

4. Петрушина А.Е., Левитина Е.В. Роль структурно-функциональных нарушений клеточных мембран в клинико-патогенетических проявлениях перинатальной гипоксии у новорожденных, пути коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 1. – С.22-23.
5. Тршар И., Ритлон Р. «Уборщики» радикалов кислорода и капсулы Триовит // КРКА в медицине и фармации. – 1996. – Вып.16 (28). 0- С.41-49.

**В.В. Кузьмин, В.М. Егоров, М.П. Караваева**

### **СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГАНГРЕНОЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Уральская государственная медицинская академия

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) липидов принимают участие в патогенезе многих болезней [9,11,16], являясь частью общего адаптационного механизма, направленного на поддержание клеточного гомеостаза. Свободные кислородные радикалы способны вызывать необратимое повреждение многих биохимических сред, включая нуклеиновые кислоты, белки, свободные аминокислоты, липиды, углеводы и макромолекулы соединительной ткани [1,5,6,7]. Основные механизмы, ответственные за активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) установлены [2,6]. Увеличение свободных кислородных радикалов может сопровождаться активацией полиморфноядерных лейкоцитов и продукцией лейкотриенов, что в свою очередь вызывает повреждение ткани и ускоряет воспалительные реакции в различных органах и тканях человеческого тела [1,5,8,18]. Недавние исследования в эксперименте и клинике показали, что даже небольшая операция может вызвать активацию процессов ПОЛ [10,14,15].

Избыточное накопление в крови продуктов липидной природы приводит к нарушению жизненно-важных функций клетки, разобщает и подавляет окислительное фосфорилирование митохондрий, нарушает ионный баланс клетки, активизирует лизосомальные ферменты, что нарушает митотические процессы в клетках и может способствовать их гибели [8]. Токсическое воздействие избыточного количества продуктов ПОЛ клинически проявляется угнетением синтеза белков и иммунного статуса организма, нарушением деятельности желез внутренней секреции, развитием бронхо-обструктивного синдрома, токсического гепатита, миокардита и нефрита [1]. Чрезмерной активности СРО противостоят антиоксидантные системы (АОС) организма, такие как глутатион, аскорбиновая кислота и  $\alpha$ -токоферол, а также ферментные системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза и др.) [3,5,6,7].

Целью исследования явилось изучение активности процессов СРО липидов в крови у пациентов с тяжелой степенью критической ишемии нижней ко-

нечности, подвергшихся операции ампутации конечности.

#### **Материалы и методы**

За период 2003-2004 гг. проведено проспективное исследование у 49 пациентов (31 мужчина, 18 женщин) в возрасте 58-76 лет после операции ампутации на уровне бедра по поводу атеросклеротической гангрены нижней конечности в больницах г. Екатеринбургa (МУ ГКБ №40, МУ ГКБ №7, Дорожная больница). Операции в исследуемых группах проводились под региональной анестезией (спинномозговая или эпидуральная анестезии). Пациенты проспективного исследования были разделены на три группы по результатам клинического исхода послеоперационного периода: группа I – выздоровевшие пациенты (36 человек), группа II – пациенты с гнойно-воспалительными осложнениями в послеоперационной ране (7 человек), группа III – умершие пациенты (6 человек). Группа сравнения 10 пациентов в возрасте 61-82 года без воспалительных и системных заболеваний.

Из числа интегральных показателей оценки активности ПОЛ, позволяющих быстро заметить основные тенденции изменения ПОЛ, нами были выбраны малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД) и общая антиоксидантная активность (АОА). Массовую концентрацию продуктов ПОЛ и антиоксидантной системы определяли спектрофотометрически (спектрофотометр СФ-46, ЛОМО, Россия). Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации одного из конечных и наиболее токсичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида в плазме с помощью тиобарбитуровой кислоты. Антиоксидантная система оценивалась по активности супероксиддисмутазы в гемолизированной крови (по реакции торможения супероксиддисмутазой гемолизата образования формазона) и общей антиоксидантной активности в сыворотке крови (по системе фосфолипидов желтка). Забор пробы крови из кубитальной вены проводили до операции, на 1-2 и 4-5 сутки после операции.

Статистические результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка ( $M \pm S$ ). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Исследование основных продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в контрольной группе выявило следующее: массовая концентрация МДА составила  $0,113 \pm 0,062$  моль/л  $\times 10$ , СОД  $309,6 \pm 52,1$  у.ед./г%Нв\*мин, АОА  $50,3 \pm 12,5$ % торм. Сравнительная оценка состояния ПОЛ у пациентов до операции с группой контроля показала статистически достоверное увеличение концентрации МДА до операции во всех трех группах (табл.1): в первой и во второй группе – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), в третьей группе – в 2,9 раза ( $p < 0,01$ ). При исследовании концентрации ферментов АОС до операции в трех группах в сравнении с контролем (табл.2, 3) обнаружено следующее: незначительное уменьшение концентрации СОД гемолизата соответственно на 7, 4 и 2% ( $p > 0,05$ ), и значительное уменьшение АОА сыворотки соответственно на 34, 35 и 30% ( $p < 0,05$ ).

Межгрупповое сравнение МДА до операции выявило увеличение концентрации в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) в группе умерших по сравнению с группой выживших больных. В исследуемых группах пациентов с гангреной концентрация ферментов АОС до операции достоверно не отличалась.

Мониторинг концентрации конечного продукта ПОЛ до и после операции не выявил достоверных изменений на этапах исследования. Однако отмечена тенденция в увеличении концентрации МДА на 1-2 сутки в исследуемых группах (табл.1) на 14, 18 и 1% ( $p > 0,05$ ) в сравнении с исходным уровнем, и уменьшение его концентрации на 4-5 сутки в сравнении с уровнем МДА на 1-2 сутки в первой и второй группах на 7 и 8% ( $p > 0,05$ ), а также дальнейшее увеличение концентрации МДА на 5% в третьей группе ( $p > 0,05$ ). Среднее значение СОД (табл.2) уменьшалось на 1-2 сутки в исследуемых группах на 4, 11 и 17% в сравнении с дооперационным уровнем ( $p > 0,05$ ), и увеличилось на 9, 7 и 9% на 4-5 сутки в сравнении с уровнем СОД на 1-2 сутки после операции ( $p > 0,05$ ).

Среднее значение АОА (табл.3) также уменьшалось на 1-2 сутки в первой и во второй группе на 7 и 12% в сравнении с дооперационным уровнем ( $p > 0,05$ ), и увеличивалось соответственно на 30 ( $p < 0,05$ ) и 23% ( $p > 0,05$ ) на 4-5 сутки в сравнении с уровнем АОА на 1-2 сутки после операции. Среднее значение АОА было достоверно выше в группе выживших пациентов на 22% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с умершими больными, при этом достоверно не отличалось от среднего значения АОА группы контроля.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование выявило активацию процессов СРО липидов у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей, что сопровождалось значительным увеличением концентрации конечного продукта ПОЛ – ма-

лонового диальдегида. Происходящая активация ПОЛ обусловлена как системным проявлением атеросклероза с накоплением в крови избыточного количества продуктов ПОЛ, связанного с увеличением количества ненасыщенных жирных кислот и уменьшением насыщенных жирных кислот [3], так и ишемическими нарушениями при атеросклеротическом поражении сосудов, что сопровождается разбалансировкой функционирования систем генерирования и детоксикации продуктов ПОЛ [8]. При этом активируются ферментные системы, продуцирующие супероксидные радикалы и гидроперекиси [1,16]. Одновременно с активацией процессов окисления у обследуемых больных с критической ишемией обнаружено снижение показателей активности антиоксидантных ферментов, таких как АОА, ответственных за инактивацию продуктов ПОЛ. Наблюдаемое уменьшение активности ферментов АОС обусловлено истощением резервной мощности АОС для полной компенсации усилившегося ПОЛ липидов вследствие длительности и тяжести атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови у обследуемых больных не была достоверно снижена, подобные результаты по активности СОД при тяжелом атеросклерозе были получены и другими исследователями [3,7,8]. Происходящие изменения процессов СРО липидов у данной категории больных могут оказывать отрицательное воздействие и способствовать развитию сердечной недостаточности и аритмий [3,7], нарушению коронарного и мозгового кровотока [11,15], увеличению риска тромбозов и тромбозмболий за счет повреждения клеток интимы сосудов, ингибирования синтеза простаглицлина в артериальной стенке и увеличения агрегации тромбоцитов [15], а также могут сопровождаться увеличением гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [10].

Таблица 1

Периоперативный уровень МДА плазмы, моль/л 10 (M±S)

	Группа I (n=36)	Группа II (n=7)	Группа III (n=6)
До операции	0,205±0,097	0,213±0,106	0,328±0,132*
1-2 сутки после операции	0,238±0,081	0,259±0,118	0,333±0,152
4-5 сутки после операции	0,221±0,118	0,237±0,125	0,351±0,141

\* ( $p < 0,05$ ) между группой I и группой III

Таблица 2

Периоперативный уровень СОД гемолизата, у.ед./г%Нв\*мин (M±S)

	Группа I (n=36)	Группа II (n=7)	Группа III (n=6)
До операции	289,3±61,9	296,8±70,1	304,4±61,4
1-2 сутки после операции	277,5±67,2	263,7±65,3	253,2±57,8
4-5 сутки после операции	303,8±70,8	285,4±68,8	272,7±72,3

Таблица 3

Периоперативный уровень АОА сыворотки, % торм. (M±S)

	Группа I (n=36)	Группа II (n=7)	Группа III (n=6)
До операции	33,5±14,3	32,8±15,1	35,2±16,2
1-2 сутки после операции	30,6±17,8	28,6±16,7	38,3±13,6
4-5 сутки после операции	43,8±18,3*	37,1±17,3	34,0±15,4

\* ( $p < 0,05$ ) между группой I и группой III, и между степенью АОА на 1-2 сутки и 4-5 сутки

В процессе ПОЛ, кроме первичных продуктов, наблюдается накопление большого количества вторичных продуктов окисления, которые являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью. Наиболее важными из них являются ненасыщенные альдегиды, малоновый диальдегид и продукты его взаимодействия с аминоксодержащими соединениями — флюоресцирующие шиффовы основания [1,5,8]. Результаты мониторинга процессов ПОЛ и активности АОС до операции и в послеоперационном периоде выявили тенденцию к увеличению МДА на 1-2 сутки после операции с последующим возвращением к дооперационному уровню на 4-5 сутки. Происходящие изменения в системе ПОЛ обусловлены хирургической агрессией с повреждением ткани и активацией специализированных ферментов — циклооксигеназы и липоксигеназы, катализирующих перекисное окисление арахидоната и других полиненасыщенных жирных кислот с образованием циклических эндоперекисей и алифатических гидроперекисей соответственно [3,6].

Динамика изменения активности ферментов АОС показала тенденцию к уменьшению средних значений АОА и СОД на 1-2 сутки и увеличению этих значений на 4-5 сутки, при этом концентрация ферментов АОА превысила дооперационный уровень и достигла уровня активности ферментов у больных контрольной группы. Происходящие изменения концентрации и активности ферментов АОС связаны с потреблением их в процессе стабилизации окислительного равновесия. Полученные данные несколько отличаются от данных других исследователей [15], которые наблюдали увеличение активности СОД при операции холецистэктомии на 1-2 сутки с возвращением к исходному уровню на 6 день. Отличие связано с тем, что в нашем исследовании у пациентов наблюдалось длительное и значительное напряжение системы СРО липидов, с активацией процессов ПОЛ и уменьшением антиоксидантной буферной емкости.

При межгрупповом сравнении обнаружено накопление активных промежуточных продуктов СРО, что было связано с кинетикой накопления симптомов и тяжестью патологического процесса. У выживших пациентов отмечена сбалансированность систем ПОЛ и АОС, что сопровождалось возвращением окислительного равновесия к минимально стабильному дооперационному уровню. В отличие от выживших больных в группе умерших больных сохранялся высокий уровень процессов ПОЛ с тенденцией к уменьшению активности ферментов АОС. Это могло способствовать неблагоприятному исходу заболевания. Данные многочисленных экспериментальных работ и обзоров подтверждают ключевую роль ПОЛ в патогенезе многих болезней [1,5,8,12,16]. Активация процессов ПОЛ ведет к нарушению структуры мембран, липидного обмена, оказывает токсическое действие на ткани, способствует усилению лизиса, окислению сульфгидрильных групп белков и приводит в итоге к развитию структурных изменений [4,6,12].

#### Выводы

Тяжелое атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей сопровождается наруше-

нием равновесия между процессами свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системой, с активацией процессов ПОЛ и снижением количества и активности ферментов АОС. Операционная травма сопровождается дальнейшим напряжением системы СРО липидов. Увеличение концентрации продуктов ПОЛ при уменьшении или низком уровне активности ферментов АОС позволяет прогнозировать неблагоприятное течение послеоперационного периода и исхода заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Роль перекисного окисления в механизме стресса // Физиол. журнал. — 1989. — Т. 35. — № 5. — С.85-97.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 259с.
3. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 3. — С.10-18.
4. Динамика изменений активности перекисного окисления липидов и интенсивности тканевого дыхания при заживлении асептических и инфицированных ран в эксперименте / Ю.П. Таран, А.В. Николаев, Л.А. Мамедов, С.В. Елисеева, В.В. Захаров // Бюл. эксп. биол. и мед. — 1988. — Т. 105. — № 5. — С.552-554.
5. Жданов Г.Г., Нечаев В.Н., Нодель М.Л. Свободнорадикальные процессы, гипоксия и применение антиоксидантов в реаниматологии // Анест. и реаниматол. — 1989. — № 4. — С.63-68.
6. Коган В.Е., Орлов О.Н., Прилипо Л.Л. Проблемы анализа продуктов перекисного окисления липидов // Биофизика (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). — 1986. — Т. 18. — 131с.
7. Коновалова Г.Г., Ланкин В.З., Бескровна Н.Н. Роль ингибиторов свободнорадикального перекисного окисления липидов в защите миокарда от ишемического повреждения // Архив патологии. — 1989. — Т. 51. — № 6. — С.19-24.
8. Ланкин В.З., Вихерт А.М. Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Архив патологии. — 1989. — Т. 51. — № 1. — С.80-85.
9. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресс-лимитирующие системы // Физиология адаптационных процессов. — М., 1986. — С.521-631.
10. Михельсон В.А., Клевко В.А., Мухин В.Х., Азизова О.А. Состояние реакции перекисного окисления липидов и  $\alpha$ -токоферола у детей в ближайшем послеоперационном периоде // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 9. — С.65-61.
11. Перекисное окисление липидов при эмоциональном напряжении и невротических расстройствах / Ю.А. Александровский, М.В. Поуретовский, Г.Г. Незнамов, С.Б. Середенин, Е.А. Красова // Журн. невропатол. и психиатр. — 1988. — № 11. — С.95-101.
12. Роль активации перекисного окисления липидов в патогенезе экспериментального перитонита / С.Г.

- Комохова, А.Ю. Дубикайтис, Л.В. Шабуневич, В.И. Страшное, М.В. Белоцерковский // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1989. – № 5. – С.557-559.
13. Сутковой Д.А. Роль активации перекисного окисления липидов тканей в реакции организма на ноцицептивные стимулы // Журн. невропатол. и психиатр. – 1991. – № 12. – С.43-46.
  14. Anup R., Aparna V., Pulimood A., Balasubramanian K.A. // Surgical stress and the small intestine: role of oxygen free radicals // Surgery. – 1999. – V. 125(5). – P.560-569.
  15. Dzieciuchowicz L., Checinski P., Krauss H. Heparin reduces oxidative stress in the postoperative period. // Med. Sci. Monit. – 2002. – V.8. – P.657-660.
  16. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. Haemostasis, 1993. 23 (Suppl. 1). P. 118-126.
  17. Torrielli M.V., Dianzani M.U. Free radicals in inflammatory disease // Free radicals in molecular biology, aging and disease. – New York, 1984. – P.355-379.
  18. Oxygen free radicals are required for ischemia-induced leukotriene B<sub>4</sub> synthesis and diapedesis. / Goldman G., Welbourn R., Klausner J.M. et al. // Surgery. – 1992. – V. 111. – P. 287-293.

А.В. Патрушев

#### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИМПУЛЬСНЫХ СЛОЖНОМОДУЛИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕДИКОБИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА

Уральская государственная медицинская академия

Для понимания механизма реакций функциональных систем живого организма в ответ на действие электромагнитных полей (ЭМП) в большой степени подходит определение, в котором поле рассматривается как воздействующий информационный фактор, вызывающий реакции системы, приводящие к нетривиальному ходу спонтанных процессов (нетривиальный – такой ход, вероятность которого не является максимальной) [9]. Из данного определения вытекает, что для реагирования системы нужна трансляция внешнего сигнала на внутренний стимул системы, а чтобы ход спонтанных процессов был нетривиальным нужны амплификация и трансформация этого действия, использующие дополнительный источник энергии. Отсюда функциональная система (биологическая структура) отражает взаимодействие информационных сигналов и энергетических воздействий и является результатом ограничений, которые накладывают информационные воздействия на спонтанные термодинамические изменения, т.е. этот процесс можно назвать нетривиальным осуществлением спонтанных реакций, позволяющих выделить систему из окружающей среды и поддержать ее равновесие. В известных работах вполне определенно доказано, что

термодинамика и регуляция биологических систем связана информационными процессами [9,13,14].

В процессе эволюции живая природа использовала естественные ЭМП внешней среды как источник информации, обеспечивающий непрерывное приспособление организмов к изменениям различных факторов внешней среды. На основе этого можно объяснить высокую чувствительность организмов к изменениям ЭМП, несущим информационные сигналы. Эффекты суммации таких сигналов в биосистемах осуществляют «настройку» этих систем на восприятие ЭМП с определенными параметрами. Нарушение регуляторных функций в биосистемах появляется при неадекватных интенсивностях воздействующих ЭМП, вносящих электромагнитные помехи, что ставит живой организм в зависимость от изменения параметров внешних ЭМП [1].

Если говорить об информации из внешней среды, то преимущества ЭМП по сравнению с другими носителями информации – звуком, светом, запахом и т. д. – очевидны. ЭМП инфранизких и низких частот способны проникать во все среды обитания живых организмов – в глубины морей и океанов, толщу земной коры и, конечно, в живые ткани живых организмов. Информация с помощью ЭМП может передаваться на любые расстояния по планете и при любых метеорологических условиях. Сезонные, месячные, суточные периодические изменения метеорологических факторов согласованы с периодическими изменениями гео- и гелиоэлектромагнитных полей, на что очень четко реагируют живые организмы, соответственно изменяя свою экзо- и эндогенную деятельность [17].

Анализ наиболее существенных научных исследований показал, что теория информации не оказала существенного влияния на биологию и на ее отрасль – медицину. Этому есть реальные причины. Первая причина – исследователи считают, что не оправдались ожидания на математическую тождественность информации и энтропии. Вторая причина – полученный результат по относительной пропускной способности каналов связи, верный с математической точки зрения, оказался неверным на практике, что поколебало доверие к теории информации вообще. Третья причина – исследователи выдвигают главное критическое замечание против использования в экологической физиологии теории информации, заключающееся в том, что она не связана с семантикой, т.е. со смыслом информации по отношению к рассматриваемой среде.

Главными же причинами такого положения дел являются «официальные догмы» в физике, сформированные на протяжении последнего полувека. По канонам этих догм, воздействие электромагнитных волн (особенно низкочастотных) на живые организмы рассматривается как процесс, основанный на принципах движения Бернулли (броуновское) и теории Дебая [16], в то время как реально процесс движения в рассреленных системах (к которым относятся живые организмы) проходит по принципу Даламбера. Этот принцип вообще не рассматривается в физиологии и медицине именно по вышеназванным причинам.