

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-092:612.127.2]-07

Н.Н. Епифанцева<sup>1,2</sup>, Т.И. Борщикова<sup>1</sup>, Ю.А. Чурляев<sup>1,2</sup>, П.Г. Ситников<sup>1</sup>, Н.В. Никифорова<sup>1</sup>, А.В. Екимовских<sup>1,2</sup>, Л.Г. Херингсон<sup>1</sup>**ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ В ОТДЕЛЕНИИ НЕЙРОРЕАНИМАЦИИ**<sup>1</sup>НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН (филиал), <sup>2</sup>ГБОУ ДПО Новокузнецкий институт усовершенствования врачей Минздрава РФ, 654005, Новокузнецк

*В статье представлена сравнительная оценка сыровоточной общей окислительной и общей антиоксидантной активности у реанимационных больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, ишемическим и геморрагическим инсультами. В связи с неоднородностью исследуемых групп по ряду демографических и клинических показателей предложен новый расчетный показатель – нормализованный коэффициент окислации, позволивший провести сравнительную оценку выраженности оксидативно-антиокислительного дисбаланса в этих группах. Показаны особенности оксидативных нарушений в исследуемых группах в остром периоде заболеваний.*

**Ключевые слова:** инсульт, черепно-мозговая травма, оксидативный стресс

*N.N. Epifantseva, T.I. Borschikova, Yu.A. Tchurliyayev, P.G. Sitnikov, N.V. Nikiforova, A.V. Ekimovskikh, L.G. Kheringson*

**THE INTEGRAL EVALUATION OF OXIDATIVE ANTI-OXIDATIVE STATUS IN PATIENTS OF NEURO-REANIMATION DEPARTMENT**

The V.A. Negovskiy research institute of general critical care medicine, Moscow, Russia; The Novokuznetsk institute of post-graduate education of physicians of Minzdrav of Russia, 654005 Novokuznetsk, Russia

*The article presents comparative evaluation of serum total oxidizing and total anti-oxidizing activity in reanimation patients with severe cranio-cerebral injury and ischemic and hemorrhagic strokes. Due to irregularity of experimental groups in a number of demographic and clinical indicators the new estimated indicator was proposed. The normalized coefficient of oxidation made it possible to apply comparative evaluation of expression of oxidative anti-oxidative imbalance in these groups. The characteristics are presented concerning the oxidative derangements in the studied groups during acute period of disease.*

**Key words:** stroke, cranio-cerebral injury, oxidative stress

В последние несколько десятилетий произошло изменение взглядов на механизмы вторичного повреждения мозга при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) и инсультах. Схожесть постагрессивных реакций у больных с ТЧМТ, геморрагическим (ГИ) и ишемическим (ИИ) инсультами позволяет рассматривать их как популяцию нейрореанимационных больных со стереотипными неспецифическими процессами. В патогенезе тяжелых травматических, ишемических и геморрагических повреждений головного мозга часто выявляют нарушение баланса между скоростью образования и скоростью инактивации активных форм кислорода (АФК), что называют термином «окислительный стресс» [1, 2]. Активные формы кислорода представлены химическими соединениями двух основных групп: свободные радикалы (супероксиданиона [ $\bullet\text{O}_2^-$ ], гидроксил-иона [ $\text{OH}\bullet$ ], оксида азота [ $\text{NO}\bullet$ ]) и нерадикальные производные кислорода (перекиси водорода [ $\text{H}_2\text{O}_2$ ], пероксинитрита [ $\text{ONOO}^-$ ] и др.) [3, 4]. В филогенезе животные сформировали высокоэффективные системы антиоксидантной защиты. Антиоксиданты способны нейтрализовать свободные радикалы, регулировать субстратный состав окислительных реакций, взаимодействовать с вторичными продуктами обрывать, цепные реакции перекисидации, защищая биологические мишени от окислительного разрушения [1, 4].

Существующие на рынке коммерческие тест-системы для определения общей оксидантной (окислительной)

активности (ОАА) в биологических средах фактически выявляют общее количество гидроперекисей ферментативными фотометрическими методами. Методы определения общей антиокислительной активности (ОАА) характеризуются значительной вариабельностью [1]. В связи со сложностью системы физиологической антиоксидации целесообразной представляется оценка ОАА как показателя, характеризующего потенциальную возможность антиоксидантного действия всех компонентов биологического образца. Такие характеристики имеют фотометрические ферментные тест-системы, основанные на определении суммарного количества инактивированных перекисей. Существует необходимость в способе интегральной оценки окислительно-восстановительного статуса пациентов различающихся групп. Представляется целесообразным провести оценку интегрального показателя, способного отразить состояние оксидантно-антиоксидантной системы в целом при тяжелых травматических, ишемических и геморрагических повреждениях головного мозга.

**Материалы и методы.** Обследовано 56 больных в остром периоде (с 1 по 21 сут) ТЧМТ, ИИ и ГИ, получавших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии МЛПУ Городская клиническая больница № 1 и Городская клиническая больница № 29 г. Новокузнецка. В соответствии с заболеваниями больные распределены на группы: 1-я – 22 пациента с изолированной ТЧМТ (муж./жен. 18/4, средний возраст [ $\bar{X} \pm m$ ] 41,0  $\pm$  3,2 лет); 2-я – 17 больных с ИИ (муж./жен. – 8/9, средний возраст 56,0  $\pm$  3,7 лет); 3-я – 17 человек с ГИ (муж./жен. 12/7, средний возраст 56,5  $\pm$  3,2 лет). Диагноз устанавливали на основании клинико-неврологического, инструментального и лабораторного обследования. Клиническими

Для корреспонденции:

Епифанцева Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Адрес: 654005, Новокузнецк, ул. Бардина, 28/6

E-mail: epifantsev60@mail.ru

характеристиками  $[\bar{X} \pm m]$  трех исследуемых групп были степень нарушения сознания по шкале комы Глазго –  $7,6 \pm 0,8$ ,  $9,2 \pm 0,7$ ,  $8,7 \pm 0,7$  балла, тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II –  $19,3 \pm 0,4$ ,  $14,8 \pm 0,9$ ,  $15,3 \pm 1,3$  балла при поступлении, летальность (абс./%)  $8/36,4$ ,  $10/58,8$ ,  $9/52,9$  соответственно. У 10 (45,5%) больных 1-й группы травма была закрытой, у 12 (54,5%) – открытой; ушибы головного мозга тяжелой степени отмечались у 9 (40,9%), диффузные аксональные повреждения – у 1 (4,5%), внутримозговые гематомы на фоне ушиба головного мозга – у 12 (54,6%) пострадавших. Оперативные вмешательства проводились 15 (68,2%) больным с ТЧМТ (декомпрессивная костнопластическая трепанация черепа, удаление внутримозговых гематом, очагов размоложения мозга, дренирование желудочков мозга).

Основным сосудистым заболеванием у больных 2-й и 3-й групп были атеросклероз и/или артериальная гипертензия. Больные поступали в тяжелом состоянии с нарушениями сознания от сопора до комы и грубой неврологической симптоматики. Выраженность неврологического дефицита по шкале инсульта NIH (National Institutes of Health) была в группе ИИ  $18,9 \pm 6,9$ , ГИ –  $19,6 \pm 7,2$  балла. В этих группах оперативные вмешательства не проводились.

Комплекс лечения у всех больных включал мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем (дыхания, кровообращения, метаболизма), защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, метаболизма, ликворциркуляции, внутримозговой гипертензии. Все больные получали лечебное питание сбалансированными энтеральными смесями.

В связи с неоднородностью исследуемых групп по демографическим и клиническим характеристикам были подобраны разные контрольные группы (КГ). Контрольную группу 1 (КГ1), которую составили 23 здоровых человека (муж./жен. 18/5; средний возраст  $40,3 \pm 16,9$  года), использовали для сравнения с показателями группы ТЧМТ. Контрольную группу 2 (КГ2), представленную 19 относительно здоровыми людьми (муж./жен. 10/9; средний возраст  $58,3 \pm 12,7$  года), использовали для сравнения с показателями групп ИИ и ГИ. Критериями не включения в группы было наличие сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний сердца, выраженной сопутствующей (церебральной и/или экстрацеребральной) патологии, имеющей самостоятельное клиническое значение.

Исходя из задач исследования, в сыворотке венозной крови определяли показатели оксидативного статуса. Взятие крови у больных проводили на 1, 4, 7, 10, 14 и 21-е сут заболеваний во время планового клинико-лабораторного обследования пациентов, в контрольных группах – однократно. Определяли ООА по количеству перекисных соединений в плазме, ОАА – по количеству инактивированных перекисей (ферментативные фотометрические методы, тест-системы «OxyStat» и «Total antioxidative capacity» фирмы «Biomedica», Австрия) в соответствии с инструкцией к наборам. 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. Рассчитывали коэффициент оксидации (КО), как отношение ООА к ОАА ( $КО = ООА/ОАА$ ).

Для интегральной оценки состояния оксидантно-антиоксидантных систем в разнородных группах больных

нами предложен новый показатель – нормализованный коэффициент оксидации (НКО), который рассчитывали как среднее суммированных индивидуальных значений коэффициентов оксидации ( $КО_i$ ) в исследуемых группах к среднему значению КО соответствующей КГ:

$$НКО_{ТЧМТ} = \sum_n \left[ \frac{КО_i(ТЧМТ)}{КО_{\text{сред.}}(КГ1)} \right] \div n_{(ТЧМТ)};$$

$$НКО_{ИИ} = \sum_n \left[ \frac{КО_i(ИИ)}{КО_{\text{сред.}}(КГ2)} \right] \div n_{(ТЧМТ)};$$

$$НКО_{ГИ} = \sum_n \left[ \frac{КО_i(ГИ)}{КО_{\text{сред.}}(КГ2)} \right] \div n_{(ГИ)}.$$

Каждое индивидуальное значение КО в контрольной группе также было нормализовано относительно среднего значения КО, что дало возможность расчета средней величины НКО, стандартного отклонения, ошибки средней величины, медианы и других показателей в контрольных группах для использования в статистических расчетах.

$$НКО_{КГ1} = \sum_n \left[ \frac{КО_i(КГ1)}{КО_{\text{сред.}}(КГ1)} \right] \div n_{(КГ1)};$$

$$НКО_{КГ2} = \sum_n \left[ \frac{КО_i(КГ2)}{КО_{\text{сред.}}(КГ2)} \right] \div n_{(КГ2)},$$

где  $n$  – количество индивидуальных значений КО в соответствующих контрольных группах. Как правило, средние значения НКО в контрольных группах близки к единице. Для КГ1  $\bar{X} \pm m$  было  $0,96 \pm 0,08$ , Me (LQ–UQ) –  $0,79$  ( $0,72$ – $1,41$ ), для КГ2  $\bar{X} \pm m$  –  $1,01 \pm 0,13$ , Me (LQ–UQ) –  $0,61$  ( $0,47$ – $1,65$ ).

Для анализа результатов использовали программу Statistica 7. Достоверность различий оценивали по непараметрическому  $U$ -критерию Вилкоксона–Манна–Уитни; для выявления интенсивности связи между показателями использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

*Результаты и обсуждение.* Анализ показателей, отражающих состояние оксидантно-антиоксидантного статуса в контрольных группах, не выявил значимых различий между ними ни по одному параметру (см. таблицу). В КГ2 несколько бóльшая ООА и меньшая ОАА определялись лишь как тенденция, что согласуется с результатами других авторов. Вероятными причинами выявленных тенденций могли быть возрастные различия в уровне прооксиданта гомоцистеина (с возрастом повышается), уменьшение с возрастом уровня некоторых эндогенных физиологических антиоксидантов и меньшая антиокислительная активность плазмы у женщин [0, 0, 0]. В обеих группах контроля были определены значимые средней степени отрицательные корреляции между общими окислительной и антиокислительной активностями: в КГ1 связь ООА–ОАА:  $r = -0,438$  при  $p = 0,014$ ; в КГ2 – ООА–ОАА:  $r = -0,397$  при  $p = 0,039$ .

Во всех группах больных выявлены изменения показателей на этапах исследования, которые имеют ряд особенностей. Так, при ТЧМТ наблюдали динамическое увеличение ООА плазмы крови по отношению к КГ1 значимое с 7 суток и до конца периода наблюдений с пиком на 7–10 сут заболевания. Одновременно уже с 4 и по 21 сут отмечали противонаправленное по отношению к оксидантам достоверное снижение антиоксидантов, наиболее выраженное на 7–10 сут ТЧМТ и сохранявшееся далее. Динамическое увеличение ООА имело сильную обратную корреляционную связь с ОАА ( $r = -0,865$  при

Показатели оксидативного статуса у нейрореанимационных больных в остром периоде заболеваний,  $\bar{X} \pm m/Mc(LQ-UQ)$

Показатель	Значение показателей в группах на этапах исследования						
	1-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	
КГ1 (n=23)		Тяжелая черепно-мозговая травма (n = 22)					
ООА, ммоль/л	0,22 ± 0,02	0,41 ± 0,12	0,78 ± 0,28	1,57 ± 0,37 <sup>2*</sup>	1,8 ± 0,33 <sup>4*</sup>	1,29 ± 0,27 <sup>4*</sup>	1,11 ± 0,26 <sup>4*</sup>
ОАА, ммоль/л	2,11 ± 0,07	1,69 ± 0,17	1,13 ± 0,3 <sup>4*</sup>	0,70 ± 0,14 <sup>3*</sup>	0,62 ± 0,23 <sup>4*</sup>	0,88 ± 0,31 <sup>4*</sup>	0,97 ± 0,33 <sup>3*</sup>
КО, отн. ед.	0,11 ± 0,01	0,62 ± 0,36	0,94 ± 0,36 <sup>*</sup>	3,87 ± 1,86 <sup>3*</sup>	5,69 ± 1,32 <sup>3*</sup>	2,95 ± 1,41 <sup>4*</sup>	2,89 ± 1,44 <sup>4*</sup>
КГ2 (n = 19)		Ишемический инсульт (n = 17)					
ООА, ммоль/л	0,24 ± 0,03	1,01 ± 0,29 <sup>2*</sup> ▲	0,95 ± 0,30 <sup>*</sup>	2,10 ± 0,50 <sup>3*</sup>	0,95 ± 0,24 <sup>3*</sup> ▲	2,02 ± 0,39 <sup>4*</sup>	2,40 ± 0,63 <sup>3*</sup>
ОАА, ммоль/л	1,93 ± 0,09	1,14 ± 0,14 <sup>4*</sup> ▲	1,36 ± 0,11 <sup>2*</sup>	1,16 ± 0,14 <sup>3*</sup>	1,30 ± 0,20 <sup>3*</sup> ▲	1,46 ± 0,26 <sup>2*</sup>	1,79 ± 0,49
КО, отн. ед.	0,13 ± 0,02	1,25 ± 0,47 <sup>2*</sup> ▲	0,80 ± 0,29 <sup>2*</sup>	1,25 ± 0,14 <sup>3*</sup>	1,16 ± 0,56 <sup>4*</sup> ▲	1,74 ± 0,74 <sup>4*</sup>	1,27 ± 0,50 <sup>2*</sup>
КГ2 (= 19)		Геморрагический инсульт (n = 17)					
ООА, ммоль/л	0,24 ± 0,03	0,75 ± 0,15 <sup>4*</sup>	1,10 ± 0,40 <sup>4*</sup>	1,02 ± 0,30 <sup>3*</sup> #	1,56 ± 0,30	1,32 ± 0,24 <sup>4*</sup>	0,81 ± 0,21 <sup>2*</sup> #
ОАА, ммоль/л	1,93 ± 0,09	1,24 ± 0,13 <sup>4*</sup> ▲	1,17 ± 0,24 <sup>3*</sup>	1,43 ± 0,22 <sup>3*</sup> ▲	1,38 ± 0,19 <sup>▲</sup>	1,08 ± 0,27 <sup>3*</sup>	1,18 ± 0,13 <sup>3*</sup>
КО, отн. ед.	0,13 ± 0,02	0,62 ± 0,18 <sup>3*</sup>	0,97 ± 0,45 <sup>3*</sup>	1,15 ± 0,41 <sup>4*</sup>	1,30 ± 0,39 <sup>3▲</sup>	1,75 ± 0,56 <sup>4*</sup>	0,80 ± 0,35 <sup>3*</sup>

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; <sup>2\*</sup> –  $p < 0,02$ ; <sup>3\*</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>4\*</sup> –  $p < 0,001$  – достоверность различий групп больных в сравнении с соответствующей КГ; ▲ –  $p < 0,05$  – достоверность различий между группами ИИ и ТЧМТ; ▲ –  $p < 0,05$ ; <sup>3▲</sup> –  $p < 0,01$  – достоверность различий между группами ГИ и ТЧМТ; # –  $p < 0,05$  – достоверность различий между группами ГИ и ИИ.

$p < 0,0001$ ). Коэффициент оксидации превышал нормальные значения с 4 по 21 сут более чем в 40 раз, отражая выраженное увеличение общего количества перекисей на фоне потребления и истощения систем физиологической депероксидации. В сравнении с 1 сутками исследования превышение оксидантов по отношению к антиоксидантам в группе ТЧМТ было достоверным с 7 по 21 сут (в 2,7– 4,4 раза при  $p < 0,05$ ). Окислительно-восстановительный дисбаланс и его связь с системной воспалительной реакцией, характерной для ТЧМТ, подробно описаны нами ранее [6].

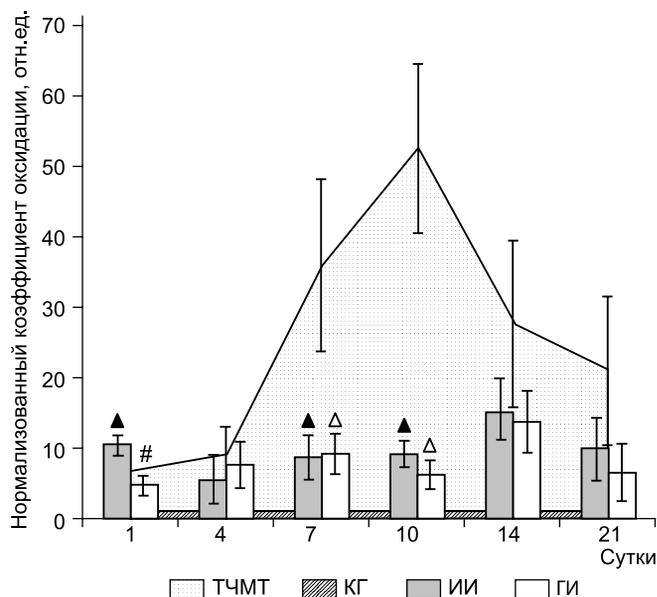
Динамика изученных показателей при инсультах имела как общие черты, так и ряд отличий. При инсультах уже с 1 сут показатели ООА и КО были выше, а ОАА – ниже, чем в соответствующей контрольной группе. Повышение оксидативной активности было в целом более интенсивным при ИИ в сравнении с ГИ, достоверными различия между группами становились на 7 и 21 сутки. На 4 сутки при инсультах показатели значительно не отличались от таковых в 1 сутки. При ИИ наблюдались два пика оксидативной активности на 7 и на 14–21-е сутки. При этом недостаточность антиоксидантной системы сохранялась до 14 суток. Наибольший дисбаланс ООА/ОАА по значениям КО наблюдался на 14 сутки. При ГИ выраженность оксидативного дисбаланса нарастала медленнее, но максимальные значения КО к 14-м суткам приближались к таковому группы 2. В то же время максимальные значения ООА регистрировались на 10-е сутки, а минимальные значения ОАА на 14 сутки.

Как ни парадоксально, при инсультах теряются определяемые в контрольных группах и особенно выраженные в

группе ТЧМТ связи между общими окислительной и антиокислительной активностями. Так, в группах 2 и 3 связи между этими показателями были слабыми и незначимыми ( $r = -0,163$  при  $p = 0,343$  и  $r = -0,089$  при  $p = 0,636$  соответственно). В другом исследовании в группе больных с ИИ также выявлено повышение в 2,3 раза общего количества гидроперекисей, отсутствие снижения общей антиокислительной активности и отсутствие корреляции между этими показателями в сыворотке крови, взятой в течение 48 ч от начала заболевания [9]. По-видимому, процессы генерации/инактивации АФК у больных с инсультами имеют выраженную разобщенность, а точные механизмы этого еще предстоит установить в специальных исследованиях.

Сравнение показателей 1 группы с группами 2 и 3 выявило ряд тенденций. Так, в 1 сутки при ИИ показатели ООА и КО были значимо выше, а дефицит ОАА – ниже, чем при ТЧМТ. В дальнейшем при ИИ средние показатели ООА на 7, 14 и 21-е сут незначимо превышали таковые первой группы. Однако к 10 суткам этот показатель в группе ТЧМТ практически двукратно превышал значения в группе ИИ. Одновременно наблюдались существенные различия в уровне ОАА, который был существенно ниже при ТЧМТ, как по сравнению с ИИ (на 10 сут), так и с ГИ (на 7, 10 сутки). За счет большего дефицита антиокислителей при ТЧМТ в сравнении с группами 2 и 3 регистрировались более высокие значения КО с 7 сут и далее, причем на 10 сут различия были достоверными.

Учитывая некоторые различия показателей контрольных групп, демографические и клинические различия в группах больных, нами был введен нормализованный



Динамика НКО в группах больных с тяжелой черепно-мозговой травмой, ишемическим и геморрагическим инсультами в остром периоде заболеваний.

Достоверность различий НКО с контрольными значениями (1,00 ± 0,08) для группы ТЧМТ наблюдалась с 4 по 21 сутки; для группы ИИ – с 1 по 21 сутки; для группы ГИ – с 1 по 14 сутки (при  $p < 0,05$ ); ▲ – достоверность различий для групп ИИ и ТЧМТ (при  $p < 0,05$ ); Δ – достоверность различий для групп ГИ и ТЧМТ (при  $p < 0,05$ ); # – достоверность различий для групп с геморрагическим и ишемическим инсультами (при  $p < 0,05$ ).

коэффициент оксидации, который позволил провести сравнительную оценку выраженности оксидативного дисбаланса в различающихся группах (см. рисунок). На рисунке, отражающем динамику НКО видно, что ишемия головного мозга вызывает более быстрое и выраженное нарушение соотношения ООА/ОАА в сравнении с геморрагическим и травматическим повреждением. Так, у больных ишемическим инсультом НКО составлял в 1 сут  $10,58 \pm 1,61$ , при геморрагическом инсульте –  $4,83 \pm 1,41$  ( $p < 0,01$  к группе 2), а при ТЧМТ –  $5,8 \pm 1,75$  ( $p < 0,01$  к группе 2). В дальнейшем НКО выравнивался в группах с инсультами и становился максимальным на 14 сут, составляя в группе 2  $15,14 \pm 6,56$  ( $p > 0,05$  к НКО в 1 сут); в группе 2 –  $13,7 \pm 4,35$  ( $p < 0,05$  к НКО в 1 сутки). В группе больных ТЧМТ резкий рост выраженности дисбаланса ООА/ОАА наблюдался после 4 сут, достигая максимума на 10 сут (превышение контрольных значений более чем в 50 раз) и далее постепенно уменьшался, сохраняясь выше контрольных значений по 21 сутки. При ТЧМТ в 1, 4, 7, 10, 14, 21-е сутки уровень НКО ( $\bar{X} \pm m$ ) был  $5,8 \pm 3,5$ ,  $8,2 \pm 3,9$ ,  $35,2 \pm 12,3$ ,  $51,7 \pm 12,0$ ,  $26,8 \pm 11,9$ ,  $19,9 \pm 10,8$  соответственно.

В литературе нам не встретилось сравнительных исследований с определением суммарного количества оксидантов и антиоксидантов и нормализованного относительно контрольных значений их соотношения при ТЧМТ и инсультах. Однако наши исследования согласуются с данными других авторов о наличии выявленных другими методами оксидативных нарушений при этих заболеваниях. Повышение окислительной активности и недостаточность систем антиоксидантного контроля показана в ряде исследований у больных с ТЧМТ и инсультами [1, 9, 11]. Выявленный нами окислительный

стресс у больных с ТЧМТ с глубокой недостаточностью антиоксидантов характерен и для системных воспалительных реакций, развивающихся при сепсисе, остром панкреатите, обширных ожогах, тяжелых травмах, обширных операциях, иммунных расстройствах [1, 9, 11, 13]. В сопоставимой с нашей по демографическим показателям группе ИИ было показано повышение перекисей липидов в 1,7 раза в первые 2 суток заболевания. Одновременно было выявлено значимое повышение у больных уровней гомоцистеина ( $31,86 \pm 7,99$  при  $12,59 \pm 2,87$  мкмоль/л в КГ), окиси азота ( $10,3 \pm 1,84$  при  $19,89 \pm 1,98$  мкмоль/л в КГ) и снижение аскорбиновой кислоты ( $15,55 \pm 3,14$  при  $10,42 \pm 3,51$  мг/л в КГ) [0]. Повышение уровня гомоцистеина до  $16,0 \pm 0,97$  мкмоль/л (при  $8,2 \pm 0,6$  мкмоль/л в КГ) было установлено в группе больных с тяжелым течением ИИ (средний возраст в группе  $45,1 \pm 1,0$  года) на 1–10 сут от момента его развития [13]. В последние годы убедительно показана связь увеличенных уровней гомоцистеина с повышением активных форм кислорода, снижением физиологических антиоксидантов, а также его этиологическая роль в атеро- и тромбогенезе [6]. Мы предполагаем, что больший уровень гомоцистеина при ИИ может быть одним из существенных факторов значимого превышения НКО в 1 сут в группе ИИ в сравнении с группами ГИ и ТЧМТ. Более низкие значения общей антиоксидантной активности в 1 сут в группах больных с инсультами по отношению к группе с ТЧМТ, вероятно связаны с возрастными и гендерными различиями.

Практически во всех исследованиях повышение оксидативной активности при острых воспалительных реакциях различной этиологии трактуется как негативные. Нами установлена «парадоксальная» закономерность у нейрореанимационных больных – большая оксидативная и меньшая антиоксидантная активность коррелировали с благоприятным исходом заболеваний, что согласуется с представлением о повышенной продукции активных форм кислорода нейтрофилами, как важной части биологической реакции защиты организма от экзогенных инфекционных и эндогенных (патологические молекулы) патогенов [11]. Коэффициенты корреляции ООА-исход в 1-ю неделю заболевания при ТЧМТ, ИИ и ГИ были соответственно:  $r = -0,563$  ( $p = 0,001$ );  $r = -0,500$  ( $p = 0,029$ );  $r = -0,425$  ( $p = 0,034$ ) при ранжировании больных: 1 – выжил, 2 – умер. В группе больных с ТЧМТ была установлена положительная значимая связь ОАА-исход:  $r = 0,487$  ( $p = 0,006$ ); при инсультах связь этих показателей также была положительной, но незначимой. Полученные результаты подтверждают необходимость применения антиоксидантов в остром периоде тяжелых мозговых повреждений.

Таким образом, предложенный нами нормализованный коэффициент оксидации позволяет провести сравнительную оценку выраженности оксидативно-антиоксидантного дисбаланса в неоднородных группах при проведении научных исследований. Также НКО может использоваться в клинической практике в качестве интегрального показателя окислительной эндотоксемии при различных заболеваниях и для оценки эффективности индивидуальной антиоксидантной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ельский В.Н., Зяблицев С.В., Якубенко Е.Д., Кишеня М.С., Пицулина С.В., Ельский А.В. Перекисное окисление липидов при черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). Общая реаниматология. 2009; 4: 24–30.

2. Cherubini A., Polidori M.C., Bregnocchi M., Pezzuto S., Cecchetti R., Ingegn T. et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000; 31 (10): 2295–300.
3. Droge W. Free radicals in the physiological control of function. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 94–5.
4. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84.
5. Беляков Н.А., Семеско С.Г. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение. *Эфферентная терапия*. 2005; 11 (1): 5–21.
6. Шевченко О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза. *Клинич. лаб. диагностика*. 2004; 10: 25–31.
7. Augustyniak A, Skrzydlewska E. Antioxidative abilities during aging. *Postepy Hig Med Dosw.* 2004; 30 (58): 194–201.
8. Епифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А., Раткин И.К., Никифорова Н.В., Клочкова-Абельянц С.А. и др. Состояние оксидантно-антиоксидантного равновесия при тяжелой черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2010; VI (1): 22–7.
9. Altamura C., Squitti R., Pasqualetti P., Gaudino C., Palazzo P., Tibuzzi F. et al. Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1282–8.
10. Картавенко В.И., Голиков П.П., Давыдов Б.В., Андреев А.А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2004; 1: 8–10.
11. Ayer R.E., Zhang J.H. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir. Suppl.* 2008; 104: 33–41.
12. Титов В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 7: 3–11.
13. 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): 31–5.
14. El Kossi M.M., Zakhary M.M. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. *Stroke*. 2000; 8: 1889–92.
15. Устьянцева И.М., Агаджанян В.В., Хохлова О.И., Писарева И.А., Визило Т.Л. Метаболические и реологические нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Общая реаниматология*. 2007; III (5–6): 129–33.
- (experimental investigation). *General reanimatology*. 2009; 4: 24–30 (in Russian).
2. Cherubini A., Polidori M.C., Bregnocchi M., Pezzuto S., Cecchetti R., Ingegn T. et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000; 31 (10): 2295–300.
3. Droge W. Free radicals in the physiological control of function. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 94–5.
4. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84.
5. Belyakov N.A., Semesko S.G. Antioxidant activity in biological fluids people: methodology and clinical significance. *Efferent therapy*. 2005; 11 (1): 5–21 (in Russian).
6. Shevchenko O.P. Homocystine as a new factor of risk of atherosclerosis and thrombosis (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; 10: 25–31 (in Russian).
7. Augustyniak A, Skrzydlewska E. Antioxidative abilities during aging. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2004; 30 (58): 194–201.
8. Epifanceva N.N., Borshchikova T.I., Churljaev Ju.A., Ratkin I.K., Nikiforova N.V., Klochkova-Abelyants S.A. et al. Oxidant-antioxidant balance in severe brain injury. *General reanimatology*. 2010; VI (1): 22–7 (in Russian).
9. Altamura C., Squitti R., Pasqualetti P., Gaudino C., Palazzo P., Tibuzzi F. et al. Ceruloplasmin/Transferrin system is related to clinical status in acute stroke. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1282–8.
10. Kartavenko V.I., Golikov P.P., Davydov B.V., Andreev A.A. Status of lipid peroxidation and antioxidant system in suffer from heavy combined injury. *Patol. physiology and experimental therapy*. 2004; 1: 8–10 (in Russian).
11. Ayer R.E., Zhang J.H. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir. Suppl.* 2008; 104: 33–41.
12. Titov V.N. C-reactive protein: heterogeneity and functionally connection with oxidative stress as the marker of inflammation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; 7: 3–11 (in Russian).
13. 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): 31–5.
14. El Kossi M.M., Zakhary M.M. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke. *Stroke*. 2000; 8: 1889–92.
15. Ustyantseva I.M., Agadzanyan V.V., Khokhlova O.I., Pisareva I.A., Vizilo T.L. Metabolic and rheology's changes in acute period of ischemic stroke. *General reanimatology*. 2007; III (5–6): 129–33 (in Russian).

## REFERENCES

1. Elskij V.N., Zyablicev S.V., Jakubenko E.D., Kishenya M.S., Pishchulina S.V., Elskij A.V. Lipid peroxidation in severe traumatic injury

Поступила 23.04.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.45.03:616.15-074].015.4

Ю.А. Ботвич, И.А. Ольховский, И.И. Барон, А.П. Пузырь, А.В. Барон, В.С. Бондарь

## ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАНОАЛМАЗОВ ДЕТОНАЦИОННОГО СИНТЕЗА НА БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

ФГБУ Красноярский филиал Гематологического научного центра Минздравсоцразвития России

Установлено, что модифицированные наноалмазы детонационного синтеза (МНА) способны связывать белки сыворотки крови человека. Установлена относительная избирательность эффекта МНА в отношении  $\beta_2$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракций сыворотки. Получены свидетельства концентрационной зависимости эффекта МНА по отношению к белкам сыворотки. Результаты работы позволяют рассматривать МНА в качестве потенциального сорбента в технологиях гемодиализа, плазмафереза, выделения белков крови и основы для создания новых систем лабораторной диагностики.

Ключевые слова: белки, сыворотка крови, модифицированные наноалмазы