

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОРЕОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

М. В. Белова¹, К. К. Ильяшенко¹, И. А. Бурькина²,
Е. Е. Биткова², Е. А. Лужников¹, В. Б. Хватов²

НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва

¹ Отделение лечения острых отравлений,

² Отдел биологических методов лечения неотложных состояний

Impact of Oxidative Stress on Hemorheological Parameters in Patients with Acute Poisonings by Psychopharmacological Agents

M. V. Belova¹, K. K. Ilyashenko¹, I. A. Burykina²,
Ye. Ye. Bitkova², Ye. A. Luzhnikov¹, V. B. Khvatov²

¹ Department for Treatment of Acute Poisonings and

² Department for Biological Treatments for Emergency Medical Conditions,
N. V. Sklifosofsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Цель исследования. Оценить влияние интенсивности окислительного стресса на показатели гемореологии при острых отравлениях психофармакологическими средствами. **Материал и методы.** У 196 больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами в крови определяли показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также гемореологические параметры. **Результаты.** Легкая степень отравления сопровождалась умеренным ростом процессов перекисления, компенсированным антиоксидантной активностью, и снижением гемореологических показателей. При средней, и особенно, тяжелой степени отравления нарастал дисбаланс в системе ПОЛ-АОС, который сопровождался увеличением вязкостных характеристик крови и плазмы и агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов. **Выводы.** По мере нарастания интенсивности окислительного стресса наблюдается усугубление нарушений вязкостных и агрегационных свойств крови, ведущим механизмом которых является повреждение клеток крови вследствие увеличения жесткости их мембран и выхода крупнодисперсных молекул в плазму под действием избыточных продуктов ПОЛ. **Ключевые слова:** окислительный стресс, острые отравления, гемореология.

Objective: to evaluate the impact of oxidative stress intensity on hemorheological parameters in acute poisonings by psychopharmacological agents. **Subjects and methods.** The blood values of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant system (AOS), and hemorheological parameters were determined in 196 patients with acute poisoning by psychopharmacological agents. **Results.** Mild poisoning was accompanied by a moderate rise in peroxidation processes, by compensated antioxidant activity, and by a decrease in hemorheological parameters. In moderate poisoning, and severe one in particular, there was an increase in the LPO/AOS imbalance attended by increases in the viscosity characteristics of blood and plasma and in the aggregation activity of platelets and red blood cells. **Conclusion.** As the intensity of oxidative stress increases, there are more severe impairments in blood viscosity and aggregation properties, the leading mechanism of which is damage to blood cells due to higher stiffness of their membranes and to plasma release of large-disperse molecules under the action of an excess of LPO products. **Key words:** oxidative stress, acute poisonings, hemorheology.

Многие острые и хронические патологические состояния сопровождаются активацией свободно-радикальных окислительных процессов [1–3]. По мнению ряда авторов, они способствуют адаптации организма к экстремальным условиям [1, 4]. С другой стороны, свободно-радикальные процессы рассматриваются, как основное патогенетическое звено многих заболеваний [1], оказывая отрицательное влия-

ние на различные органы и системы организма. В настоящее время отсутствуют сведения о влиянии окислительного стресса на гемореологические показатели у больных с острыми отравлениями, изменения которых являются одним из важных факторов, ведущих к нарушениям кровотока на уровне микроциркуляции [3]. Возможно, что немалая роль в этих изменениях принадлежит интенсификации свободно-радикальных процессов.

Цель исследования — оценить влияние интенсивности окислительного стресса на показатели гемореологии при острых отравлениях психофармакологическими средствами.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Белова Мария Владимировна
E-mail: maniaabel@gmail.com

Материалы и методы

Было обследовано 196 больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами (ПФС): клозапином, амитриптилином, карбамазепином, производными бензодиазепина и барбитуровой кислоты, или их сочетаниями. Мужчин было 109 человек, женщин — 87. Возраст наблюдаемых составил 18–60 лет, причём преобладали лица в возрасте от 18 до 39 лет (134 человека). Пациенты были распределены по степени тяжести отравления по классификации, предложенной Е. А. Лужниковым и Л. Г. Костомаровой [3]: 10 — с отравлениями легкой степени, 87 — средней тяжести и 79 — тяжелой степени. Состояние про- и антиоксидантных систем оценивали, определяя в крови больных диеновые конъюгаты (ДК) [5], малоновый диальдегид (МДА) [6], α -токоферол (ТФ) [7], церулоплазмин [8]. Рассчитывали коэффициент окислительного стресса (К), отражающий дисбаланс системы ПОЛ-АОС [9]. Определяли время свертывания крови на электрокоагулографе Н-334, содержание в крови фибриногена суховоздушным методом, кажущуюся и удельную вязкость крови при скоростях сдвига от 250 до 10 обратных секунд и вязкость плазмы на ротационном вискозиметре АКР-2, с расчетом относительной вязкости крови по Ройтману Б. В. [10], индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) [11]. Гематокрит определяли методом скоростного центрифугирования. Агрегационную активность эритроцитов оценивали по методу В. А. Шестакова и Н. А. Александровой [12], АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов на агреметре «Тромлайт» по методу Ворн [13]. Лабораторные исследования проводили при поступлении больных в стационар до начала лечения. Полученные в исследуемых группах больных значения сравнивали с аналогичными показателями, установленными при обследовании 35-и первичных здоровых доноров. Полученные результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, используя статистические критерии проверки нормальности распределений и *t*-критерий Стьюдента различия средних [14].

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы, при легкой степени отравления коэффициент К, характеризующий уровень окислительного стресса в крови, статистически значимо не

отличался от нормы, превышая ее на треть, что свидетельствовало о незначительном преобладании перекисных процессов. Концентрация первичных и вторичных продуктов ПОЛ была увеличена в среднем на 70% относительно нормы. По нашему мнению, такая активация ПОЛ, в основном, была обусловлена метаболизмом лекарственных средств, и у данного контингента больных носила саногенетический характер. Выполняя функцию сдерживания свободно-радикальных процессов, антиоксидантная система крови реагировала более чем двукратным увеличением концентрации ТФ, значение ЦП находилось на субнормальном уровне.

У этой категории больных наблюдали тенденцию к повышению вязкости крови при высоких и низких скоростях сдвига и вязкости плазмы. При этом относительная вязкость крови была ниже нормы на 13% ($p>0,05$), также отмечали снижение агрегации тромбоцитов — на 30% ($p<0,05$) и незначительное — агрегации эритроцитов, что свидетельствовало о сохранении структурной целостности мембран клеток крови. Это подтверждало ранее высказанное нами предположение, поскольку выявленные изменения реологических показателей носили компенсаторный характер и были направлены на улучшение микроциркуляции крови.

У лиц с отравлениями ПФС средней тяжести отмечался более выраженный дисбаланс в системе ПОЛ-АОС. Показатели ДК и МДА в этой группе больных превышали норму в среднем в 2 раза. Причем, в большей степени произошло увеличение вторичных продуктов ПОЛ, которые обладают более выраженным повреждающим действием на клеточные мембраны [1]. На 13% по сравнению с предыдущей группой больных выросла степень окисленности липидов. Это указывает на интенсификацию окислительных процессов на этом уровне химической травмы. Одновременно регистриро-

Зависимость показателей ПОЛ-АОС и гемореологии у больных с острыми отравлениями ПФС от тяжести отравления

Показатель	Значение показателей при различной тяжести отравления, $M \pm m$			
	норма	легкая	средняя	тяжелая
ДК, $\Delta D_{233}/\text{мг} \cdot \text{мл}$	0,62±0,03	1,07±0,11*	1,11±0,13*	1,82±0,12*
МДА, нмоль/мл	1,24±0,07	2,21±0,30*	2,64±0,23*	3,48±0,20*
СО, $\Delta D_{233}/\Delta D_{218}$	0,54±0,02	0,46±0,03	0,52±0,04	0,49±0,04
ТФ, мкг/мл·мг	3,24±0,15	7,4±0,58*	5,13±0,44	5,43±0,35*
ЦП, мг/100 мл	31,8±2,1	27,7±2,11	37,7±2,48	29,79±1,29
К, усл. ед.	1,12±0,10	1,46±0,43	1,87±0,38	5,85±0,65*
Гематокрит, %	43,0±0,6	46,0±1,2	47,0±0,4	49,3±0,7*
Кажущаяся вязкость крови, сП				
250 с ⁻¹	4,90±0,08	5,1±0,4	5,25±0,15*	5,45±0,13*
10 с ⁻¹	9,50±0,05	9,70±0,9	11,3±0,7*	11,67±0,6*
Удельная вязкость крови, сП				
250 с ⁻¹	0,102±0,001	0,113±0,020	0,118±0,015	0,126±0,005*
10 с ⁻¹	0,215±0,004	0,196±0,013	0,242±0,011	0,267±0,014
Относительная вязкость крови	5,30±0,12	4,62±0,71	5,45±0,22	5,73±0,36
Вязкость плазмы, сП	1,80±0,02	2,0±0,22	2,2±0,19*	2,56±0,15*
ИДЭ, у. е.	1,094±0,004	1,058±0,017	1,098±0,015	1,143±0,036
АЭ, % оп. пл.	10,0±0,2	9,50±2,0	11,5±0,6	13,20±0,37*
АТ, % оп. пл.	30,0±2,0	21,0±2,9*	25,8±1,5	38,7±2,5*
Время свертывания крови, мин	6,0±0,2	5,2±0,4	5,8±0,3	6,1±0,5
Фибриноген, г/л	3,2±0,3	4,0±0,7	4,2±0,5	5,2±0,9*

Примечание. * — достоверность отличия от значений нормы $p \leq 0,05$.

валось снижение уровня ТФ относительно группы больных с отравлениями легкой степени, который превышал норму лишь на 58%. Активность ЦП увеличилась на 20 % относительно нормы, и на треть по сравнению с показателем в группе лиц с легкими отравлениями. На наш взгляд, это свидетельствует о напряжении в антиоксидантной системе и прогрессировании окислительного стресса. Коэффициент К превышал норму на 68% ($p < 0,05$).

Со стороны гемореологических показателей регистрировался рост всех вязкостных характеристик крови и плазмы. Прежде всего, это касалось показателя вязкости крови при малой скорости сдвига, увеличенного на 20% ($p < 0,05$), что способствовало начальным нарушениям кровотока на уровне микроциркуляции. Также регистрировалось увеличение вязкости плазмы на 22% ($p < 0,05$) относительно нормы. Было выявлено усиление агрегации эритроцитов, достоверно превысившее на 15% значения этого показателя у здоровых доноров. Показатель агрегации тромбоцитов обнаруживал тенденцию к росту и, хотя не превышал норму, был выше значения одноименного показателя в группе больных с отравлениями легкой степени.

При тяжелых отравлениях ПФС отмечалась значительная активация процессов ПОЛ — уровни как первичных, так и вторичных продуктов превышали норму в среднем в 3 раза. Концентрация ТФ не отличалась от значения предыдущей группы, а ЦП — была ниже, чем у больных с отравлениями средней тяжести. Это может указывать на расходование данного антиоксидательного фермента в реакциях гашения супероксидного радикала [1] без последующего восполнения, возможно, из-за нарушения синтетической функции печени [3]. В результате коэффициент К превышал норму в 5,2 раза, что свидетельствует о выраженном окислительном дисбалансе с преобладанием процессов пероксидации. Подобное состояние про- и антиоксидантной систем выступало мощным патогенетическим фактором в развитии химической болезни, что подтверждалось клинической картиной и наличием осложнений у данной категории больных на последующих этапах заболевания.

В группе больных с тяжелыми отравлениями все вязкостные характеристики крови и плазмы продолжали увеличиваться. Удельная вязкость крови, как при высоких, так и при низких напряжениях сдвига, превышала норму на 22–25% ($p < 0,05$), а вязкость плазмы — на 42% ($p < 0,05$). Вязкость плазмы, как известно, обусловлена ее белковым и липидным составом. Она увеличивается при повышении содержания в плазме крупнодисперсных белков, в частности, глобулинов, а также тромбина и особенно фибриногена и

продуктов распада фибрина [14, 15]. Как видно из таблицы, с нарастанием тяжести интоксикации количество фибриногена увеличивалось, достигая у больных с тяжелыми отравлениями почти двукратного превышения нормы. Известно, что ПОЛ мембран может, с одной стороны, изменять их проницаемость, способствуя выходу из клеток крупных белковых молекул, а, с другой стороны — приводит к образованию недоокисленных продуктов белкового и липидного обмена и появлению их в крови [1, 2, 4, 10].

Отмечалось увеличение агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов на 32 и 29%, соответственно, по сравнению с нормальными значениями. Вероятно, причиной выявленных нарушений явилось изменение свойств мембран клеток крови вследствие повреждающего действия избыточных продуктов окисления [4, 10].

Важнейшим свойством эритроцитов, обуславливающим их способность выполнять кислородтранспортную функцию, является деформируемость [10, 11, 15]. Нарушение деформируемости эритроцитов имеет место при повреждении или изменении липидного спектра мембран, в частности, под действием продуктов ПОЛ [10]. ИДЭ отражает ригидность эритроцитов, степень жесткости их мембран [11, 16]. В наших наблюдениях по мере увеличения интенсивности окислительного стресса прослеживалась тенденция к росту значения ИДЭ. Связь между изменениями гемореологии и про- и антиоксидантных систем у больных с различными стрессорными воздействиями, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ишемическими состояниями наблюдали и другие авторы [2, 10, 15, 16]. Накопление продуктов ПОЛ и истощение антиоксидантной защиты приводит к увеличению жесткости мембран эритроцитов, повышению их агрегационной активности и изменениям вязкости крови. Возникающие вследствие этого расстройства микроциркуляции крови способствуют развитию тканевой гипоксии и, в свою очередь, усилению дисбаланса в системе ПОЛ-АОС, что приводит к формированию патогенетического «порочного круга».

Заключение

Таким образом, установлено, что по мере нарастания интенсивности окислительного стресса наблюдается усугубление нарушений вязкостных и агрегационных свойств крови, ведущим механизмом которых является повреждение клеток крови вследствие увеличения жесткости их мембран и выхода крупнодисперсных молекул в плазму под действием избыточных продуктов ПОЛ.

Литература

1. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. и соавт. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008.
2. Рябов Г. А., Азизов Ю. М., Пасечник И. Н. и соавт. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях. Вестн. интенс. терапии 2002; 4: 4–7.
3. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2000.
4. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). СПб.: Медицинская пресса; 2006.
5. Казан В. Е., Орлов В. Н., Прилитоко Л. Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов М.; 1986.

6. *Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р., Мажуль Л. М.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопр. мед. химии* 1987; 33 (1): 118–122.
7. *Duggan D. E.* Spectrofluorometric determination of tocopherols. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 84: 1116–1122.
8. *Ravin H. A.* An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *J. Lab. Clin. Med.* 1961; 58: 161–168.
9. *Давыдов Б. В., Полумисков В. Ю., Голиков П. П., Голиков А. П.* Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. *Клиническая лабораторная диагностика. Тез. докл. 4 Всесоюз. Съезда специалистов по лабораторной диагностике.* М.; 1991. 48–49.
10. *Ройтман Е. В., Дементьева И. И., Азизова О. А. и соавт.* Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободно-радикальных процессов *Клин. лаб. диагностика* 2001; 3: 42–43.
11. *Макаров В. А., Горбунова Н. А.* Гемостаз и реология крови. М.; 2003.
12. *Шестаков В. А., Александрова Н. П.* Агрегация эритроцитов у больных тромбэмболическими поражениями магистральных сосудов. *Кардиология* 1974; 14 (4): 103–107.
13. *Born G. V.* Quantitative investigations into aggregation of blood platelets. *J. Physiol. (London)*. 1962; 162 (Suppl.): 67–68.
14. *Большев Л. Н., Смирнов Н. П.* Таблицы математической статистики. М.: Наука; 1983.
15. *Зинчук В. В., Борисюк М. В.* Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма. *Успехи физиологич. наук* 1999; 30 (3): 38–48.
16. *Chen X., Feng L., Jin H. et al.* Quantification of the erythrocyte deformability using atomic force microscopy: correlation study of the erythrocytes deformability with atomic force microscopy and hemorheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009; 43 (3): 243–251.

Поступила 13.04.10

**RESUSCITATION
DECEMBER 2-4 2010
PORTO PORTUGAL**

FIRST ANNOUNCEMENT

The Guidelines Congress

**10TH SCIENTIFIC CONGRESS OF THE
EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL**

**European
Resuscitation
Council**