

о превалировании в популяции избыточной массы тела, которая обуславливает высокие показатели распространенности артериальной гипертензии и нарушений липидного спектра. В то же время избыточная масса тела и ожирение – это контролируемые факторы риска, для борьбы с которыми необходимы проведение разъяснительной работы для населения, пропаганда принципов сбалансированного питания и повышения двигательной активности.

Литература

1. Елисеева Н.А. Результаты первичной и вторичной профилактики АГ у женщин на одном из промышленных предприятий Москвы // Кардиология. – 1982. – №3. – С. 69–72.
2. Иванов К.И. Эпидемиология ИБС, факторов риска и смертность среди мужского населения Якутска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 23 с.
3. Калинина А.М., Чазова Л.В. Профилактика ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1992. – Т. 32, № 9–10. – С. 80–86.
4. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Жданов В.С. и др. Ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, фак-

торы риска и питание в популяциях мужчин с разной степенью неблагополучия эпидемиологической ситуации // Кардиология. – 1996. – №11. – С. 54–58.

5. Тожиев М.С., Шестов Д.Б., Хонтияр В.П., Терехов А.А. Смертность, факторы, влияющие на ее уровень, и оценка их значимости при многолетних наблюдениях на предприятиях сравнения и активного вмешательства // Кардиология. – 1999. – № 12. – С.35–39.

6. Халтаев Н.Г., Жуковский Г.С., Халтаева Е.Д. и др. Возрастная динамика распространенности ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и средних уровней факторов риска у мужчин в возрасте 20–69 лет в связи с характером питания // Тер. арх. – 1985. – № 1. – С.17–21.

7. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. – Л.: Медицина, 1980. – С. 97–114.

8. Bloch K.V., Klein C.H. Arterial hypertension and obesity in Ilha do Governador – Rio de Janeiro // Arg. Bras. Cardiology. – 1994. – Vol. 62, № 1. – P. 17–22.

9. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // Circulation. – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.



УДК 616-001.18+577.125.33

Перекисное окисление липидов у больных с холодовой травмой разной степени тяжести

В.М. Николаев, С.Н. Алексеев, Р.З. Алексеев

Проведено исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) организма у больных с холодовой травмой различной степени тяжести. Показано, что отморожения конечностей 1–2-й, 2–4-й степени вызывают активацию свободнорадикальных процессов, при этом соотношение концентрации МДА и ДК в крови больных зависит от степени тяжести криотравмы. Изменения показателей, характеризующих состояние АОЗ и воспалительно-деструктивных процессов, свидетельствуют об активации кататоксического пути адаптации в организме человека при криотравме.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, холодовая травма, кататоксические и синтоксические программы адаптации.

Lipid peroxidation (LPO) and antioxydative protection had been studied in patients with frost-bitten trauma. The results demonstrated that the LPO activity was increased in patients and the ratio of both malonic dialdehyd anddienic conjugates depends on severity of frost-bitten trauma. The changes of antioxydative protection and increase of blood enzymes activity give evidence of catatoxic protection of adaptation occuring in patients with frost-bitten trauma.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, frost-bitten trauma, catatoxic and syntatoxic programs of adaptation.

НИКОЛАЕВ Вячеслав Михайлович – м.н.с. ЯНЦ РАМН и Правительства РС(Я); АЛЕКСЕЕВ Семён Николаевич – н.с. ЯНЦ РАМН и Правительства РС(Я); АЛЕКСЕЕВ Рево Захарович – д.м.н., рук. отдела ЯНЦ РАМН и Правительства РС(Я).

Введение

Холодовая травма носит ярко выраженный сезонный характер и вплоть до настоящего времени является одним из наиболее распространенных видов термической травмы. Удельный вес криотравм среди всех хирургических заболеваний достигает 10% [5, 10]. Эти данные приводятся для центральной России, а в Республике Саха (Якутия), где зима продолжается 6 – 7 месяцев в году, а температура может понижаться до -60°C , эти показатели являются более высокими. По данным Якутской городской клинической больницы, пострадавшие от холода составляют в среднем 7,8% от общего количества госпитализированных больных. В декабре–январе их количество достигает 25–30% [1]. Тяжесть поражений, высокая частота осложнений и большой процент инвалидности при отморожениях придают проблеме холодовой травмы медико-социальную и экономическую направленность. Воздействие низких отрицательных температур при сухом морозе поражает преимущественно открытые или периферические участки тела. В большинстве случаев отморожению подвергаются лицо, кисти, стопы, уши, нос и т.д.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении холодовой травмы, окончательно неразрешенными остаются вопросы патогенеза, регулирования адаптивных реакций и лечения больных, что представляется особо важным для регионов Крайнего Севера. При использовании традиционных методов лечения последствий криотравмы глубокими инвалидами становятся 30–60% пострадавших. Этот чрезвычайно высокий уровень инвалидизации является еще одним ярким подтверждением нерешенности проблемы [2, 11].

Имеющиеся в литературе немногочисленные данные свидетельствуют о том, что воздействие низких температур на организм экспериментальных животных сопровождается активацией свободнорадикальных процессов [4]. Показано, что умеренная активация процессов липопероксидации в ответ на действие патологического агента является одним из адаптационных механизмов и направлена на увеличение проницаемости клеточной мембраны, облегчение работы мембранных белков и др. Однако, выходя за определенные пределы, эти сдвиги приобретают самостоятельное патогенетическое значение, которое проявляется денатурацией и инактива-

цией белка, делипидизацией мембран, нарушением деления и роста клетки.

Целью настоящей работы явилась оценка процессов перекисного окисления липидов у больных с криотравмой различной степени тяжести.

Материал и методы

Нами обследовано 20 человек с криотравмой различной степени тяжести, поступивших в ожоговое отделение Республиканской больницы №2. Среди пострадавших было 18 мужчин и 2 женщины. Все пациенты были госпитализированы в клинику спустя 1–5 суток с момента получения холодовой травмы, т.е. в реактивном периоде. В зависимости от степени отморожения больные были разделены на две группы: первая – 6 пациентов с 1–2-й степенью отморожения, вторая – 14 человек со 2–4-й степенью отморожения.

Интенсивность свободнорадикального окисления липидов оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) [7] и дисновых конъюгатов (ДК) [12]. Показатели антиоксидантной защиты организма определяли по суммарному содержанию низкомолекулярных антиоксидантов (НМАО) [8], концентрации аскорбиновой кислоты, активности супероксиддисмутазы (СОД) [12]. Уровень трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), холестерина, триглицеролов, глюкозы и мочевины определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Cobas mira plus фирмы La Roche. Кроме того, всем больным был сделан общий анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы. Для статистической обработки полученных данных использовали t критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным нами данным, скорость свободнорадикальных реакций в организме при холодовой травме зависит от степени отморожения. У пациентов первой группы содержание МДА равнялось $4,132 \pm 0,8437 \text{ нМоль/л}$, что было в 2,1 раза выше контроля ($P < 0,01$), тогда как у пациентов второй группы уровень МДА превышал контрольное значение лишь в 1,4 раза и был равен $2,791 \pm 0,533 \text{ нМоль/л}$ ($P < 0,05$). Концентрация ДК в первой группе соответствовала $1,836 \pm 0,281 \text{ у.е.}$ и была в 1,2 раза

выше контроля, а во второй группе значение этого показателя превышало контрольные значения в 2,9 раза и равнялось $4,590 \pm 0,701$ у.е. ($P < 0,01$).

Активацию ПОЛ в обеих группах больных с холодовой травмой можно объяснить как адаптивную реакцию организма к стрессорному воздействию, так как свободные радикалы являются связующим звеном в развитии срочной и долговременной адаптации. На этапе срочной адаптации в клетке возникает дефицит макроэргов, что ведет к «дыхательному взрыву» и избыточной генерации активных форм кислорода – инициаторов ПОЛ. Таким образом, формирование структурного следа в организме под воздействием стрессирующего фактора, в том числе переохлаждения, сопровождается ускорением свободнорадикальных процессов.

Клиническая картина отморожения в обеих группах больных характеризовалась изменениями в зависимости от тяжести полученной травмы. В первой группе у больных наблюдалось повреждение верхних слоев кожи без некроза или частичный некроз кожи до росткового слоя эпидермиса с образованием пузырей, заполненных прозрачным экссудатом. Во второй группе у больных отмечался некроз кожи на всю глубину или некроз всех тканей с образованием пузырей с геморрагическим содержимым. Развитие воспалительных процессов в организме сопровождается изменением микроциркуляции, увеличением проницаемости кровеносных сосудов, притоком и активацией лейкоцитов в пораженных тканях. Факторами хемотаксиса лейкоцитов являются цитокины, лейкотриены, тромбоксаны, простагландины, субстратом для биосинтеза которых служат полиненасыщенные жирные кислоты с сопряжёнными связями. Поэтому изменение соотношения конечных и начальных продуктов ПОЛ – МДА/ДК в сторону увеличения концентрации в крови ДК у больных второй группы, вероятно, связано с увеличением скорости биосинтеза эйкозаноидов [6, 12].

Накопление продуктов ПОЛ в тканях стимулирует в них активность антиоксидантных ферментов и синтез низкомолекулярных антиоксидантов (мочевой кислоты, тиомочевины, SH-аминокислот, белков-акцепторов O^* и др.). Оценка состояния ферментативного звена антиоксидантной защиты в крови больных показала, что активность СОД – фермента восстанавливающего и перекисляющего супероксидный радикал кислорода в пероксид водорода повышалась в

первой группе в 3,4 раза и была равна $0,129 \pm 0,039$ мкМ/мин·мл; во второй группе соответствовала $0,163 \pm 0,036$ мкМ/мин·мл и была в 4,4 раза выше по сравнению с контролем, который составил $0,037 \pm 0,003$ мкМ/мин·мл. Уровень суммарного содержания низкомолекулярных антиоксидантов в эритроцитах крови больных с криотравмой также зависел от тяжести полученной травмы: в первой группе в 2,6 раза ($0,114 \pm 0,027$ мгэкв/мл·эрит), во второй группе в 1,4 раза ($0,061 \pm 0,017$ мгэкв/мл·эрит) по сравнению с контролем, концентрация которого равнялась $0,044 \pm 0,004$ мгэкв/мл·эрит. Концентрация одного из важнейших антиоксидантов – аскорбиновой кислоты в крови больных холодовой травмой в первой и второй группах равнялась: $0,434 \pm 0,139$ мг/дл и $0,120 \pm 0,039$ мг/дл соответственно и была значительно ниже содержания аскорбиновой кислоты в контрольной группе $0,570 \pm 0,070$ мг/дл.

Результаты полученных нами исследований свидетельствуют о том, что интенсивность ПОЛ и состав антиоксидантной защиты организма зависят от степени тяжести криотравмы.

Нами проведён анализ изменений коэффициентов, отражающих состояние про- и антиоксидантного равновесия: СОД/ДК и индекса МДА/ДК у больных с криотравмами различной степени тяжести, который наглядно показывает характер изменения систем ПОЛ и АОЗ организма в зависимости от глубины поражения ткани. Коэффициент антиоксидантной защиты СОД/ДК в первой группе больных соответствовал 0,07, во второй – 0,03, а значение контроля составляло 0,02.

Значение индекса МДА/ДК в первой группе больных составляло 2,25, во второй – 0,61, при этом у практически здоровых – 1,27.

Как следует из вышеприведенных данных, коэффициент антиоксидантной защиты организма СОД/ДК был выше в первой группе, чем во второй, что является доказательством повышенной генерации супероксиданион радикала – активной формы кислорода клетками-фагоцитами, а также «утечки» электронов в дыхательной цепи митохондрий в результате ускорения метаболизма.

Меньшее значение индекса МДА/ДК во второй группе свидетельствует о накоплении промежуточных продуктов ПОЛ, что, вероятно, является следствием активации мембранных фосфолипаз и высвобождения полиненасыщенных жирных кислот, окисление которых повы-

шает уровень эйкозаноидов – медиаторов воспаления.

Накопление промежуточных продуктов ПОЛ (прежде всего диеновых конъюгатов) при криотравме способствует разобщению окислительного фосфорилирования и тем самым нарушению выработки энергии. Все это ведет к увеличению проницаемости мембран и нарушению их целостности в зоне поражения. При этом накапливаются продукты распада фосфолипидов, которые при участии гормонов, ферментов, синглетного кислорода трансформируются в биологически активные вещества и усиливают тяжесть течения патологического процесса.

Отражением воспалительно-деструктивных процессов в организме является повышение в крови больных активности ферментов: АЛТ, АСТ, γ -ГТ. Согласно полученным нами данным, у больных с холодовой травмой уровень ферментов в крови соответствовал: АЛТ в первой группе – $10,20 \pm 2,130$ МЕ, во второй – $50,66 \pm 22,437$ МЕ; АСТ – $34,40 \pm 5,546$ МЕ и $89,833 \pm 57,219$ МЕ соответственно; γ -ГТ – $28,20 \pm 6,01$ МЕ и $79,50 \pm 23,783$ МЕ соответственно. Увеличение уровня этих ферментов в крови больных находилось в прямо пропорциональной зависимости от тяжести полученной травмы (рис.1).

Согласно полученным нами данным, концентрация МДА и содержание общего холестерина в крови находились в прямо пропорциональной зависимости (рис.2). В первой группе повышение концентрации МДА сочеталось с высоким уровнем холестерина ($6,084 \pm 0,496$ Моль/л); во второй группе снижение МДА в 1,5 по сравнению с первой группой сочеталось с понижением уровня холестерина на 20% ($5,070 \pm 0,504$ Моль/л). Вероятно, это связано со способностью продуктов перекисного окисления липидов ингибировать активность ключевого фермента катаболизма холестерина 7- α -гидроксила-

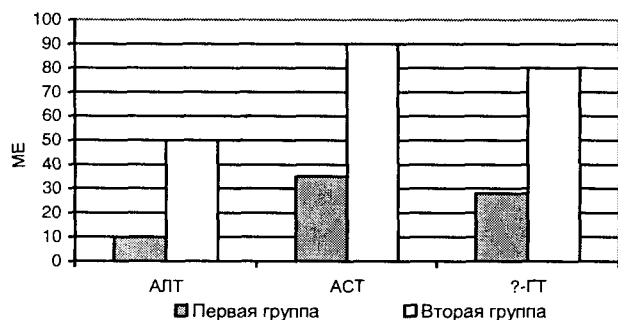


Рис. 1. Активность ферментов в крови больных криотравмой разной степени тяжести

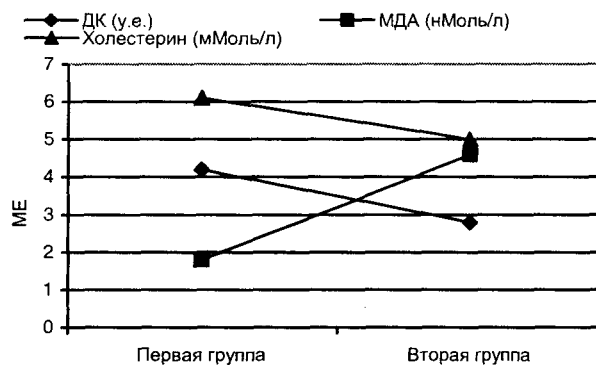


Рис. 2. Показатели концентрации продуктов ПОЛ (МДА, ДК) и холестерина

зы, что приводит к поддержанию его стабильно высокого уровня при интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме [13]. Полученные нами данные о повышении содержания холестерина в крови больных с криотравмой подтверждают это положение.

Известно, что в ответ на повреждение в организме развивается системная ответная реакция (общий адаптационный синдром), который включает в себя несколько стадий: шок, резистентности и истощения. Термин резистентность подразумевает спад стрессовой реакции и восстановление утраченных функций и систем органов до исходного уровня. Этот процесс происходит постепенно: на клеточном уровне, органном, системном и организменном. О стадии можно судить по морфологическому составу крови [3].

Морфологический состав крови у больных с отморожениями в реактивном периоде претерпевал ряд изменений в зависимости от глубины поражения ткани. Они выражались в увеличении вязкости крови: в первой группе СОЭ составляло $14,20 \pm 4,72$, во второй – $36,75 \pm 3,27$. Изменение содержания лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов у больных зависело от степени поражения тканей. Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево отмечался у больных второй группы. Лимфопения, выявленная у больных второй группы, объясняется стрессовой реакцией и активацией симпатoadреналовой системы. Анализ морфологического состава крови показал, что обследованные нами больные находились в стадии резистентности. Известно, что стадия резистентности характеризуется включением синтоксических и кататоксических механизмов адаптации в зависимости от глубины и площади поражения. Площадь поражения тканей у обследованных нами больных была

незначительной и составляла примерно 1–3% всей поверхности тела. Поэтому у больных обеих групп развивались кататоксические программы адаптации. Поскольку синтоксический путь адаптации при поражении тканей большей глубины и площади характеризуется подавлением всех защитных сил организма: развитие воспалительной реакции, адекватной большой силе раздражителя, может привести организм к гибели [3, 9].

Таким образом, кататоксический путь адаптации у обследованных нами больных, направленный прежде всего на удаление тканей, подвергшихся криовоздействию, сопровождается интенсификацией процессов свободнорадикального окисления липидов. Обнаруженные нами изменения в системе ПОЛ – АОЗ играют очень важную роль в патогенезе криотравмы и зависят от степени поражения тканей.

Выводы

1. Интенсивность перекисного окисления липидов в организме больных с холодовой травмой зависит от тяжести полученной травмы. У больных с 1–2-й степенью обморожения содержание МДА в крови повышалось в 2,1 раза, а у больных 2–3-й степени обморожения в 1,4 раза по сравнению со здоровыми. Концентрация ДК у больных с 1–2-й степенью превышала контрольные значения в 1,2 раза, а у больных 2–3-й степени – в 2,9 раза.

Изменение антиоксидантной защиты организма человека зависит от тяжести полученной травмы. У пациентов с 1–2-й степенью обморожения активность супероксиддисмутазы повышается в 3,4 раза, концентрация низкомолекулярных антиоксидантов – в 2,6 раза, а содержание аскорбиновой кислоты уменьшается в 1,3 раза по сравнению с контролем. У пациентов 2–3-й степени обморожения по отношению к контролю активность супероксиддисмутазы увеличивается в 4,4 раза, содержание низкомолекулярных антиоксидантов – в 1,4 раза, а уровень аскорбиновой кислоты в крови понижается в 4,7 раза.

Активность ферментов: АЛТ, АСТ, γ -ГТ и увеличение уровня холестерина у больных с холодовой травмой повышается прямо пропор-

ционально степени поражения тканей и уровня воспалительных процессов, что является отражением включения кататоксического механизма адаптации.

Литература

1. Алексеев Р.З. Комплексное лечение отморожений в дореактивном периоде: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1999.
2. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом. – Л., 1991.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – Екатеринбург: Филантроп, 2002. – С.16–21.
4. Колосова Н.Г., Колпаков А.Д., Панин Л.Е. Содержание токоферола и перекисное окисление липидов в тканях крыс вистар в динамике адаптации к холоду // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т.41, №6. – С.16 – 19.
5. Король Л.Н. Новые подходы к консервативному лечению острых отморожений в раннем реактивном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
6. Котельников В.П., Морозов В.Н. Современное состояние вопроса патогенеза отморожений // Вторая конференция по проблеме "Холодовая травма". – Л., 1989. – С. 45–47.
7. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 62–68.
8. Рогожин В.В. Методы биохимических исследований: Учебное пособие. – Якутск, 1999. – С.91–93.
9. Селье Г. На уровне целого организма. – М., 1972. – 118 с.
10. Скворцов Ю.Р. Комплексное консервативное лечение отморожений в раннем реактивном периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1987.
11. Смирнов С.В. Клиника, диагноз, патогенез и инфузионно-трансфузионное лечение отморожений конечностей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
12. Титов В.Н., Лисицин Д.М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №6. – С. 3–11.
13. Яковлева В.И., Гвозденко Т.А. Возрастные аспекты состояния перекисидации липидов и антиоксидантной защиты при действии аллоксана // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т.139, №3. – С. 283–286.

