

СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Н. Н. Епифанцева, Т. И. Борщикова, Ю. А. Чурляев, И. К. Раткин,
Н. В. Никифорова, С. А. Ключкова-Абельянц, Л. Г. Херингсон

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН (Филиал),
МЛПУ «Городская клиническая больница №1», МЛПУ «Городская клиническая больница №29», Новокузнецк

Oxidant-Antioxidant Balance in Severe Brain Injury

N. N. Yepifantseva, T. I. Borshchikova, Yu. A. Churlyayev, I. K. Ratkin,
N. V. Nikiforova, S. A. Klochkova-Abelyants, L. G. Kheringson

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology (Branch),
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
City Clinical Hospital One; City Clinical Hospital Twenty-Nine, Novokuznetsk

Цель исследования — изучить динамику показателей оксидативного статуса и их связи с медиаторами воспаления в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ). **Материалы и методы.** Обследовано 113 больных в возрасте 17–67 лет. У 54 (47,8%) больных травма была закрытой и у 59 (52,2%) открытой. Ушибы головного мозга тяжелой степени отмечены у 47 больных, диффузные аксональные повреждения — у 2, внутричерепные гематомы — у 64 больных. Степень утраты сознания по шкале ком Глазго — $6,8 \pm 0,25$ баллов. Контрольную группу (КГ) составили 23 здоровых человека. Достоверность различий оценивали по критериям Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни, коэффициенту корреляции Спирмана. В венозной крови на 1, 4, 7, 10, 14, 21-е сутки заболевания определяли общую окислительную (ООА) и общую антиокислительную активность (ОАА), диеновые конъюгаты (ДК), молочную кислоту (МК), альбумин, трансферрин, церулоплазмин, С-реактивный протеин, лактоферрин. Исследовали профиль цитокинов плазмы крови (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF α , IFN γ) методом проточной флуориметрии на цитофлуориметре «Cytomics FC 500» фирмы «Beckman Coulter» (США) (реагенты фирмы «Bender Medsystems», Австрия). **Результаты.** При ТЧМТ выявлено увеличение оксидантов, снижение антиоксидантной активности и активация перекисного окисления липидов, имевшие тесную сопряженность между собой. Коэффициент оксидации (ООА/ОАА) превышал нормальные значения с 7 по 10-е сутки более чем в 40 раз. Установлена связь показателей оксидации с воспалением и цитокин-опосредованными реакциями иммунной системы. Динамика изменения изученных белков была характерной для системного воспаления, а связь с оксидативными процессами установлена только для церулоплазмينا. Выявлена сопряженность ТФ с IL-5 и с IL-10, которая отражает его участие в иммунологических реакциях. Связь с гипоксией выявлена для IL-6 и лактоферрина (ЛФ). Повышение ЛФ было прямо опосредовано фактором активации нейтрофилов IL-8. **Заключение.** Значимым фактором в нарушении гомеостаза при тяжелой черепно-мозговой травме является окислительный стресс. Процессы оксидации и антиоксидации сопряжены с воспалением и цитокин-опосредуемыми иммунологическими реакциями. **Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, оксидативный стресс, цитокины, белки острой фазы воспаления.

Objective: to study the time course of changes in oxidative status parameters and their relationship with inflammation mediators in the acute period of severe brain injury (SBI). **Subjects and methods.** One hundred and thirteen patients aged 17–67 years were examined. The injury was closed and open in 54 (47.8%) and 59 (52.2%) patients, respectively. Severe brain contusions were observed in 47 patients, diffuse axonal lesions were seen in 2, and intracranial hematomas were present in 64 patients. The Glasgow coma scores for admission consciousness loss were 6.8 ± 0.25 . A control group comprised 23 healthy individuals. The significance of differences was estimated by Student's test, Wilcoxon-Mann-Whitney test, Spearman's correlation test. Venous blood samples were used to study total oxidative activity (TOA) and total antioxidative activity (TAA), diene conjugates, lactic acid, albumin, transferrin (TF), ceruloplasmin, C-reactive protein, and lactoferrin (LF) were measured in venous blood on disease days 1, 4, 7, 10, 14, and 21. The profile of plasma cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF α , and IFN γ) was studied by flow fluorometry on a Cytomics FC 500 cytofluorometer (Beckman Coulter, USA) (reagents were from Bender Medsystems, Austria). **Results.** In SBI, there was an increase in oxidants, a reduction in antioxidant activity, and lipid peroxidation activation, which were closely related. The oxidation coefficient (TOA/TAA) was 40 times greater than the normal values on days 7 to 10. The oxidation parameters were found to be associated with inflammation and cytokine-mediated immunological reactions. The time course of changes in the study proteins was characteristic for systemic inflammation and there was an association with oxidative

processes only for ceruloplasmin. TF was found to have an association with IL-5 and IL-10, which reflects its involvement in immunological reactions. The association with hypoxia was established for IL-6 and LF. The elevation of LF was directly caused by the neutrophil activating factor IL-8.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Чурляев Юрий Алексеевич
E-mail: gunii@kuz.ru

Conclusion. Oxidative stress is an important factor in impairing hemostasis in SBI. The processes of oxidation and antioxidation are associated with inflammation and cytokine-mediated immunological reactions. **Key words:** severe brain injury, oxidative stress, cytokines, acute inflammation phase proteins.

Окислительный стресс, характеризующийся перекисной деструкцией липидов, белков, нуклеиновых кислот и других веществ — характерная особенность нарушений метаболизма в органах и тканях при критических состояниях. Нарушение оксидантно-антиоксидантного равновесия — важный фактор в патогенезе тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) и вторичного воспалительного и апоптотического повреждения нейронов. Активация свободнорадикальных процессов — один из наиболее ранних патофизиологических механизмов воспалительной реакции. В экспериментальных моделях на мышках показано увеличение маркеров белкового и липидного окисления в травмированной области мозга уже через 30 минут после повреждения [1]. Продукция первичных медиаторов воспаления — цитокинов и хемокинов, несколько отсрочена, по сравнению с оксидативными реакциями. Установлено увеличение экспрессии генов $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ и $IL-6$, а так же продукции самих белков, в поврежденной области мозга через 3–6 часов после травмы, в это же время наблюдается увеличение продукции м-РНК молекул адгезии VCAM, ICAM-1 и E-selectin [2, 3]. Запускаемая воспалительная реакция приводит к нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации клетками крови очага повреждения с вовлечением в воспаление астроцитов и глиальных клеток мозга не только в месте повреждения, но и в смежных, и в отдаленных от очага повреждения областях мозга [2]. С активацией фагоцитов нарастает продукция активных форм кислорода (АФК), а так же связанных с ней физиологических и патологических реакций. Избыток АФК приводит к потреблению и истощению компонентов систем физиологической антиоксидации и формированию оксидативного эндотоксикоза (оксидативный стресс) [4–6]. Повреждение гемато-энцефалического барьера при ТЧМТ характеризуется поступлением из мозга в кровоток большого массива поврежденных тканей, что является пусковым механизмом системной воспалительной реакции и усиления оксидативных нарушений. Сопряженность показателей, отражающих оксидативные реакции и воспаление при ТЧМТ, изучены недостаточно. В этой связи целью нашего исследования явилось изучение состояния оксидантно-антиоксидантного равновесия и медиаторов воспаления в остром периоде ТЧМТ.

Материалы и методы

Основную группу составили 113 больных с ТЧМТ в возрасте 17–67 лет (средний возраст $40,1 \pm 6,5$ лет), мужчин — 101 (89,4%), женщин — 12 (10,6%). У 54-х (47,8%) больных травма была закрытой и у 59-и (52,2%) — открытой. Структура внутричерепных повреждений: ушибы головного мозга тяжелой степени — 47 больных (41,6%); диффузные аксональные повреждения — 2 (1,8%); внутричерепные гематомы на фоне ушиба головного мозга средней и тяжелой степени — 64 (56,6%). Среди гематом преобладали субдуральные — у 21 (18,6% от общего числа пациентов), множественные — 18 (15,9%) и внутримозговые — 17 (15,0%); эпидуральные гематомы были у 8 (7,1%) пострадавших. При поступлении степень утраты сознания по

шкале ком Глазго в среднем по группе — $6,8 \pm 0,3$ баллов. Изолированная ТЧМТ была у 78-и (69,0%), сочетанная и комбинированная травма у 35-и (31,0%) больных. В 71,4% случаев больным проводили оперативные вмешательства в условиях нейролептанальгезии: декомпрессивная костнопластическая трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом, очагов размозжения мозга, дренирование желудочков мозга. Консервативное лечение проводили у пациентов с ушибом головного мозга. Комплекс лечения включал в себя общие мероприятия, направленные на искусственное поддержание функции жизненно важных органов и систем (дыхания, кровообращения, метаболизма) и специфические, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, гематоэнцефалического барьера, метаболизма и ликвороциркуляции, лечение отека-набухания мозга, внутричерепной гипертензии. Проводили комплексное обследование больных, включающее в себя клиническую оценку неврологического статуса, рентгенологические исследования (компьютерная томография), измерение внутричерепного давления, исследование газового состава крови, кислотно-щелочного состояния, биохимические исследования крови, общий анализ крови, ликвора, мочи и др.

Контрольную группу (КГ) составили 23 здоровых человека — 20 (87%) мужчин и 3 (13%) женщины; средний возраст по группе — $40,3 \pm 5,9$ лет. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту. Критерием не включения в основную и контрольную группы было наличие сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний сердца, онкологических заболеваний и ВИЧ-инфекции.

Исходя из задач исследования, в гепаринизированной плазме или сыворотке крови определяли показатели оксидативного статуса и воспалительные реактанты. Общую окислительную активность (ООА) определяли по количеству перекисных соединений в плазме, общую антиокислительную активность (ОАА) — по количеству инактивированных перекисей (ферментативные фотометрические методы, тест-системы «OxyStat» и «Total antioxidative capacity» фирмы «Biomedica», Австрия). Рассчитывали коэффициент оксидации (КО), как отношение ООА к ОАА ($КО = ООА / ОАА$). Определение ООА было адаптировано к определению на автоматическом биохимическом анализаторе «KONELAB 60i» (фирмы «Termoelectron», Финляндия); ОАА определяли в микропланшетном формате с использованием комплекта оборудования для ИФА (ридер, вошер, шейкер-инкубатор) фирмы «BioRad», США. Диевые конъюгаты (ДК) определяли по методу [7] на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Определяли металлотранспортные белки, участвующие в окислительно-антиоксидантных и воспалительных процессах: альбумин (АЛБ) (фотометрический метод с бромкрезоловым зеленым); трансферрин (ТФ); церулоплазмин (ЦП) (иммунотурбидиметрический метод) с использованием наборов реагентов фирмы «Spinreact» (Испания); маркер воспаления С-реактивный белок (СРБ) — набор фирмы «Labsystems» (Финляндия). Лактоферрин (ЛФ) определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Молочную кислоту (МК) определяли ферментативным фотометрическим методом (набор фирмы «Spinreact», Испания).

Для выявления связи оксидативных реакций и воспаления определяли профиль цитокинов плазмы крови ($IL-1\beta$, $IL-2$, $IL-4$, $IL-5$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$, $IL-12p70$, $TNF\alpha$, $IFN\gamma$) методом проточной флюориметрии на пятицветном проточном цитофлуориметре «Cytomics FC 500» фирмы «Beckman Coulter» (США) с использованием набора реагентов фирмы «Bender Medsystems» (Австрия). Взятие венозной крови у больных с ТЧМТ проводили на 1, 4, 7, 10, 14 и 21-е сутки после травмы.

Для анализа результатов использовали программу «STATISTICA 6». Проверку нормальности распределения производили методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нор-

**Динамика показателей оксидативно-антиоксидантного статуса и вторичных маркеров
воспаления в остром периоде ТЧМТ ($M \pm m$)**

Показатель	Значения показателей в группах на этапах исследования						
	Контрольная	Основная (сутки)					
		1-е	4-е	7-е	10-е	14-е	21-е
Молочная кислота, ммоль/л ¹	1,25±0,2	2,68±0,25##	1,93±0,13#	1,64±0,09	1,77±0,1**	1,93±0,18**	2,06±0,36
Диеновые конъюгаты, ммоль/л ¹	0,22±0,03	0,65±0,23	0,8±0,13##	1,22±0,47*	0,49±0,22	0,73±0,22*	0,65±0,36
Общая окислительная активность, ммоль/л ²	0,20±0,02	0,41±0,12	0,78±0,28*	1,57±0,37##	1,8±0,63#	1,29±0,27##	1,11±0,26##
Общая антиокислительная активность, ммоль/л ²	2,11±0,07	1,69±0,17*	1,13±0,34*	0,7±0,14##	0,8±0,25##	0,88±0,3##	0,97±0,33#
КО, отн. ²	0,11±0,01	0,62±0,36	0,94±0,36*	4,27±2,09##	4,59±1,59#	3,76±1,42##	2,89±1,44##
Церулоплазмин, мг/дл ¹	31,61±1,72	32,00±1,33	34,36±1,08	38,36±2,01**	45,57±2,99##	43,63±2,44##	44,25±3,07#
Трансферрин, мг/дл ¹	230,19±7,66	182,90±4,55##	169,04±5,02##	177,58±8,54##	161,25±7,92##	152,07±8,04##	158,08±10,15##
Лактоферрин, нг/мл ¹	0,61±0,04	1,36±0,1##	1,08±0,1##	1,20±0,12##	1,51±0,17##	1,18±0,24**	1,36±0,25*
Альбумин, г/л ¹	41,28±0,65	31,44±0,87##	29,45±0,34##	28,8±0,90##	28,43±1,12##	28,95±0,90##	29,78±1,21##
СРБ, мг/л ¹	1,43±0,26	83,76±9,83##	100,26±9,43##	109,11±10,80##	108,46±13,93##	97,76±12,36##	88,87±14,82##

Примечание. Статистические критерии: ¹ — Стьюдента; ² — Манна-Уитни. * — статистическая достоверность различий в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$; ** — статистическая достоверность различий в сравнении с группой контроля, $p < 0,02$; # — статистическая достоверность различий в сравнении с группой контроля, $p < 0,01$; ## — статистическая достоверность различий в сравнении с группой контроля, $p < 0,001$.

мальном распределении показателей (АЛБ, СРБ, ТФ, ЦП, МК, ДК) достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента, при ненормальном (ОАА, ОАА, цитокины, лактоферрин) — по непараметрическому U -критерию Вилкоксона-Манна-Уитни; для выявления интенсивности связи между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмана.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных выявлено динамическое увеличение ООА плазмы крови по отношению к КГ с 4-х суток и до конца периода наблюдений острого периода ТЧМТ с пиком на 7–10-е сутки заболевания (см. таблицу). Одновременно уже с 1-х и по 21-е сутки отмечалось противонаправленное по отношению к оксидантам достоверное снижение антиоксидантов, наиболее выраженное на 7–10-е сутки ТЧМТ. Динамическое увеличение ООА имело сильную обратную корреляционную связь с ОАА ($r = -0,873$ при $p < 0,0001$). Коэффициент оксидации превышал нормальные значения с 7-х по 10-е сутки более чем в 40 раз (рис. 1), отражая выраженное увеличение общего количества перекисей на фоне потребления и истощения систем физиологической депероксидации. В сравнении с 1-ми сутками исследования превышение оксидантов по отношению к антиоксидантам в основной группе было достоверным с 7-х по 21-е сутки (в 2,7–4,4 раза при $p < 0,05$). Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) подтверждалось значимым повышением ее первичного маркера ДК на 4-е, 7-е и 14-е сутки периода наблюдений с максимумом на 7-е сутки (увеличение в 6 раз по сравнению к КГ). Выявлена положительная корреляция уровня ДК с ООА ($r = -0,57$ при $p < 0,01$) и отрицательная с ОАА ($r = -0,61$ при $p < 0,01$). Установлена сопряженность ДК с СОЭ, отражая влияние процессов ПОЛ на состояние мембраны эритроцитов и ее заряд ($r = +0,602$ при $p < 0,01$) у больных с ТЧМТ.

При анализе сопряженности окислительной, антиокислительной активности и ДК с цитокинами уста-

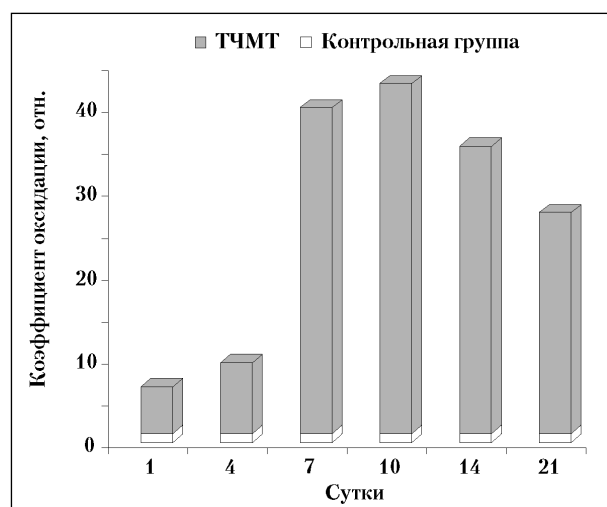


Рис. 1. Динамика коэффициента оксидации в остром периоде ТЧМТ.

новлена связь показателей оксидации с воспалением и иммунной системой: выявлена положительная корреляция ООА с регулятором «гуморального» антиген-специфического иммунного ответа IL-5 ($r = +0,366$ при $p < 0,05$) и отрицательная между IL-5 и ОАА ($r = -0,408$ при $p < 0,05$). В то же время ДК коррелировали с первичными провоспалительными цитокинами: положительно с IL-6 ($r = +0,698$ при $p < 0,001$) и противонаправленно с TNF α ($r = -0,437$ при $p < 0,01$), а так же с другим важнейшим регулятором «гуморального» антиген-специфического иммунного ответа IL-4 ($r = +0,502$ при $p < 0,02$).

Пик повышения МК, как показателя гипоксии, инициирующей образование недоокисленных продуктов обмена веществ, регистрировался в 1-е сутки после травмы, далее она оставалась достоверно выше значений КГ на 4-е, 10-е и 14-е сутки ($p < 0,05$). Мы не выявили значимой корреляции уровня МК с ООА, ОАА и ДК. В то же время установлены достоверные слабые положительные связи уровня МК с количеством IL-6

($r=+0,228$ при $p<0,05$), ЛИИ по Я. Я. Кальф-Калифу ($r=+0,228$ при $p<0,02$) и исходом (при ранжировании «выжил — 1», «умер — 2» $r=+0,264$ при $p<0,05$).

В литературе нам не встретилось описания исследований с определением суммарного количества оксидантов и антиоксидантов при ТЧМТ, однако наши исследования ДК согласуются с данными других авторов о наличии оксидативного стресса при ТЧМТ [6, 8, 9]. У больных с сочетанной травмой с 1-х по 7-е сутки было отмечено нарастание окислительного стресса, на фоне одновременного снижения антиоксидантной защиты [10].

Белки, связывающие ионы металлов, АЛБ, ТФ, ЦП, ЛФ являются непосредственными участниками физиологических систем, регулирующих количество и скорость обмена активных форм кислорода, и одновременно — участниками и маркерами процессов острой фазы воспаления (ОФВ). Альбумин — негативный реактант ОФВ, его синтез печенью угнетается провоспалительными цитокинами, IL-6, IL-1 β , TNF α . Другим механизмом его снижения при воспалении является перераспределение белка в интерстициальную жидкость из-за повышения проницаемости сосудистой стенки [11]. Установлено участие АЛБ в процессах окисления-восстановления при некоторых патологических состояниях за счет способности улавливать и метаболизировать кислородные радикалы (ОН $\cdot$, LOO $\cdot$, NOCl), связывать ионы меди, цинка, кобальта и др. Роль альбумина в реакциях окисления-восстановления тесно связано с его кооперативным взаимодействием с церулоплазмином, способным осуществлять обратимое окисление N-концевого цистеина в молекуле АЛБ [12].

Содержание АЛБ при ТЧМТ было значимо сниженным с 1-х по 21-е сутки в 1,3—1,5 раза, с минимальными значениями на 2-й неделе посттравматического периода. Причем выявленное снижение было цитокин-опосредованным, установлена отрицательная достоверная корреляция АЛБ с IL-1 β ($r=-0,312$ при $p<0,01$), с IL-6 ($r=-0,403$ при $p<0,001$) и положительная — с вторичным негативным реактантом ОФВ трансферрином ($r=+0,437$ при $p<0,001$). Не установлено связи АЛБ с уровнем TNF α и СРБ.

СРБ, ранний и наиболее выраженный позитивный реактант ОФВ, был повышен в нашем исследовании с 1-х по 21-е сутки, в среднем превышая показатели КГ в 60—70 раз. Пиковый уровень приходился на 7—10-е сутки после травмы, совпадая по времени с наибольшей частотой развития в этот период вторичных инфекционных осложнений — пневмоний, менингитов, сепсиса. Как ни парадоксально, не выявлено значимой связи СРБ с основными провоспалительными цитокинами: IL-1 β , IL-6, TNF α . В соответствии с данными современных исследований, IL-6 необходим, но не достаточен для экспрессии гена СРБ человека. Кроме IL-6 в активации гена участвуют кофакторы: IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-12p40, онкостатин М, а также другие независимые от интерлейкинов факторы, например гипертермия [13, 14]. Нами выявлена корреляция СРБ с одним из ключевых цитокинов в развитии Th1 лимфоцитов, и соответственно

«клеточного» антиген-специфического ответа, IL12p70 ($r=+0,390$ при $p<0,05$) и с СОЭ ($r=+0,348$ при $p<0,01$). В литературе описаны антиоксидантные свойства СРБ, а именно его ингибирующее действие на продукцию супероксида (оксидоредуктазные свойства) [14]. Нами не выявлено связи СРБ с ООА, ОАА, ДК у больных ТЧМТ в остром периоде болезни. Выявлена слабая, но высокозначимая связь СРБ с белками ЦП и ТФ ($r=+0,283$ и $r=-0,301$, при $p<0,0001$), а также связь СОЭ с ЦП и ТФ ($r=+0,380$ и $r=-0,368$, при $p<0,001$), что отражает безусловную связь динамики изменения этих белков в остром периоде ТЧМТ с воспалением. Так ТФ достоверно прогрессивно снижался уже с первых суток, достигая минимальных значений на 14—21-е сутки, ЦП, напротив, динамично повышался, достигая значимых различий с показателями КГ на 7-е сутки и максимальных — с 10-х суток и до конца исследования.

Церулоплазмин и трансферрин, по мнению ряда авторов, — основные белки плазмы крови, участвующие в механизмах регуляции ее про- и антиоксидативной активности [15, 16]. Известны четыре основные функции ЦП: транспорт меди и поддержание ее баланса в организме, аминоксидазная и супероксиддисмутазная активность. Окислительная активность ЦП связана с наличием ионов меди и железа в составе его молекулы. Как феррооксидаза, ЦП катализирует реакцию окисления Fe $^{2+}$ в Fe $^{3+}$ и передает его на молекулу ТФ. Церулоплазмин и ионы меди способны окислять свободные молекулы цистеина и цистеинилглицина, гомоцистеина с образованием молекул кислорода и перекиси водорода, усиливая оксидативный стресс. Церулоплазмин усиливает окисление катехоламинов, серотонина, аскорбиновой кислоты. Антиоксидантная активность ЦП проявляется в его способности инактивировать свободные радикалы кислорода за счет супероксиддисмутазной и феррооксидазной активности, предотвращая избыточное окисление липидов, белков и других молекул, защищая клеточные мембраны от повреждения. Противовоспалительное действие ЦП связано со способностью ингибировать миелопероксидазу и гистаминазу сыворотки крови [5, 15].

В нашем исследовании выявлена про- и антиоксидантная активность ЦП. У больных с ТЧМТ: он положительно коррелировал с ООА ($r=+0,501$ при $p<0,001$) и отрицательно с ОАА ($r=-0,460$ при $p<0,002$) (рис. 2). Не выявлено связи ЦП ни с одним из определенных в исследовании цитокинов. Для ТФ не выявлено сопряженности ни с оксидантной, ни с антиоксидантной активностью, также его уровень изменялся независимо от ЦП ($r=-0,055$ при $p<0,46$). Негативный реактант ОФВ — ТФ, отвечает за перенос железа из мест его поглощения или деградации гема в места хранения и утилизации, функционально тесно связан с ЦП. Трансферрин обладает опосредованной антиокислительной активностью, связывая окисленное ЦП железо. Этот механизм имеет важное биологическое значение: с его помощью предупреждается генерация продуктов окисления, таких как супероксиды и гидропероксиды и нейтрализу-

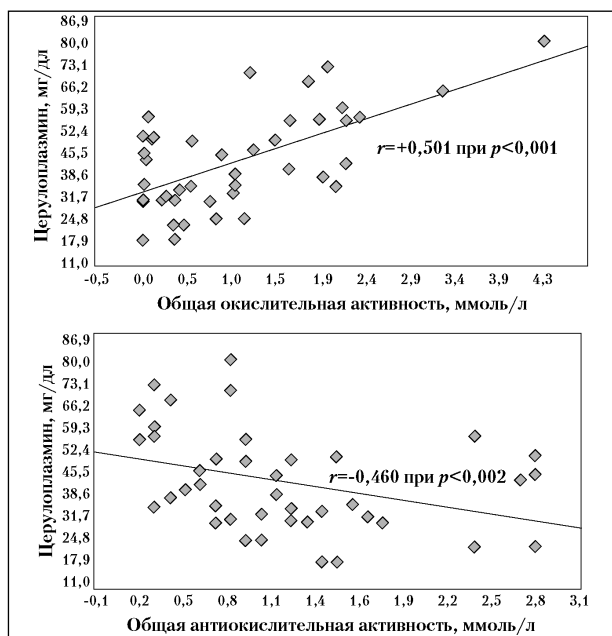


Рис. 2. Корреляция уровней окислительной и антиокислительной активности с церулоплазмином в остром периоде ТЧМТ.

ется высокоактивный ион Fe^{2+} [15, 17]. Сывороточный ТФ является также стимулятором клеточной пролиферации и ростовым фактором эритропоэтических клеток [14]. Нами установлена сопряженность ТФ с IL-5 ($r=+0,427$ при $p<0,050$); ТФ с IL-10 ($r=+0,477$ при $p<0,02$), которая отражает связь трансферрина с иммунологическими реакциями, опосредуемую возможно через его взаимодействие со своим рецептором на клетках иммунной системы (CD71).

Лактоферрин, эндогенный антимикробный пептид, относящийся к семейству трансферринов, участвует в обмене железа, иммунорегуляторных реакциях, процессах детоксикации, а также обладает антиоксидантным и мембранопротекторным действием [16–18]. Нами выявлено значимое повышение ЛФ в остром периоде ТЧМТ с 1-х по 21-е сутки, при этом определялось два пика его повышения на 1-е и 10-е сутки ($p<0,001$). Нами не установлено его связи с маркерами оксидативных реакций и металлотранспортными белками. Выявлена связь ЛФ с уровнем МК ($r=+0,522$ при $p<0,001$), что вероятно отражает индукцию его синтеза и/или высвобождения при гипоксии. Повышение ЛФ было опосредовано одним из основных модуляторов воспалительного ответа IL-8 ($r=+0,476$ при $p<0,02$) (рис. 3). Интерлейкин 8 является фактором активации нейтрофилов, вызывая их хемотаксис в очаг воспаления. Установлено, что при воспалительных реакциях ЛФ высвобождается из вторичных

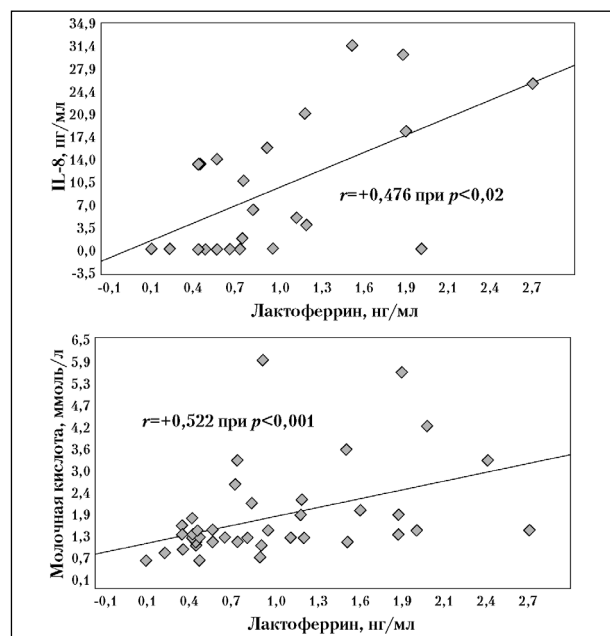


Рис. 3. Взаимосвязи уровней лактоферрина с IL-8 и молочной кислотой в остром периоде ТЧМТ.

гранул нейтрофильных лейкоцитов [19]. Первый пик повышения ЛФ при ТЧМТ — ответ на саму травму, второй — вероятно, связан с развитием вторичных гнойно-септических осложнений, пик которых приходится на вторую неделю заболевания.

Заключение

Таким образом, окислительный стресс сопровождает течение острого периода ТЧМТ и является значимым фактором в формировании нарушений гомеостаза и синдрома эндогенной интоксикации. Процессы оксидации и антиоксидации сопряжены с воспалением и цитокин-опосредуемыми иммунологическими реакциями. В последние годы большое число научных исследований посвящено применению антиоксидантов при ишемических повреждениях головного мозга, а число клинических и экспериментальных исследований о применении антиоксидантов в комплексной терапии ТЧМТ ограничено [20–22]. Доказанная активация процессов оксидации и истощение эндогенных антиоксидантов указывает на целесообразность применения и оценки лекарственных препаратов с различными антиоксидантными свойствами в комплексной терапии ТЧМТ. В оценке эффективности антиоксидантной терапии, по нашему мнению, наиболее целесообразно использование показателей общей окислительной и антиокислительной активности.

Литература

1. Deng Y., Thompson B. M., Gao X., Hall E. D. Temporal relationship of peroxynitrite-induced oxidative damage, calpain-mediated cytoskeletal degradation and neurodegeneration after traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2007; 205 (1): 154–165.
2. Williams A. J., Wei H. H., Dave J. R., Tortella F. C. Acute and delayed neuroinflammatory response following experimental penetrating ballistic brain injury in the rat. *J. Neuroinflammation* 2007; 4: 17.
3. Folkersma H., Brevé J. J., Tilders F. J. et al. Cerebral microdialysis of interleukin (IL)-1beta and IL-6: extraction efficiency and production

in the acute phase after severe traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir. (Wien)* 2008; 150 (12): 1277–1284.

4. Droge W. Free radicals in the physiological control of function. *Physiol. Rev.* 2002; 82 (1): 94–95.
5. Ilzecka J. The protective role of ceruloplasmin against the activity of free radicals in brain ischaemia. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska Med.* 1996; 51: 97–101.
6. Nayak C. D., Nayak D. M., Raja A., Rao A. Erythrocyte indicators of oxidative changes in patients with graded traumatic head injury. *Neurol. India* 2008; 56 (1): 31–35.

7. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
8. Картавенко В. И., Толиков П. П., Давыдов Б. В., Андреев А. А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Патол. физиол. эксперим. терапия 2004; 1: 8–10.
9. Унжаков В. В., Сухотин С. К. Влияние различных методов седации у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой на перекисное окисление липидов. Общая реаниматология 2008; IV (5): 10–13.
10. Капитонов В. М., Остапенко Д. А., Немцова Е. Р. Применение лактоферрина при лечении больных с тяжелой сочетанной травмой. Общая реаниматология 2009; V (5): 10–15.
11. Родман Г. В., Шалаева Т. И., Добрецов Г. Е. и соавт. Сывороточный альбумин при синдроме системной воспалительной реакции. Анестезиология и реаниматология 2006; 2: 62–64.
12. Sengupta S., Wehbe C., Majors A. K. et al. Relative roles of albumin and ceruloplasmin in the formation of homocystine, homocysteine-cysteine-mixed disulfide, and cystine in circulation. J. Biol. Chem. 2001; 276 (50): 46896–46904.
13. Weinhold B., Bader A., Poli V., Ruther U. Interleukin-6 is necessary, but not sufficient, for induction of the human C-reactive protein gene in vivo. Biochem. J. 1997; 325 (3): 617–621.
14. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука; 2001.
15. Шевченко О. П., Орлова О. В., Шевченко Ф. О. Церулоплазмин. М.: Реафарм; 2005.
16. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Глуценко А. В. и соавт. Роль сывороточного железа в активации процессов липопероксидации при критических состояниях. Общая реаниматология 2006; II (3): 18–22.
17. Monteiro H. P., Winterbourn C. C. The superoxide-dependent transfer of iron from ferritin to transferrin and lactoferrin. Biochem. J. 1988; 256 (3): 923–928.
18. Britigan B. E., Serddy J. S., Hayek M. B. et al. Uptake of lactoferrin by mononuclear phagocytes inhibits ability to form hydroxyl radical and protects them from membrane autoperoxidation. J. Immunol. 1991; 147 (12): 4271–4277.
19. Галкина Е. В., Назаров П. Г., Полевщиков А. В. Влияние белков острой фазы воспаления и IL-8 на процессы трансэндотелиальной миграции нейтрофилов. Мед. иммунол. 1999; 1 (3–4): 11–12.
20. Lloyd E., Somera-Molina K., Van Eldik L. J. et al. Suppression of acute proinflammatory cytokine and chemokine upregulation by post-injury administration of a novel small molecule improves long-term neurologic outcome in a mouse model of traumatic brain injury. J. Neuroinflammation 2008; 5: 28.
21. Ozdemir D., Uysal N., Gonenc S. et al. Effect of melatonin on brain oxidative damage induced by traumatic brain injury in immature rats. Physiol. Res. 2005; 54 (6): 631–637.
22. Turner R. J., Dasilva K. W., O'Connor C. et al. Magnesium gluconate offers no more protection than magnesium sulphate following diffuse traumatic brain injury in rats. J. Am. Coll. Nutr. 2004; 23 (5): 541S–544S.

Поступила 10.08.09

5–6 февраля 2010 г.
15th International Symposium
on Infections in the Critically Ill Patient
Барселона, Испания www.infections-online.com

8–11 февраля 2010 г.
ASPEN Nutrition week
Лас-Вегас, США

4–5 марта 2010 г.
II Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы респираторной медицины»
Москва, Россия www.infomedfarmdialog.ru

9–12 марта 2010 г.
30th International Symposium on Intensive Care and
Emergency Medicine
Брюссель, Бельгия www.intensive.org

17–18 марта 2010 г.
XXIII Международный конгресс
«Парентеральное и энтеральное питание»
Москва, Россия
E-mail: porovanutr@mail.ru
Тел.: (495) 924-37-46, (495) 928-46-65

8–9 апреля 2010 г.
11th Annual NATA Symposium
Transfusion Medicine and Alternatives
Барселона, Испания www.nataonline.com

12–16 апреля 2010 г.
XVII Российский национальный конгресс
«Человек и лекарство»
Москва, Россия www.medlife.ru

27–28 апреля 2010 г.
Мастер-класс по нейроанестезиологии
и нейрореаниматологии
Санкт-Петербург, Россия www.anesth.ru

19–21 мая 2010 г.
Obstetric Anaesthesia 2010
Newcastle, USA www.oaameetings.info

26–28 мая 2010 г.
XII Международный конгресс МАКМАХ
по антимикробной терапии
Москва, Россия www.antibiotic.ru

27–28 мая 2010 г.
VII Международная конференция
«Актуальные аспекты экстракорпорального очищения
крови в интенсивной терапии»
Москва, Россия www.bakulev.ru

Май 2010 г.
VII Всероссийская научно-методическая конференция
«Стандарты и индивидуальные подходы
в анестезиологии, реаниматологии,
трансфузиологии и интенсивной терапии»
Геленджик, Россия www.kubanesth.narod.ru

2–4 июня 2010 г.
II Международный Балтийский форум: «Актуальные
проблемы анестезиологии и реаниматологии»
Калининград, Светлогорск www.anesth.ru

12–15 июня 2010 г.
Euroanaesthesia 2010
Хельсинки, Финляндия www.euroanesthesia.org