов П. А., Гараев Д. А. Значение синдрома взаимного отягощения повреждений у пострадавших с сочетанной и множественной травмой. Скорая мед. помощь 2004; 3: 188–189.
4. Титов В. Н. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты. Клин. лаб. диагностика 2005; 6: 3–12.
5. Акиншин А. В., Белов В. А., Пасько В. Т. И. и соавт. Шок как патология защитных реакций. Актуальные вопросы медицины катастроф. Мат. Всеросс. науч.-практ. конф. М. 2000. 74.
6. Шанин В. Ю. Патфизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2003.
7. Сумин С. А. Неотложные состояния. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. 2006.
8. Остапченко Д. А. Гипоксия и её коррекция у больных с тупой и сочетанной травмой груди: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
9. Николаева Н. Ю. Окислительный стресс при сочетанных ранениях груди и живота (липопероксидация при ранениях). Росс. мед. журн. 2002; 6: 25–27.
10. Иржак Л. И. Гемоглобин и эритроциты. Дыхательная функция и буферные свойства. Очерки физиологии. ч. 1. 2005.
11. Минаев Т. Р. Острая анемия и гемморагический шок при сочетанных травмах верхней конечности. Анналы пластич. реконструкт. эстетич. хирургии 2005; 3: 87–88.
12. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. 2-е изд. М.: Медицина; 1987.
13. Золотокрылина Е. С. Диагностика гипоксических состояний в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клин. лаб. диагностика 1998; 6: 3–6.
14. Luchette F. A., Jenkins W. A., Friend L. A. et al. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. J. Trauma 2002; 52 (3): 415–419.
15. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
16. Орлов Ю. П. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях. Вестн. интенс. терапии 2008; 1: 73–77.
17. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК Наука/Интерпериодика; 2001.
18. Bulger E. M., Maier R. V. Antioxidants in critical illness. Arch. Surg. 2001; 136 (10): 1201–1207.
19. Кифус Ф. В. Окислительный стресс при открытой абдоминальной травме с массивной кровопотерей. Клин. лаб. диагностика 2005; 1: 14–16.
20. Gilbert D. L. Fifty years of radical ideas. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000; 899: 1–14.
21. Bergendi L., Benes L., Duracková Z., Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. Life Sci. 1999; 65 (18–19): 1865–1874.
22. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и соавт. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово; 2006.
23. Шапиров Ф. К., Киреев Г. В., Колоярлова Н. Е. и соавт. Пероксидация сывороточных липидов у больных раком молочной железы. Клин. лаб. диагностика 2003; 5: 13–15.
24. Gupta S., Ahmad N., Nieminen A. L., Mukhtar H. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000; 164 (1): 82–90.
25. Lippman S. M., Kavanagh J. J., Paredes-Espinoza M. et al. 13-cis-retinoic acid plus interferon alpha-2a: highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. J. Natl. Cancer Inst. 1992; 84 (4): 241–245.
26. Liu C., Lian F., Smith D. E. et al. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke-exposed ferrets. Cancer Res. 2003; 63 (12): 3138–3144.
27. Khanzode S. S., Muddeshwar M. G., Khanzode S. D., Dakhale G. N. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. Free Radic. Res. 2004; 38 (1): 81–85.
28. Запрометов М. Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функция в растениях. М.: Наука; 1993.
29. Halliwell B. A. A super way to kill cancer cells? Nat. Med. 2000; 6 (10): 1105–1106.
30. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Хабриев Р. У. (ред.). М.: Медицина; 2005.
31. Lamy S., Gingras D., Beliveau R. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation. Cancer Res. 2002; 62 (2): 381–385.
32. Li J., Lee J. M., Jonson J. A. Microarray analysis reveals an antioxidant responsive element-driven gene set involved in conferring protection from an oxidative stress-induced apoptosis in IMR-32 cells. J. Biol. Chem. 2002; 277 (1): 388–394.
33. Marnett L. J., Riggins J. N., West J. D. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. J. Clin. Invest. 2003; 111 (5): 583–593.
34. Hemig B., Toberek M., McClain C. J. High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis. J. Am. Coll. Nutr. 2001; 20 (2 Suppl): 97–105.
35. McCord J. M. The evolution of free radicals and oxidative stress. Am. J. Med. 2000; 108 (8): 652–659.
36. Cuzzocrea S., Riley D. P., Caputi A. P., Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. Pharmacol. Rev. 2001; 53 (1): 135–159.
37. Macarthur H., Westfall T. C., Riley D. P. et al. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97 (17): 9753–9758.
38. Nathens A. B., Neff M. J., Jurkovich G. J. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. Ann. Surg. 2002; 236 (6): 814–822.
39. Владимиров Ю. А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки. Соросовский образоват. журн. 2000; 6 (9): 2–9.
40. Blackwell T. S., Blackwell T. R., Holden E. P. et al. *In vivo* antioxidant treatment suppresses nuclear factor-kappa B activation and neutrophilic lung inflammation. J. Immunol. 1996; 157 (4): 1630–1637.
41. Blair I. A. Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage. Exp. Gerontol. 2001; 36 (9): 1473–1481.
42. Gutteridge J. M., Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. Br. Med. Bull. 1999; 55 (1): 49–75.
43. Napoli C., Lerman L. O. Involvement of oxidation-sensitive mechanisms in the cardiovascular effects of hypercholesterolemia. Mayo Clin. Proc. 2001; 76 (6): 619–631.
44. Napoli C., de Nigris F., Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. J. Cell Biochem. 2001; 82 (4): 674–682.
45. Зайцев В. Г., Островский О. В., Закревский В. И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. Эксперим. клин. фармакол. 2003; 66 (4): 66–70.
46. Blanchard-Fillion B., Souza J. M., Friel T. et al. Nitration and inactivation of tyrosine hydrolase by peroxynitrite. J. Biol. Chem. 2001; 276 (49): 46017–46023.
47. Heyland D. K., Dhaliwal R., Berger M. Antioxidant nutrients: a systemic review of trace elements and vitamins in the critical ill patients. Intensive Care Med. 2003; 31 (3): 327–337.
48. Муравьева М. Ю. Повреждения ДНК клеток крови при тяжелой сочетанной травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
49. Gerardi G. M., Usberti M., Martini G. Plasma total antioxidant capacity in hemodialysed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation. Clin. Chem. Lab. Med. 2002; 40 (2): 104–110.
50. Abiles J., de la Cruz A. P., Castano J. et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. Crit. Care 2006; 10 (5): R146.
51. Galley H. F., Howdle P. D., Walker B. E., Webster N. R. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. Free Radic. Biol. Med. 1997; 23 (5): 768–774.
52. Allard J. P., Aghdassi E., Chau J. et al. Oxidative stress and plasma antioxidant micronutrients in humans with HIV infection. Am. J. Clin. Nutr. 1998; 67 (1): 143–147.
53. Crimi E., Liguori A., Condorelli M. et al. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Anesth. Analg. 2004; 99 (3): 857–863.
54. Alonso de Vega J. M., Díaz J., Serrano E., Carbonell L. F. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit. Care Med. 2002; 30 (8): 1782–1786.
55. Немцова Е. П., Уткин М. М., Звягин А. А. и соавт. Антиоксиданты в интенсивной терапии — теория и практика. Росс. мед. журн. 2006; 4: 18–22.
56. Diplock A. T. Safety of antioxidant vitamins and beta-carotene. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 62 (6 Suppl): 1510S–1516S.
57. Salvemini D., Cuzzocrea S. Therapeutic potential of superoxide dismutase mimetics as therapeutic agents in critical care medicine. Crit. Care Med. 2003; 31 (1 Suppl): 29–38.
58. Floris G., Medda R., Padiglia A., Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin a possible therapeutic approach. Biochem. Pharmacol. 2000; 60 (12): 1735–1741.
59. Свиридова С. П., Горюжанская Э. Г., Ларионова В. Б. Предоперационная коррекция перекисного окисления липидов у больных раком легкого. Анестезиология и реаниматология 1989; 3: 39–40.
60. Giurgea N., Constantinescu M. I., Stanciu R. et al. Ceruloplasmin — acute phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. Med. Sci. Monit. 2005; 11 (2): RA48–RA51.
61. Немцова Е. П., Эделева Н. В., Осипова Н. А. и соавт. «Лапрот» — новый препарат детоксицирующего, противовоспалительного и иммуномоделирующего действия. Росс. онкологич. журн. 2006; 4: 29–33.

Поступила 14.02.10