

**ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ
ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ КОНЕЧНОСТЕЙ**

М.И. Агаджанов, А.Б. Саакян, Э.А. Енгибарян, А.Г. Чарчян,
Э.М. Микаелян, Г.С. Мкртчян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
медицинский центр "Эребуни"/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: механические повреждения конечностей, перекисное окисление липидов, α -токоферол, метилурацил, свободные радикалы

Согласно современным литературным данным, свободные радикалы и реактивные разновидности кислорода, ответственные за универсальную токсичность и деструктивные внутриклеточные реакции, связаны с окислительным стрессом [1,2,7,12].

Немногочисленные исследования подтверждают значение перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе посттравматического повреждения различных органов [8, 10, 14]. Однако достоверной информации о влиянии степени окислительного стресса на развитие патологического состояния больных с поврежденными конечностями нет.

Цель настоящего исследования заключается в изучении процессов ПОЛ, а также выраженности антиоксидантного дефицита в условиях механического повреждения конечностей и возможности его фармакотерапии.

Материал и методы

Произведено обследование 60 больных в возрасте от 19 до 76 лет механическим повреждением конечностей, находившихся на лечении в травматологическом стационаре Республиканского медицинского центра "Эребуни" и в отделении микрохирургии Университетской клиники. Диагноз верифицировался на основании стандартных клинико-лабораторных и инструментальных данных. Для сравнения бралась донорская кровь. Больные были подразделены на две группы: I – оперированные больные без фармакокоррекции, II – оперированные больные, получавшие ежедневно рег ос витамин Е и метилурацил в стандартных фармакопейных дозировках в течение 7 дней после операции.

Забор крови у больных производился до оперативного вмешательства и через 7 дней после операции. В качестве модели биомембран была выбрана эритроцитарная, отражающая изменения в биомембранах вообще.

Активность процессов ПОЛ в эритроцитарных мембранах определяли в системах индуцированного аскорбат-зависимого (АЗП) и НАДРН-зависимого (НЗП) переокисления колориметрическим методом [3]. В эритроцитарных мембранах и плазме крови определяли содержание продуктов ПОЛ, характеризующих различные стадии процесса свободнорадикальной перекисаации: малоновый диальдегид (МДА) – колориметрически [17], ацилгидроперекиси (АГП) [5] и диеновые конъюгаты (ДК) – спектрофотометрически [6], шиффовые основания (ШО) – флюорометрически. В плазме крови суммарную пероксидазную

Таблица 1

Активность АЗП, НЗП (*нМ* МДА/*мг* белка), содержание АГП (*ед/мг* белка; *ед/мл* плазмы), ДК (*нМ/мг* белка; *нМ/мл* плазмы), МДА (*нМ/мг* белка; *нМ/мл* плазмы), ШО (*ед/мг* белка; *ед/мл* плазмы) в эритроцитарных мембранах и плазме крови у больных с повреждением конечностей до и после операции ($M \pm m$)

Группа	АЗП	НЗП	АГП		ДК		МДА		ШО	
			эр. мембр.	плазма крови	эр. мембр.	плазма крови	эр. мембр.	плазма крови	эр. мембр.	плазма крови
Доноры (контроль) (n=10)	1,16 ± 0,1	2,45 ± 0,13	2,38 ± 0,15	1,3 ± 0,05	4,42 ± 0,02	2,04 ± 0,01	4,91 ± 0,2	1,72 ± 0,1	0,43 ± 0,02	0,017 ± 0,001
I – до операции (n=20)	2,8 ± 0,1 p < 0,001	7,5 ± 0,42 p < 0,001	8,47 ± 0,7 p < 0,001	3,83 ± 0,3 p < 0,001	17,1 ± 0,1 p < 0,001	10,8 ± 1,17 p < 0,05	8,18 ± 0,4 p < 0,001	3,16 ± 0,2 p < 0,001	0,53 ± 0,02 p < 0,05	0,049 ± 0,01 p < 0,02
II – на 7-й день после операции (n=20)	2,2 ± 0,15 p ₁ > 0,5	6,1 ± 0,41 p ₁ > 0,5	7,68 ± 0,6 p ₁ > 0,5	2,84 ± 0,25 p ₁ < 0,5	13,1 ± 0,5 p ₁ < 0,5	10,3 ± 2,5 p ₁ > 0,5	6,8 ± 0,2 p ₁ < 0,5	2,85 ± 0,15 p ₁ > 0,5	0,47 ± 0,01 p ₁ > 0,5	0,041 ± 0,002 p ₁ > 0,5
III – на 7-й день после операции с лекарственной терапией (n=20)	1,47 ± 0,1 p ₂ < 0,001	4,83 ± 0,3 p ₂ < 0,1	4,6 ± 0,17 p ₂ < 0,05	2,05 ± 0,1 p ₂ < 0,05	7,99 ± 0,4 p ₂ < 0,5	7,33 ± 1,7 p ₂ < 0,5	5,26 ± 0,18 p ₂ < 0,5	2,19 ± 0,02 p ₂ < 0,5	0,4 ± 0,02 p ₂ < 0,5	0,03 ± 0,001 p ₂ < 0,5

Примечание: Здесь и в табл. 2 и 3 P – относительно показателей контрольной группы

P₁ – относительно показателей I группы

P₂ – относительно показателей II группы

активность (СПА) определяли по методу А.А. Покровского [9], а содержание средних молекул — по А.С. Владыка и др. [4].

Уровень α -токоферола как основного компонента антиоксидантной системы организма [6,7,16] определяли флюорометрически [6]. Содержание белков в пробах рассчитывали по Lowry [13].

Результаты и обсуждение

Изучение динамики ПОЛ у больных с повреждением конечностей выявило, что в мембранах эритроцитов значительно активизируется индуцированное окисление липидов: как ферментативный (НЗП), так и неферментативный (АЗП) пути перекисления интенсифицируются соответственно в 3 и 2,4 раза по сравнению с контролем (табл. 1). Интенсификация ПОЛ сопровождается значительным накоплением в эритроцитарных мембранах и плазме крови агрессивных, токсических продуктов окисления липидов. Особенно выражены сдвиги в содержании МДА (на 166 и 183%) и ШО. Последний продукт образуется при взаимодействии свободных аминок групп белков и других биополимеров с МДА. Как известно, повышение концентрации ШО изменяет конформацию белков, их способность связывать различные лиганды, модифицирует структурно-функциональные переходы мембран, в частности рецепторную активность. Параллельно с указанными сдвигами, у больных I группы отмечается понижение содержания эндогенного α -токоферола как в плазме крови (в 3,3 раза), так и в эритроцитарных мембранах (в 1,5 раза, табл. 2).

Таблица 2

Содержание α -токоферола в плазме крови (мг%) и эритроцитарных мембранах (мкг/мг белка) у больных с повреждением конечностей до и после операции ($M \pm m$)

Группа	α -токоферол	
	плазма	эритр. мембр.
Доноры (контроль) (n=10)	1,01 \pm 0,001	0,41 \pm 0,02
I — до операции (n=20)	0,3 \pm 0,04 $p < 0,001$	0,27 \pm 0,01 $p < 0,01$
II — на 7-й день после операции (n=20)	0,41 \pm 0,01 $p_1 < 0,05$	0,3 \pm 0,01 $p_1 < 0,05$
III — на 7-й день после операции с лекарственной терапией (n=20)	0,72 \pm 0,02 $p_2 < 0,001$	0,37 \pm 0,004 $p_2 < 0,01$

Таблица 3

Содержание средних молекул (усл. ед.) и СПА (ед/мл) в плазме крови больных с повреждением конечностей до и после операции ($M \pm m$)

Группа	СПА	Средние молекулы
Доноры (контроль) (n=10)	1,12 \pm 0,001	0,12 \pm 0,05
I — до операции (n=20)	9,95 \pm 1,25 $p < 0,001$	0,2 \pm 0,01 $p < 0,01$
II — на 7-й день после операции (n=20)	7,92 \pm 0,22 $p_1 < 0,5$	0,18 \pm 0,01 $p_1 < 0,05$
III — на 7-й день после операции с лекарственной терапией (n=20)	3,51 \pm 0,02 $p_2 < 0,001$	0,14 \pm 0,005 $p_2 < 0,05$

Согласно литературным данным [11, 15], в клетках наиболее высокой антирадикальной активностью обладает биоантиоксидант α -токоферол, который непосредственно реагирует с перекисными радикалами, гасит другие агрессивные

формы кислорода, стабилизирует липидный бислои мембран, предохраняя их от повреждающего действия конечных продуктов ПОЛ. У больных I группы в плазме крови, по-видимому, вследствие повышения активности ПОЛ и уменьшения антиоксидантной защиты биомембран наблюдается более чем в 8,8 раз активизация СПА и увеличение в 1,66 раза содержания средних молекул (табл. 3). Известно, что повышение уровня СПА в плазме крови косвенно указывает на повышение проницаемости мембран, а средних молекул — на состояние эндотоксикоза, индуцированного окислительным стрессом. Полученные нами предварительные данные о чрезмерной интенсификации ПОЛ и развивающегося антиоксидантного дефицита при механических повреждениях конечностей привели к убеждению о необходимости использования экзогенных антиоксидантов (α -токоферола) и стимулятора репаративных процессов (метилурацила) в комплексе хирургического лечения при указанной патологии.

Согласно результатам проведенных исследований, приведенным в таблицах, сочетанное введение α -токоферола и метилурацила через 7 дней после операции приводит к заметному понижению интенсивности ПОЛ, содержания СПА, средних молекул с последующим повышением уровня эндогенного α -токоферола (табл. 1–3). Так, у больных III группы, получавших витамин Е с метилурацилом по сравнению со II группой, не получавших после операции указанные препараты, активность АЗП и НЗП на 7-й день после операции снижается в плазме крови соответственно в 1,5 и 1,26 раза ($p < 0,01$), содержание АГП, ДК — в 1,66 и 1,63 раза ($p < 0,001$), а СПА — более чем в 2,2, раза.

Таким образом, наши наблюдения позволяют сделать вывод, что при механических повреждениях конечностей имеет место резкая активация ПОЛ на фоне уменьшения эндогенного α -токоферола, что сопровождается накоплением в плазме крови и эритроцитарных мембранах агрессивных токсических продуктов свободнорадикального окисления, определяющих тяжесть эндогенной интоксикации. Примененная нами лекарственная терапия в послеоперационном периоде патогенетически обоснована и в значительной степени устраняет дисбаланс в системе ПОЛ — антиоксидантная защита.

Поступила 15.11.00

**ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՈՔՍԻԳԱՑԻԱՆ ԵՎ ՆՐԱ ԳԵՂԱՔԱՆԱԿԱՆ
ՇՏԿՄԱՆ ՀՆԱՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՎԵՐՉՈՒՅԹՆԵՐԻ ՄԵԽԱՆԻԿԱԿԱՆ
ՎՆԱՍՎԱԾՔՆԵՐԻ ԳԵՊՔՈՒՄ**

Մ.Ի. Աղաջանով, Ա.Բ. Մահալյան, Է.Ա. Ենգիբարյան, Ա.Գ. Չարյան,
Է.Ս. Միքայելյան, Հ.Ս. Սկրոչյան

Վերջույթների մեխանիկական վնասվածքների դեպքում վիճակագորեն հավասարի սահմաններում ուժեղանում են էրիթրոցիտների թաղանթներում և արյան պլազմայում ազատ ռադիկալային օքսիդացման գործընթացները, որի հետևանքով մեծանում է լիպիդային գերօքսիդացման արտադրված միջանկյալ նյութերի կուտակումը պլազմայում:

Հաստատված է, որ վիրահատությունից 7 օր հետո E վիրամինով և մեթիլ ուրացիլով համակցված բուժման ենթարկված հիվանդների մոտ ընկճվում է ազատ ռադիկալային օքսիդացման պրոցեսը և մեծանում է էնդոգեն α -տոկոֆերոլի պարունակությունը:

LIPID PEROXIDATION AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION IN MECHANICAL INJURES OF EXTREMITIES

M.I. Aghajanov, A.B.Sahakyan, E.A.Yengibaryan, A.G.Charchyan,
E.M.Mikaelyan, H.S.Mkrtchyan

The data obtained show that during mechanical injuries of extremities it takes place a statistically authentic increase in lipid peroxidation processes both in erythrocyte membranes and in blood plasma, which determines the gravity of the endogen intoxication.

The combined administration of vitamin E with methyluracil during 7 days after the operation lowers the level of lipid peroxidation and increase the content of endogenous α -tocopherol.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанова Л.М. Вопросы теоретической и клинической медицины, 1998, т. 1, 5, с. 41.
2. Болдырев А.А., Куклей М.А. Нейрохимия, 1996, т. 13, 4, с. 271.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. М., 1972.
4. Владыка А.С., Беляков Н.А., Шугаев А.И. и др. Вестник хирургии, 1986, 8, с. 126.
5. Гаврилов Б.Б., Мишкорудная М.И. Лаб. дело, 1983, 3, с. 33.
6. Голиков П.П., Давидов Б.Б., Матвеев С.Б. Вопр. мед. химии, 1987, т. 33, 1, с. 47.
7. Мокациян Р.Г. Биомаркеры окислительного стресса и прогнозирование антиоксидантотерапии в гинекологии. Докт. дисс. Ереван, 1999.
8. Овакимян С.С. Особенности нарушений метаболизма фосфолипидов у больных с механической желтухой. Канд. дисс. Ереван, 1998.
9. Покровский А.А. Биохим. методы исследования в клинике. М., 1969, 349.
10. Burton G.W., Foster D.O. Biological antioxidants. Phil. Trans. Roy. Soc., London, 1985, 311, 1152, p. 567.
11. Fukuzawa K., Kishikawa K., Tadokoco T. Arch. Biochem. and Biophys., 1988, 260, 1, p. 153.
12. Gutteridge I.M. Clin. Chem., 1995, 41, 12, Pt. 2, p. 1819.
13. Lowry O.H., Rosenbrough N.S., Farr A.L. J. Biol. Chem., 1952, 193, 1, p. 265.
14. Pompella A., Maellao E. Lipids, 1987, 22, 3, p. 206.
15. Urano Shiro, Morico Sh., Mitsuyoshi M. J. Nutr. Sci. and Vitaminol., 1988, 34, 2, p. 189.
16. Wayner D.D., Burton G.W., Ingold K.U. FEBS. Lett., 1985, 187, 1, p. 33.
17. Yoshioka T., Kawada K., Shinada T., Mori M. Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, p. 372.