

## ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПОЛИТРАВМЫ

С.Р. ПИДРУЧНАЯ, Г.Н. СТЕПАНОВА, Н.Е. ЛИСНИЧУК, У.М. ЗАХАРЧУК

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского,  
Украина, г. Тернополь

## ЭРТА ВА КЕЧКИ ПОЛИТРАВМА ШАРОИТИДА ҲАР ХИЛ ЁШДАГИ ҲАЙВОНЛАРДА ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ ВА АНТИОКСИДАНТ ҲИМОЯ ЖАРАЁНЛАРИНИНГ ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ

С.Р. ПИДРУЧНАЯ, Г.Н. СТЕПАНОВА, Н.Е. ЛИСНИЧУК, У.М. ЗАХАРЧУК

И.Я. Горбачевский номидаги Тернополь давлат медицина университети, Украина, Тернополь

## INTERDEPENDENCE OF PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN ANIMALS OF DIFFERENT AGE IN CASE OF POLYTRAUMA

S.R. PIDRUCHNA, N.M. STEPANOVA, N. YE. LISNYCHUK, U.M. ZAKHARCHUK

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine, Ternopil

*Политравмани келтириб чиқаргандан кейин эрта даврларда ёш каламушларда липид пероксидация ва антиоксидант тизим (АОТ) кўрсаткичлари ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланди. Политравмани келтириб чиқаргандан 1, 3 ва 24 соатдан кейин ёғлар перекисли оксидланиши кўрсаткичлари ошиб борди ва АОТ ферментлари фаоллашди. Политравманинг кечки даврларида (14 сутка) 3 ойлик ҳайвонларда антиоксидант ҳимоя (АОХ) омиллари камайди, буни жигардаги супероксиддисмутаза (СОД) фаоллиги ва қондаги церулоплазмин (ЦП) даражаси ўртасидаги бевосита кучли корреляцион боғлиқлик ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ) аниқланганлиги кўрсататди. 6 24 ойлик каламушларда политравмадан 1, 3 ва 24 соатдан кейин МДА даражаси ва АОХ кўрсаткичлари ўртасида қайта статистик аҳамиятли корреляцион боғлиқлик аниқланди. 6 ва 24 ойлик ҳайвонларда политравманинг кечки даврларида МДА юқори бўлиши фонида АОТ ферментларининг камайиши аниқланди. Ёшларнинг перекисли оксидланиши (ЁПО) жараёни фаоллашганда политравма бўлган ҳар хил ёшдаги ҳайвонларда АОТ адапцион захирасининг камайишига олиб келади ва аксинча, АОХ потенциали камайишининг чуқурлашиши липопероксидация жараёнларининг фаоллашишига олиб келади, бу эса политравманинг ҳар хил даврларида травма олган ҳайвонларда АОХ тизимида дисбаланснинг нисбатан кучайиб боради деб ҳисоблаб, политравмада ЁПО жараёнини фаоллаштиради.*

**Калит сўзлар:** политравма, ёш, каламушлар, ёшларнинг перекисли оксидланиши, антиоксидант тизим.

*The experiment model of polytrauma of animals 3, 6, 24-month old was conducted according to the method of A.A. Hudyma. The research was conducted after 1, 3, 24 hours and for 14 days after modulation of polytrauma. The activity of processes of lipid peroxidation was judged by the content of TBK-active products. Activity of superoxide dismutase, catalase and the content of ceruloplasmin was determined by biochemical methods. Statistic processing of material was carried out by parametric methods. The analysis of the relationship between the two features in the presence of a normal distribution was estimated by the results of the correlation analysis by Pearson. We have established the relationship between lipid peroxidation and AOS in three-month young rats in the early stages after the polytraumatic modeling. At 1, 3 and 24 hours after the polytraumatic modeling, lipid peroxidation indexes increased and enzymes of AOS were activated. In late terms after the modeling of polytrauma (14 days) in animals of 3 months old AOS protection was absent by the established direct strong correlation between the activity of SOD of the liver and blood CP ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ). In 6 and 24-month old rats, after 1, 3, and 24 hours after polytraumatic modeling, there were found inverse statistically significant correlation connections between MDA level and AOS indicators. In the late stages of the modeling of polytrauma of animals of 6 and 24 months old there was a depletion of enzymatic link of AOS on the background of high content of MDA. The increase of intensification of lipid peroxidation processes leads to a decrease in the adaptation resources of AOS in animals of different age groups with polytrauma and vice versa, increase in exhaustion of the AOS potential leads to activation of lipid peroxidation which induces peroxidation processes in polytrauma. It predicts the progressing of misbalance in antioxidant system in injured animals in different terms of polytrauma.*

**Key words:** polytrauma, age, rats, lipid peroxidation, antioxidant system.

**Введение.** Травматизм является значительной медицинской и социальной проблемой современного периода. У лиц трудоспособного возраста травматизм стал основной причиной смерти, опередив сердечно-сосудистую и онкопатологию [1, 4]. В настоящее время процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах отводится важная роль как одному из основных механизмов повреждения клеток. Интенсивность свободнорадикального окисления определяется, с одной стороны, скоростью образования инициаторов перекисления – свободных радикалов, а с другой – функциональным состоянием системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Многочисленными исследованиями доказано, что в условиях тяжелой травмы имеет место интенсификация ПОЛ и истощение АОС [3, 5].

Известно, что с увеличением тяжести травмы усиливается интенсивность липидной перекисидации, обычно в ранние сроки политравматического поражения. В работах отдельных авторов прослежена динамика показателей ПОЛ в периоды ранних и поздних проявлений тяжелой травмы. Основную причину этого явления авторы видят в истощении антиоксидантной защиты, поскольку большинство показателей ферментативных и неферментативных звеньев антиоксидантной защиты колебалась в противофазе относительно содержания продуктов ПОЛ [2, 9].

Интенсификация ПОЛ приводит к изменениям физико-химических свойств мембран, перераспределению липидов в них, окислительным соединениям, подавлению активности ферментов, разобщению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования и другим неблагоприятным эффектам. Свободные радикалы способны вызвать неспецифическое дегидрирование биомолекул, нарушить функционирование белков, лишать органеллы необходимой физиологической активности [7, 10].

Необходимо отметить, что при изучении механизмов воздействия на организм посторонних веществ, способных инициировать процессы липопероксидации, принимают во внимание специфичность антиоксидантных систем различных органов и тканей. По данным исследователей, в различных органах преобладают определенные компоненты антиоксидантной системы [3, 11].

Интенсификация ПОЛ сочетается с изменениями антирадикальной защиты, проявляется дисрегуляцией в системе перекисидации – антиоксидации, причем выраженность этого дисбаланса зависит от возраста и периода травматической болезни. Также оксидативный стресс усиливается при наличии избыточного количества субстрата (гипертриглицеридемия). Вместе с тем литературные данные являются разрозненными и противоречивыми, по изменению содержания основных

показателей свободнорадикальных реакций и активности антиоксидантных ферментов у лиц разного возраста в ранние и поздние периоды травматической болезни. До конца не выяснены корреляционные взаимосвязи между отдельными показателями, характеризующими состояние биологических мембран и активность антиоксидантных ферментов. Учитывая вышеизложенное, целесообразно исследовать роль прооксидантно-антиоксидантной системы в условиях моделирования политравмы, а также установить корреляционные связи между показателями ПОЛ и АОС.

Дискуссионным продолжает оставаться вопрос о роли активности антиоксидантных (АО) ферментов в условиях моделируемой политравмы, поэтому важно установить корреляционные связи между показателями ферментативного и неферментативного звена АОЗ.

**Цель работы** – установить корреляционные связи между некоторыми показателями ПОЛ и АОС и показателями ферментативного и неферментативного звена АОЗ.

**Материалы и методы.** Моделирование политравмы проводили под тиопентал-натриевым обезболиванием (60 мг на килограмм массы). В асептических условиях у животных вызывали кровотечение из бедренной вены (около 20% объема циркулирующей крови), 1 мл которой вводили в паранефральную клетчатку для воспроизведения эндогенной интоксикации. Далее из оперативного доступа щипцами Люэра ломали левую бедренную кость, рану на бедре зашивали. Исследование проводили через 1, 3, 24 час и 14 суток после моделирования политравмы. Об активности процессов липопероксидации судили по содержанию ТБК-активных продуктов [1]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови определяли по методике [6, 8].

Активность каталазы в гомогенате печени и плазме крови определяли по методике М.А. Корлюка и соавторов [5]. Содержание церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови определяли по методике В. Г. Колба, В.С. Камышникова [4]. Статистическую обработку материала проводили параметрическим методом Стьюдента. Анализ взаимосвязи двух признаков при наличии нормального распределения оценивали по результатам корреляционного анализа по Пирсону ( $r$ ). Оценку достоверности коэффициентов корреляции проводили, сравнивая рассчитанные коэффициенты с критическими (исходя из свойств коэффициентов корреляции и степеней свободы).

**Результаты и обсуждение.** Нами установлена взаимосвязь между показателями липидной перексидации и показателями АОС у 3-месячных крыс молодого возраста в ранние сроки после моделирования политравмы. На 1-ый час после моделирования политравмы росли показатели пере-

кисного окисления липидов и активировались ферменты АОС. На это указывают прямые статистически значимые связи между уровнем МДА и активностью СОД ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 1), а также прямые корреляционные связи между содержанием МДА и ЦП в плазме крови и активностью каталазы в печени ( $r = 0,43$  и  $r = 0,41$  соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис. 3, 4) через 3 часа после моделирования политравмы.

Об активации АОС в ранние периоды травматического поражения свидетельствует наличие прямых значительных статистически значимых связей между уровнем ЦП в сыворотке крови и активностью СОД ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2). Через 24 час после начала эксперимента у животных молодого возраста наблюдалось снижение потенциала АОЗ на фоне активации ПОЛ, что подтверждается наличием обратных корреляционных связей между уровнем МДА и ЦП в плазме крови и активностью каталазы печени ( $r = -0,58$  и  $r = -0,56$  соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис. 5, 6). В поздние сроки после моделирования политравмы (14 суток) у животных 3-месячного возраста истощалась

АОС защиты, о чем свидетельствуют установленные прямые сильные корреляционные связи между активностью СОД печени и уровнем ЦП крови ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 7). У половозрелых 6-месячных крыс на 1-ый час после моделирования политравмы зафиксированы обратные статистически значимые корреляционные связи между уровнем МДА и ЦП сыворотки и активностью СОД ( $r = -0,44$  и  $r = -0,47$  соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис. 8, 9).

Между активностью СОД и уровнем ЦП на 1-ый час после моделирования политравмы и активностью СОД и каталазы печени на 3-ий час эксперимента установлено наличие прямых статистически значимых корреляционных связей ( $r = 0,52$  и  $r = 0,49$  соответственно,  $p < 0,05$ ) (рис. 10, 11). Найденные взаимозависимости указывают, что наиболее ранние сроки моделирования политравмы (1 и 3 час) являются наиболее критическими для половозрелых особей, так как отмечается рост показателей ПОЛ на фоне еще не активированной системы АОЗ (по уровню СОД, ЦП и каталазы печени).

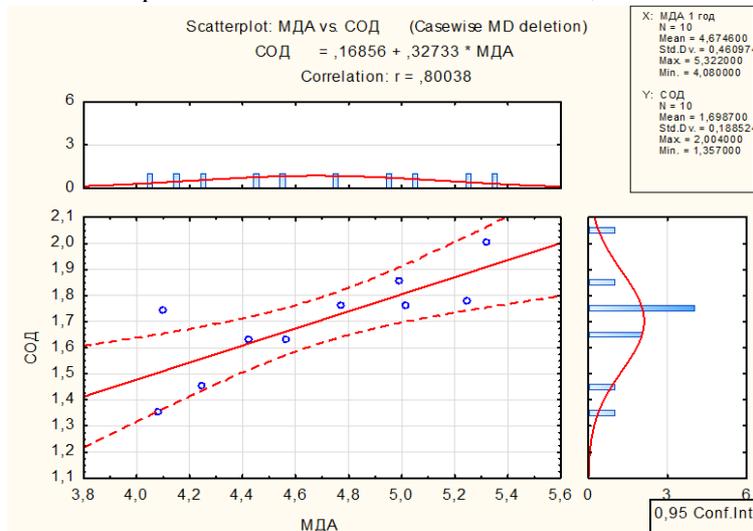


Рис. 1. Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови и активностью СОД (уд.ед./мг) у крыс 3-месячного возраста через 1 час после моделирования политравмы

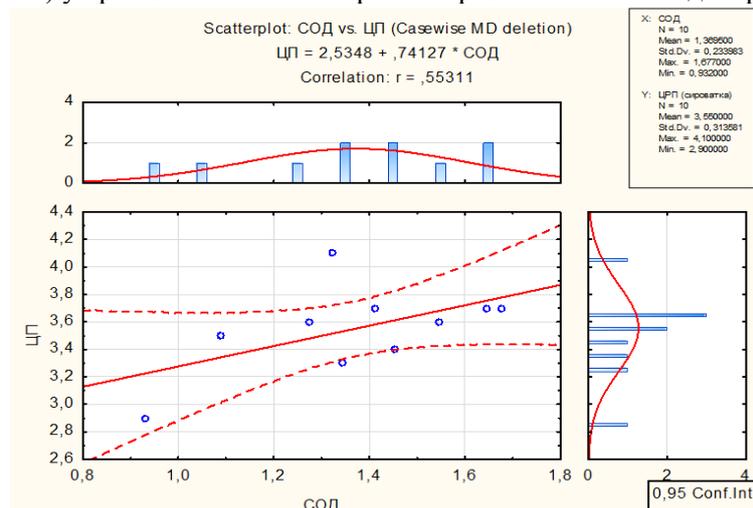


Рис. 2. Матрица корреляционных связей между активностью СОД (уд.ед./мг) печени и содержанием ЦП (г/л) в сыворотке крови у крыс 3-месячного возраста на 1-ый час после моделирования политравмы

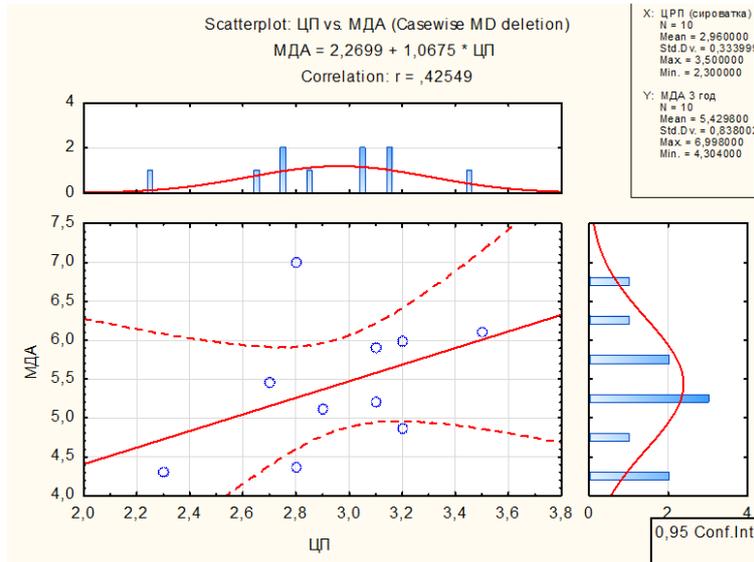


Рис. 3. Матрица корреляционных связей между содержанием ЦП (г/л) и МДА (у.ед./л) в сыворотке крови у крыс 3-месячного возраста на 3-ий час после моделирования политравмы

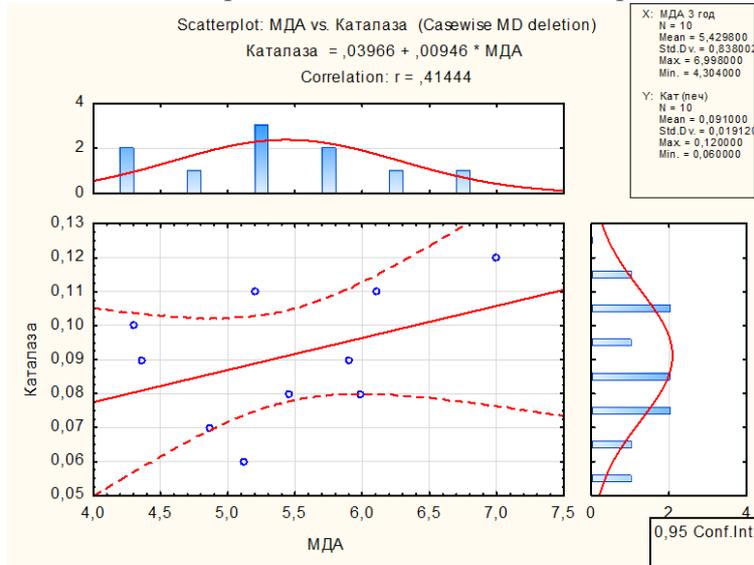


Рис. 4. Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови и активностью каталазы печени (мккат/кг) у крыс 3-месячного возраста на 3-ий час после моделирования политравмы

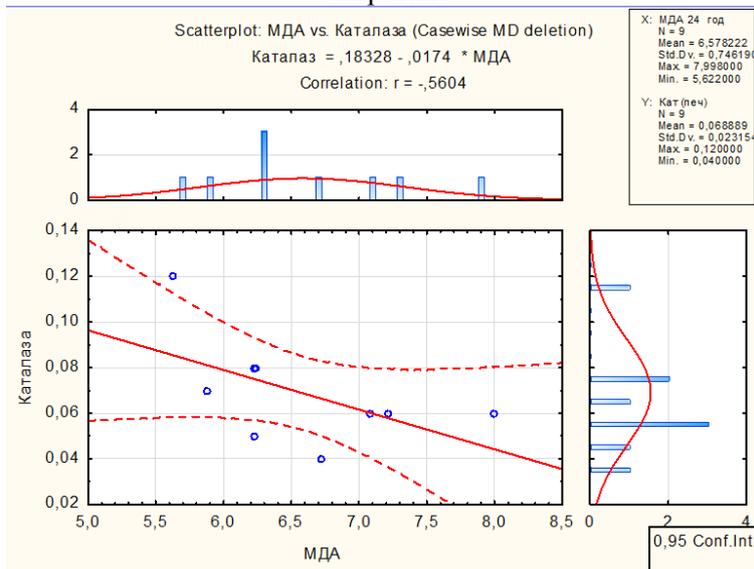


Рис. 5. Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови и активностью каталазы (мккат/кг) у крыс 3-месячного возраста на 24 час после моделирования политравмы

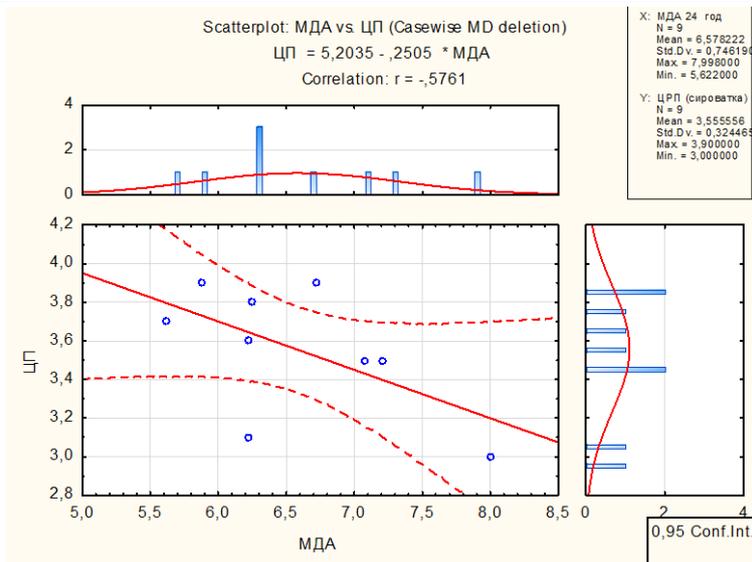


Рис. 6. Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) и ЦП (г/л) в сыворотке крови у крыс 3-месячного возраста через 24 часа после моделирования политравмы

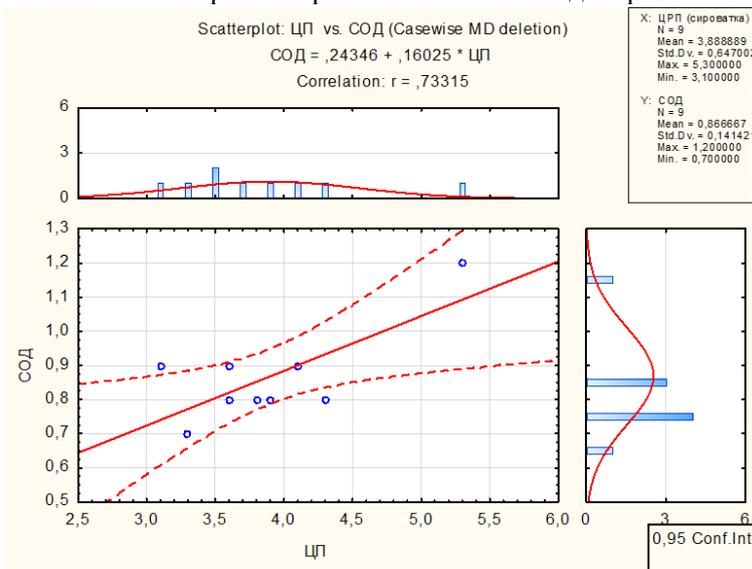


Рис. 7. Матрица корреляционных связей между содержанием ЦП (г/л) в сыворотке крови и активностью СОД (уд.ед./мг) у крыс 3-месячного возраста на 14 сутки после моделирования политравмы

Через 24 часа после моделирования политравмы отмечалась активация ферментативных и неферментативных звеньев АОЗ в условиях дальнейшей интенсификации ПОЛ. Это подтверждено наличием прямых статистически значимых корреляционных связей между уровнем МДА и активностью СОД ( $r = 0,65, p < 0,05$ ) (рис. 12) и между уровнем ЦП сыворотки и активностью СОД печени ( $r = 0,52, p < 0,05$ ) (рис. 13). В поздние сроки политравмы у половозрелых животных 6-месячного возраста отмечалось истощение потенциалов АОЗ и высокая активность процессов липопероксидации по выявленным обратным значительным корреляционным связям между уровнем МДА и активностью СОД ( $r = -0,58, p < 0,05$ ) (рис. 14), а также по наличию прямых значений корреляционных связей между уровнем ЦП и активностью каталазы крови ( $r = 0,54, p < 0,05$ ) (рис. 15). Полученные данные указывают на истощение

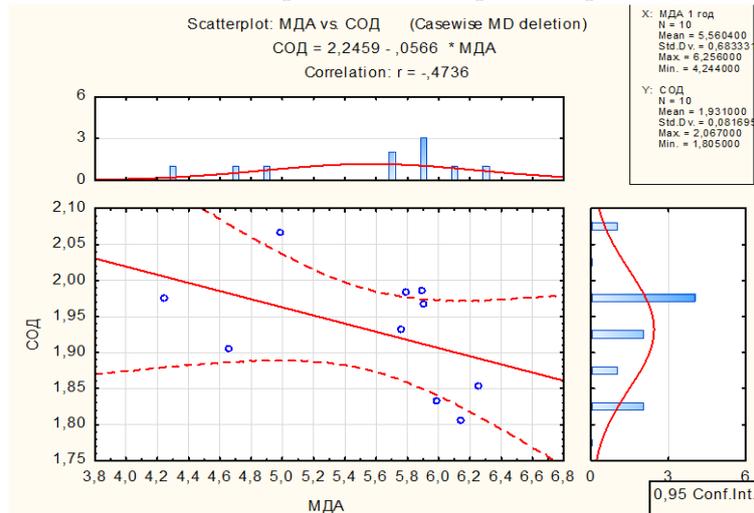
ферментов АОЗ как в печени, так и в сыворотке крови половозрелых крыс 6-месячного возраста в поздние сроки политравмы.

У старых (24-месячных) крыс отмечались обратные статистически значимые корреляционные связи между уровнем МДА и активностью каталазы крови ( $r = -0,39, p < 0,05$ ) (рис. 16) через 1 час после моделирования политравмы и между активностью СОД и уровнем МДА ( $r = -0,36, p < 0,05$ ) (рис. 17) через 3 часа эксперимента.

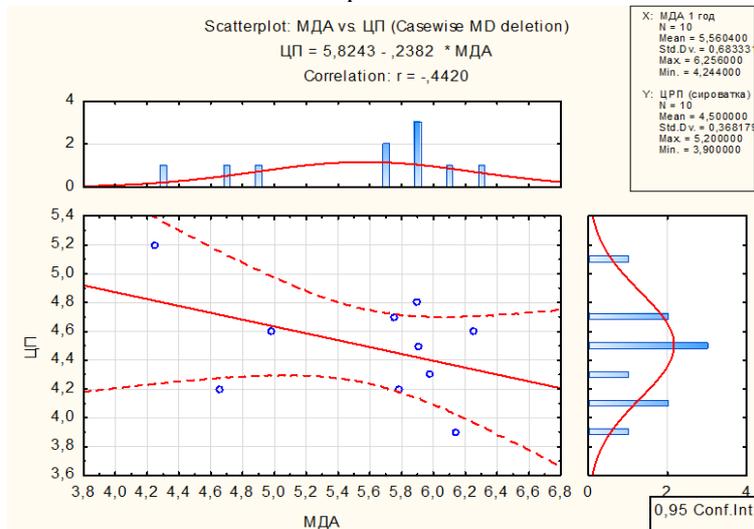
Данные взаимосвязи указывают, на то, что в наиболее ранние сроки политравмы не отмечается активация АОЗ на фоне значительной интенсификации липопероксидации. Лишь через 24 часа после моделирования политравмы у животных старшего возраста наблюдается активация ферментативного звена АОЗ (при наличии прямых статистически значимых корреляционных связей между уровнем МДА и ЦП сыворотки крови ( $r = 0,52,$

$p < 0,05$ ) (рис. 18) в условиях дальнейшей активации ПОЛ. В поздние сроки моделирования политравмы у животных 24-месячного возраста имеется истощение ферментативного звена АОС на фоне высокого содержания МДА. В поздние периоды

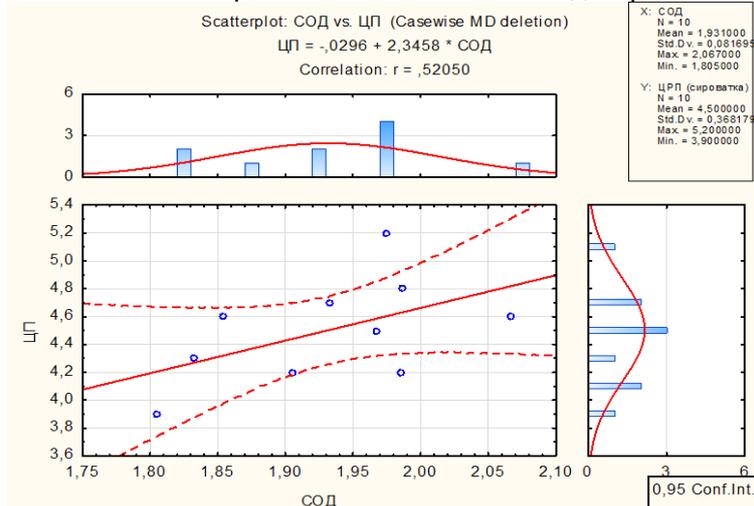
политравмы у старых животных начинает активироваться ферментативное звено АОС (при наличии прямых умеренных корреляционных связей между уровнем МДА и активностью СОД ( $r = 0,31, p < 0,05$ ) (рис. 19).



**Рис. 8.** Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови и активностью СОД (уд.ед./мг) в печени крыс 6-месячного возраста на 1-ый час после моделирования политравмы



**Рис. 9.** Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) и ЦП (г/л) в сыворотке крови крыс 6-месячного возраста на 1-ый час после моделирования политравмы



**Рис. 10.** Матрица корреляционных связей между активностью СОД (уд.ед./мг) и содержанием ЦП (г/л) в печени крыс 6-месячного возраста на 1-ый час после моделирования политравмы

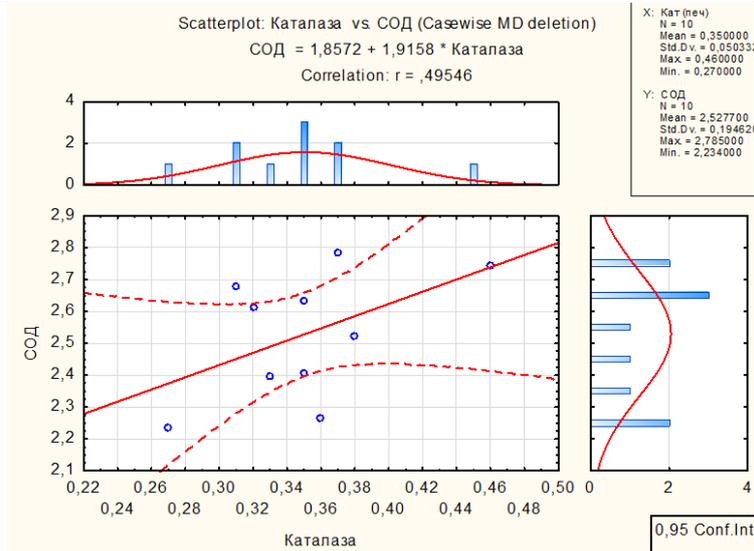


Рис. 11. Матрица корреляционных связей между активностью каталазы (мккат/мг) и СОД (уд.ед./мг) в печени крыс 6-месячного возраста на 3-ий час после моделирования политравмы

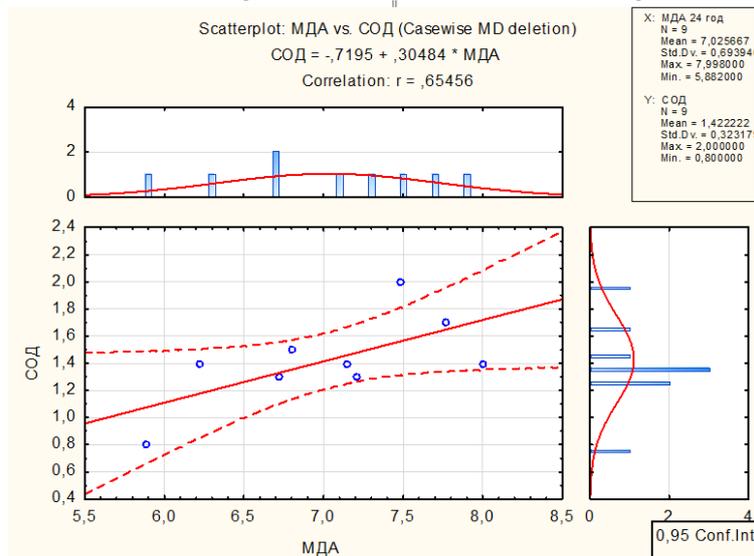


Рис.12. Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови и активностью СОД (уд.ед./мг) в печени крыс 6-месячного возраста через 24 часа после моделирования политравмы

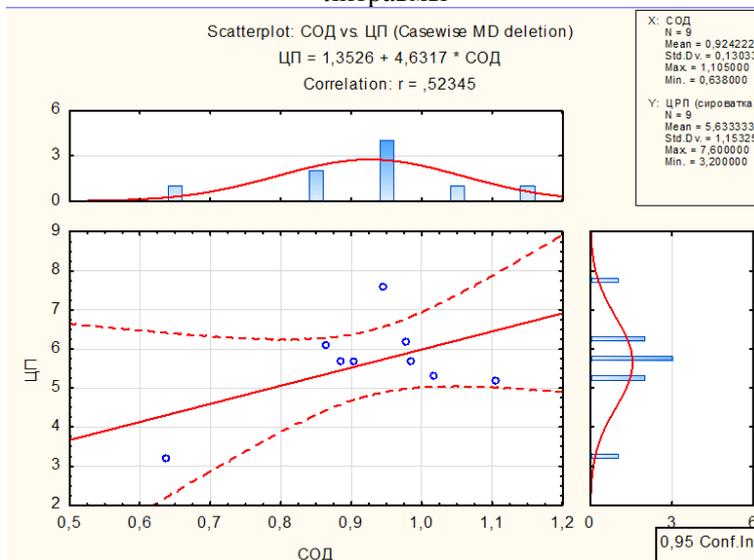


Рис. 13. Матрица корреляционных связей между активностью СОД (уд.ед./мг) в печени крыс и содержанием ЦП (г/л) в сыворотке крови крыс 6-месячного возраста через 24 часа после моделирования политравмы

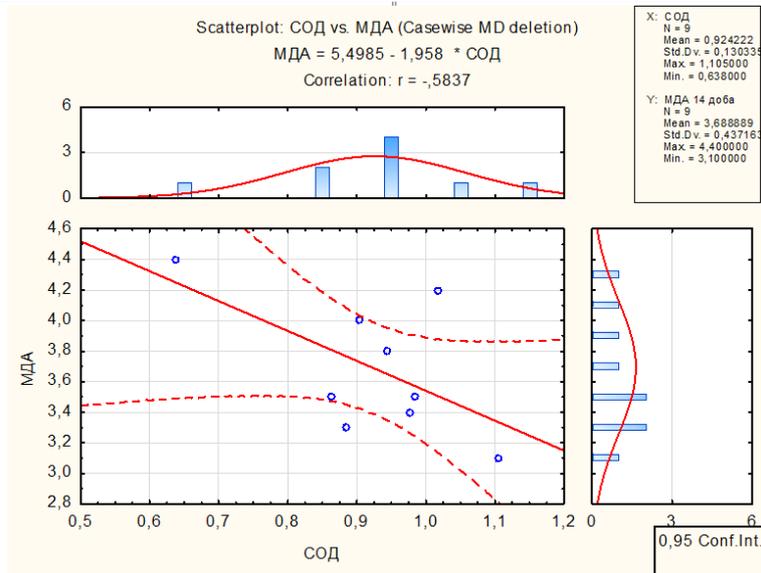


Рис. 14. Матрица корреляционных связей между активностью СОД (уд.ед./мг) в печени и содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови крыс 6-месячного возраста на 14 сутки после моделирования политравмы

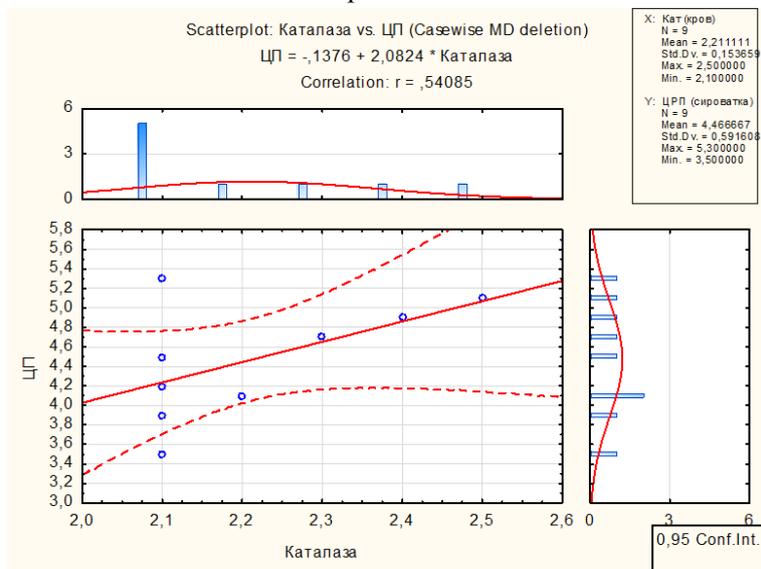


Рис. 15. Матрица корреляционных связей между активностью каталазы (мккат/л) и содержанием ЦП (г/л) в сыворотке крови крыс 6-месячного возраста на 14 сутки после моделирования политравмы

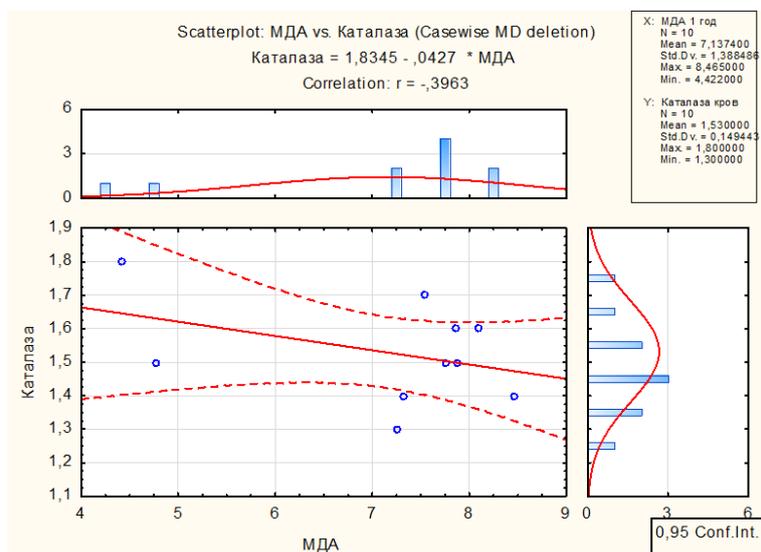
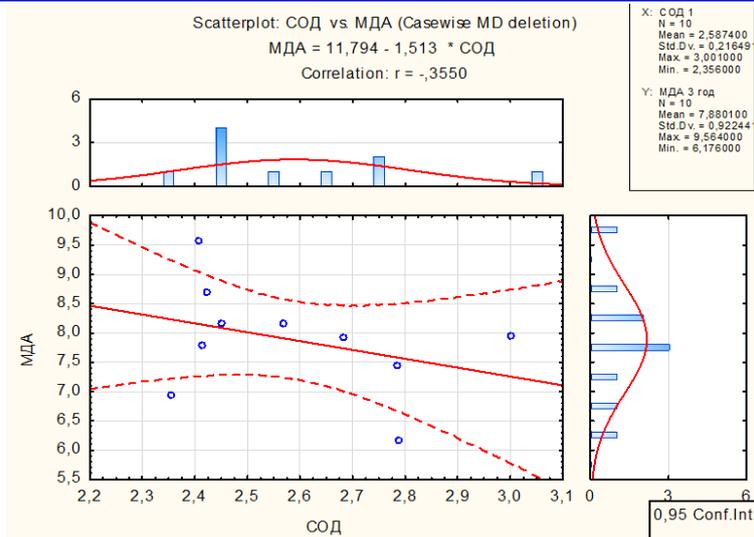
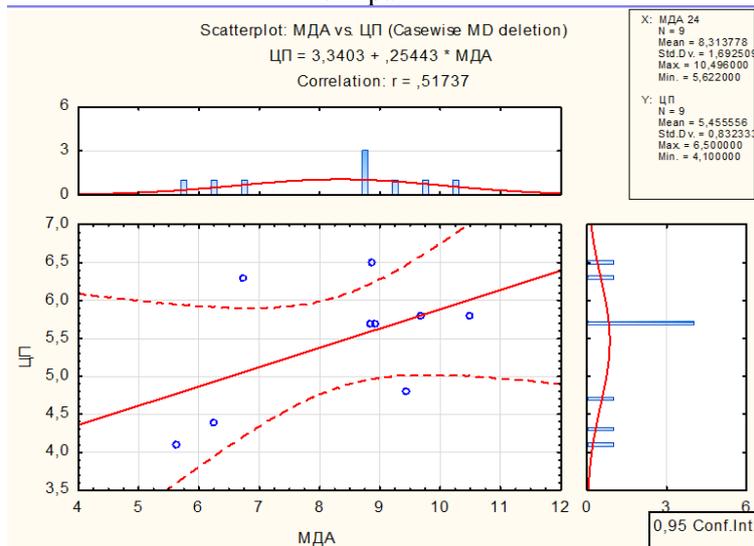


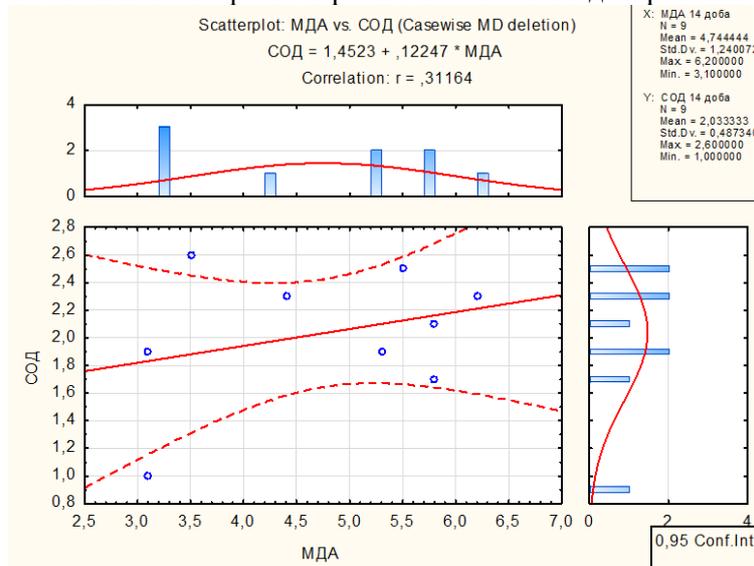
Рис. 16. Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) и каталазы (мккат/л) в сыворотке крови крыс 24-месячного возраста через 1 час после моделирования политравмы



**Рис.17.** Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови и активностью СОД (уд.ед./мг) в печени крыс 24-месячного возраста через 3 часа после моделирования политравмы



**Рис. 18.** Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) и ЦП (г/л) в сыворотке крови крыс 24-месячного возраста через 24 часа после моделирования политравмы



**Рис. 19.** Матрица корреляционных связей между содержанием МДА (у.ед./л) в сыворотке крови и активностью СОД (уд.ед./мг) в печени крыс 24-месячного возраста на 14 сутки после моделирования политравмы

**Выводы.** Установленные особенности взаимозависимости про- и антиоксидантных факторов подтверждают, что повышение интенсификации процессов ПОЛ ведет к уменьшению адаптационных ресурсов АОС у животных разных возрастных групп в условиях политравмы. Соответственно, углубление истощения потенциала АОЗ приводит к активации процессов липопероксидации. Таким образом, активацию процессов ПОЛ при политравме можно считать предиктором по отношению к прогрессированию дисбаланса в системе ПОЛ/АОЗ у травмированных животных в различные сроки после травмы, что подтверждается выявленными взаимозависимостями между оксидативным стрессом и параметрами АОС. Установлено наличие обратных статистически значимых корреляционных связей между показателем МДА и активностью СОД, каталазы и уровнем церулоплазмينا.

#### Литература:

1. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 11. – С. 41-46.
2. Зыблев С. Л., Дундаров З. А. Состояние метаболизма при экспериментальной острой массивной кровопотери в зависимости от проводимой терапии // *Новости хирургии.* – 2013. – Т 21 (5). – С. 3-10.
3. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантный баланс у тканині печінки в динаміці політравми // *Шпитальна хірургія.* – 2013. – №4. – С. 40-44.
4. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии. – М.: Беларусь, 1982.
5. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. А. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело.* – 1988. – №1. – С. 16-19.
6. Селиверстов П. А., Шапкин Ю. Г. Оценка тяжести и прогнозирование исхода политравмы: современное состояние проблемы (обзор) // *Современные технологии в медицине.* – 2017. – № 9 (2). – С. 207–218.
7. Ek O., Muhr M., Hulting A.L., Jansson K.A. Traumatic brain injury and fracture // *Lancet.* – 2013. – V. 381 (9869). – P. 874.
8. Gentile L.F., Nacionales, D.C., Cuenca, A.G. Identification and description of a novel murine model for polytrauma and shock. – *Crit. Care Med.* – 2013. – V. 41 (4). – P. 1075-1085.
9. Kasymova G. G. Effect of combined pharmacotherapy lipid peroxidation and activity of enzymes antioxidant protection in rat livergепato cancerogeneze. // *European science review.* – 2016. – P. 110-113.

10. Markin A. A. Lipid Peroxidation and the Antioxidant Protection System in Humans Exposed to Hypergravity of Varying Intensity // *Human Physiology.* – 2016. – № 42(5). – P. 546–549.

11. Verchere, J., Blanot, S., Vergnaud, E. Mortality in severe traumatic brain injury // *Lancet Neurol.* – 2013. – V. 12 (5). – P. 426-427.

### ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПОЛИТРАВМЫ

С.Р. ПИДРУЧНАЯ, Г.Н. СТЕПАНОВА,  
Н.Е. ЛИСНИЧУК, У.М. ЗАХАРЧУК

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского,  
Украина, г. Тернополь

Установлена взаимосвязь между показателями липидной пероксидации и показателями АОС у крыс молодого возраста в ранние сроки после моделирования политравмы. Через 1, 3 и 24 час после моделирования политравмы возрастали показатели перекисного окисления липидов и активировались ферменты антиоксидантной системы (АОС). В поздние сроки после моделирования политравмы (14 суток) у животных 3-месячного возраста истощались факторы антиоксидантной защиты (АОЗ), о чем свидетельствуют установленные прямые сильные корреляционные связи между активностью СОД печени и уровнем ЦП крови ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ). У 6- и 24-месячных крыс через 1, 3 и 24 час после моделирования политравмы зафиксированы обратные статистически значимые корреляционные связи между уровнем МДА и показателями АОЗ. В поздние сроки моделирования политравмы у животных 6- и 24-месячного возраста отмечено истощение ферментативного звена АОС на фоне высокого содержания МДА. Установлено, что повышение интенсификации процессов ПОЛ ведет к уменьшению адаптационных ресурсов АОС у животных разных возрастных групп с политравмой, и наоборот, углубление истощения потенциала АОЗ приводит к активации процессов липопероксидации, что позволяет активацию процессов ПОЛ при политравме считать предикторной относительно прогрессирования дисбаланса в системе АОЗ у травмированных животных в различные сроки политравмы.

**Ключевые слова:** политравма, возраст, крысы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.