

УДК 616-036.65+612.015.39:546.72

©Коллектив авторов

**КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ КАК ЛОГИЧЕСКАЯ  
И ЗАКОНОМЕРНАЯ ЦЕПЬ СОБЫТИЙ В НАРУШЕНИИ  
МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА  
(обобщение экспериментальных исследований)**

*Ю.П. Орлов<sup>1\*</sup>, В.Н. Лукач<sup>1</sup>, В.Т. Долгих<sup>1</sup>, Е.Л. Соболева<sup>3</sup>, А.В. Иванов<sup>1</sup>,  
А.Э. Любавина<sup>2</sup>, А.М. Иванова<sup>1</sup>, А.С. Болтрученко<sup>1</sup>, В.В. Бороненко<sup>1</sup>,  
Е.Ф. Кожевникова<sup>1</sup>, С.В. Пожаров<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, Омск, 644093,  
мкр. Входной, 54; эл. почта: orlov-up@mail.ru

<sup>2</sup>Омская областная детская клиническая больница, Омск

<sup>3</sup>Иркутская областная ордена “Знак Почёта” клиническая больница, Иркутск

Исследовали роль нарушения обмена железа в активации свободно-радикального окисления, расстройствах центральной гемодинамики и микроциркуляции, развитии эндотелиальной дисфункции при моделировании синдрома эндотоксемии и тяжёлой костной травмы. критических состояниях. Выявлено, что при всех моделях критических состояний в сыворотке крови уменьшается концентрация трансферрина, увеличивается содержание концентрации ферритина, нарушаются реологические свойства крови и выявляются признаки дисфункции эндотелия. Предварительно вводимый дефероксамин в дозе 80 мг/кг восстанавливал концентрацию трансферрина, снижал уровень ферритина, способствовал нормализации реологических свойств крови и уменьшению степени деструкции эндотелия вследствие уменьшения в сыворотке крови концентрации  $Fe^{2+}$ .

**Ключевые слова:** трансферрин, ферритин, микроциркуляция, фактор Виллебранда, дефероксамин.

**ВВЕДЕНИЕ.** В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается как проявление, характерное для любого критического состояния независимо от его этиологии [1-3]. Подобный взгляд обусловлен тем, что повреждение эндотелия при критических состояниях во многом связано с активацией процессов свободно-радикального окисления (СРО), которые прогрессируют в условиях реперфузии и реоксигенации [4-6], что является некой “ятрогенией” или следствием проводимой инфузионной терапии.

В основе реперфузионно-реоксигенационного синдрома, как известно, лежит развитие сложного комплекса патофизиологических изменений – недостаточность капиллярной перфузии, (так называемый феномен no-reflow), образование активных форм кислорода, секреция мощных медиаторов воспаления (лейкотриенов, тромбоксанов, фактора активации тромбоцитов и др.).

\* - адресат для переписки

Но причина последующей возрастающей капиллярной проницаемости (reflow-paradox) до настоящего времени окончательно не выяснена. По мнению ряда исследователей, именно свободные радикалы кислорода (и в большей степени супероксидный анион-радикал) являются пусковым фактором образования ряда метаболитов, обладающих выраженным окислительным потенциалом (например, гидроксильный радикал), приводящих к нарушению трофики и архитектоники эндотелиальных клеток [4, 5]. Однако нужно учитывать, что только присутствие свободного, несвязанного железа  $Fe^{2+}$  “включает” реакцию Хабера-Вайса и способствует началу разветвления цепи СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 7].

Воспалительному процессу свойственна деструкция какого-то объёма клеточной массы, но количество железа, которое может потенцировать процессы СРО и ПОЛ в катастрофических размерах, в тканях незначительно, и, как правило, не превышает в биологических жидкостях 10 мкмоль/л, а в тканях – 30-40 мкмоль/кг массы ткани [4]. Основная же масса железа (70% всех запасов организма) сконцентрирована в эритроцитах, которые наиболее тесно контактируют с эндотелием [8]. Настоящая работа является попыткой обобщить раннее полученные результаты и сформулировать отдельное звено патогенеза (расстройства в обмене железа) в цепи закономерных патофизиологических процессов некоторых критических состояний.

**МЕТОДИКА.** Эксперименты проведены с учётом положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В эксперимент брали крыс-самцов линии “Вистар” в возрасте 5-6 мес через 10-12 ч после еды при свободном доступе к воде. Рассчитывали объём выборки животных, минимально достаточный для обеспечения достоверности выводов исследования, по формуле Lopez-Jimenez et al. [9].

С целью определения вклада ионов железа в манифестацию сепсиса нами был проведен первый эксперимент. В первой серии опытов на фоне иммунодефицита (введение преднизолона в дозе 16 мг в течение 2 недель) 40 животных массой  $222 \pm 14$  г, инфицировали живой культурой *P. aeruginosa* путём внутрибрюшинного введения 2,5 мл взвеси в дозе  $3 \times 10^9$  клеток по оптическому стандарту мутности МакФарланда. В первой группе опытов ( $n=10$ ) животным внутрибрюшинно вводили плацебо (5 мл 0,9% раствора NaCl), а во второй группе ( $n=10$ ) – с целью связывания  $Fe^{2+}$  за 2 ч до введения живой культуры вводили дефероксамин (десферал) из расчёта 80 мг/кг в 5 мл 0,9% раствора NaCl. У всех крыс моделировали синегнойный перитонит. Доказательством последнего явилось высеивание из содержимого брюшной полости и гомогенатов печени и почек *P. aeruginosa* в  $3 \times 10^7$  КОЕ. Животным третьей группы ( $n=10$ ) вводили только культуру синегнойной палочки. Контрольную группу составили 10 интактных, но иммунизированных животных.

Во второй серии опытов использовано 40 крыс-самцов с массой  $208 \pm 20$  г. После достижения хирургической стадии обезболивания на фоне эфирного наркоза (эфир производства ОАО “Синтез” Курган, Россия) производили перелом обеих бедренных костей. В результате нанесенной механической травмы отмечено формирование большой межмышечной гематомы и нарушение целостности диафиза бедренной кости. В I группе этой серии

10 животным нанесение травмы было произведено без использования дефероксамина. Во II группе (10 животных) предварительно за 2 ч до нанесения травмы в брюшную полость вводился дефероксамин (десферал) в дозе 80 мг/кг в 5 мл 0,9% раствора NaCl. В III группе (10 животных) травма была нанесена с предварительным (за 2 часа до травмы) забрюшинным введением плацебо (5 мл 0,9% раствора NaCl). 10 животных составили IV группу контроля.

Результаты проведенных 2 экспериментов подтвердили участие нарушенного обмена железа в патогенезе расстройств микроциркуляции при тяжелой костно-мышечной травме, сопровождающейся массивным кровотечением, и при абдоминальном сепсисе, с характерной для них гиповолемией. В обоих случаях расстройства в обмене железа сопровождались развитием гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, что способствовало накоплению  $\text{Fe}^{2+}$  с последующей инициацией СРО и манифестацией ПОЛ [10, 11]. Также было выявлено, что при указанных критических состояниях эндотоксемия связана с нарушенным обменом железа, что подтверждает зависимость бактериальной флоры от наличия той или иной концентрации железа [10, 11].

Анализ результатов двух экспериментов позволил выявить и общие звенья в механизме расстройств микроциркуляции при различных критических состояниях [10, 11]. Это дает возможность предположить наличие и единого механизма реперфузии при критических состояниях и, возможно, единого пути для развития эндотелиальной дисфункции.

В третьей серии опытов (40 крыс-самцов массой  $222 \pm 14$  г) у 10 животных (I группа) под эфирным наркозом моделировали 15-минутную ишемию путём наложения зажима на корень брыжейки, чем достигалась тотальная ишемия кишечника. После снятия зажима наблюдали реперфузию длительностью 15 мин, а затем животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом. Во II группе ( $n=10$ ) за 2 ч до моделирования ишемии/реперфузии внутрибрюшинно вводили дефероксамин (десферал) в дозе 80 мг/кг в 5 мл 0,9% раствора NaCl. В III группе животных ( $n=10$ ) за 2 часа до моделирования ишемии/реперфузии предварительно вводили 0,9% раствора NaCl в объёме 5 мл (плацебо). 10 интактных животных составили IV группу контроля. Кровь для лабораторных исследований забирали из брюшной полости после вскрытия нижней полой вены.

Исследовали концентрацию сывороточного железа с помощью набора реактивов компании “Diasis” (Германия) на биохимическом анализаторе “Марс”, трансферрина – иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе “Konelab-20” (Германия), используя реактивы фирмы “SENTINEL” (Италия), ферритина с помощью иммуноферментного теста “UBI MAGIWEL Ferritin” (Франция).

Учитывая факт, что ферритин является известным вазодилататором [12], то для оценки роли ферритина в развитие расстройств центральной гемодинамики в период реперфузии методом интегральной реографии (реоплетизмограф РПГ2-02, Россия) определяли ударный объём ( $\text{УО}$ , мл/мин/ $\text{м}^2$ ), рассчитывали сердечный индекс ( $\text{СИ}$ , мл/ $\text{м}^2$ ) и общее периферическое сосудистое сопротивление ( $\text{ОПСС}$ , дин/сек/ $\text{см}^2$ ).

Для выявления эндотелиальной дисфункции с помощью иммуноферментного метода с использованием набора реактивов “Technoclone GmbH” (Австрия) исследовали концентрацию в сыворотке крови фактора Виллебранда.

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Данные представлены в виде среднего значения исследуемых величин, средней ошибки для каждого показателя. Все результаты были проверены на нормальность распределения с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента), а при негауссовском распределении - непараметрических (Манна-Уитни) критериев, пакета прикладных программ Primer of Biostatistics, Statistica 6.1 и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Как следует из данных литературы, касающихся обмена железа, как в норме, так и при различной патологии, показатели сывороточной концентрации железа в принципе не только не соответствуют имеющимся запасам металла в организме, но лишь косвенно могут свидетельствовать о расстройствах в его метаболизме [12]. По всей видимости, высокие концентрации в крови сывороточного железа отражают только пул связанного металла с альбумином, что может свидетельствовать не столько о резервах железа, сколько о степени напряжения общей железосвязывающей способности (ОЖСС) плазмы крови, и в первую очередь, альбумина. Полученные нами в трёх экспериментах (табл. 1) результаты как раз и отражают настоящее состояние обмена железа. Как известно, основным показателем резерва железа в организме млекопитающих является только ферритин [12]. В наших исследованиях его концентрация была увеличена в несколько раз у всех животных при различных моделях критического состояния, даже при моделировании травматической болезни, которая, как известно, сопровождается обильной кровопотерей с характерной постгеморрагической анемией. Весьма существенно, что при моделировании травмы выявлялась низкая концентрация (в несколько раз меньше данных контроля и данных других экспериментов) сывороточного железа во всех группах без исключения. Но, при этом уменьшения депо железа (в виде ферритина, пул которого увеличивался) не отмечалось. Пул сывороточного железа при введении десферала при травматической болезни практически не изменился (до  $15,8 \pm 1,92$  мкмоль/л против  $14,3 \pm 2,21$  мкмоль/л в опытной группе и  $12,4 \pm 1,72$  мкмоль/л в группе с плацебо), что указывает на стабильность общей железосвязывающей способности сыворотки крови.

Таблица 1. Обобщённые показатели обмена железа при различных критических состояниях.

Модель	группа	Сывороточное железо, мкмоль/л	Трансферрин, мг/дл	Ферритин, мкг/л
Сепсис	Опыт	$121,8 \pm 11,5^*$	$0,88 \pm 0,11^*$	$3,1 \pm 0,17^*$
	Десферал	$64,6 \pm 4,1^{* \#}$	$1,58 \pm 0,66^{* \#}$	$0,94 \pm 0,11^{* \#}$
	Плацебо	$115,2 \pm 9,7^*$	$0,92 \pm 0,17^*$	$2,8 \pm 0,13^*$
Травма	Опыт	$14,3 \pm 2,21^*$	$0,74 \pm 0,13^*$	$2,9 \pm 0,14^*$
	Десферал	$15,8 \pm 1,92^{* \#}$	$1,68 \pm 0,22^{\#}$	$0,86 \pm 0,09^{* \#}$
	Плацебо	$12,4 \pm 1,72^*$	$0,77 \pm 0,11^*$	$2,7 \pm 0,16^*$
Ишемия/ реперфузия	Опыт	$84,3 \pm 2,21^*$	$0,56 \pm 0,11^*$	$2,9 \pm 0,19^*$
	Десферал	$65,8 \pm 1,92^{* \#}$	$1,69 \pm 0,11^{\#}$	$0,81 \pm 0,12^{* \#}$
	Плацебо	$72,4 \pm 1,72^*$	$0,52 \pm 0,11^*$	$2,5 \pm 0,11^*$
Контроль		$55,2 \pm 2,8$	$1,71 \pm 0,11$	$0,66 \pm 0,08$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с данными контроля; #-  $p < 0,05$  в сравнении с опытной группой и с группой плацебо.



Однотипность изменений в обмене железа у животных с различными моделями критических состояний выражалось в достоверном в сравнении с контролем снижении концентрации трансферрина. Логично предположить, что это является следствием истощения резерва трансферрина или его сосудистой ёмкости. Что касается концентрация ферритина, то нужно отметить, что она также одинаково изменялась у животных с различными моделями критических состояний, но только в сторону её увеличения, превышая контрольные значения в 4,4 раза и 4 раза. Напротив, на фоне введения десферала у экспериментальных животных было выявлено увеличение концентрации трансферрина и снижение содержания в плазме ферритина, что отмечалось ранее при всех моделях критических состояний [10-11].

Таким образом, рутинное исследование параметров обмена железа (сывороточное железо, ОЖСС и насыщение трансферрина железом) не отражает истинного содержания железа в организме при различных критических состояниях, так как имеется ряд факторов (деструкция тканей и вне- и внутрисосудистый гемолиз), способствующих его увеличению в сыворотке крови. Так при перитонитах, панкреонекрозах, при тяжёлой механической травме и при ряде других критических состояний всегда отмечается увеличение в сыворотке крови концентрации свободного гемоглобина, который является основным источником свободного железа и инициатором процессов ПОЛ [13, 14].

Однотипность нарушений в обмене железа позволяет предположить, что расстройства микроциркуляции и ухудшение реологических свойств крови при различных критических состояниях также должны быть типичными. Как известно, любое критическое состояние сопровождается централизацией кровообращения и нарушением реологических свойств крови за счёт относительной и/или абсолютной гиповолемии [15, 16]. В третьей серии экспериментов нами был воспроизведен вариант, где гиповолемия достигалась исключением из общего кровотока крови, сконцентрированной в сосудах спланхического бассейна. Из данных, представленных в таблице 2, видно, что при различных критических состояниях отмечаются типичные нарушения.

Таблица 2. Изменение параметров вязкости крови (в пуаз при различных скоростях сдвига) и концентрация фактора Виллебранда (fW) при различных критических состояниях.

Модель	Группа	150 <sup>-1</sup>	100 <sup>-1</sup>	50 <sup>-1</sup>	20 <sup>-1</sup>	Фактор Виллебранда мкг/мл
Сепсис	Опыт	1,33±0,09*	1,44±0,12	3,08±0,11*	3,24±0,09*	Не исследовался
	Десферал	1,65±0,09*#	2,51±0,13*#	4,61±0,21*#	2,48±0,15*#	
	Плацебо	1,27±0,09*	1,36±0,14*	2,81±0,14*	3,33±0,13*	
Травма	Опыт	1,47±0,07*	1,46±0,19*	3,04±0,11*	3,31±0,12*	
	Десферал	1,81±0,09#	2,41±0,24#	4,33±0,41#	2,42±0,18#	
	Плацебо	1,42±0,07*	1,52±0,19*	2,93±0,11*	3,32±0,12*	
Ишемия/реперфузия	Опыт	1,42±0,08*	1,41±0,09*	3,01±0,09*	3,21±0,12*	0,092±0,007*
	Десферал	1,71±0,09*#	2,46±0,08#	4,21±0,12#	2,29±0,18#	0,014±0,003#*
	Плацебо	1,46±0,12*	1,42±0,11*	2,73±0,11*	3,41±0,15*	0,081±0,01*
Контроль		1,63±0,07	2,45±0,08	4,36±0,19	2,48±0,09	0,004±0,0008

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с данными контроля; # -  $p < 0,05$  в сравнении с опытной группой и с группой плацебо.

## НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И КРИТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Для оценки влияния ионов железа на нарушения системы микроциркуляции исследовали показатели вязкости крови на вискозиметре DV-II+P (“Brukfeld” Германия), используя скорости вращения  $20\text{ с}^{-1}$ ,  $50\text{ с}^{-1}$ ,  $100\text{ с}^{-1}$ ,  $150\text{ с}^{-1}$ , (сознательно применяя низкие и очень высокие скорости вращения, т.к. разные скорости вращения моделируют разные условия кровотока в сосудах большого и малого диаметра). У всех животных независимо от модели критического состояния снижалась вязкость крови при высоких скоростях сдвига (отражающих кровоток в крупных сосудах), что свидетельствовало о наличии компенсаторной гемодилюции [16-18] в период централизации кровообращения. При низкой скорости сдвига ( $20\text{ с}^{-1}$ ) – напротив, показатели вязкости возрастали по сравнению с контролем на 25%, что являлось опять же следствием гемоконцентрации.

“Исключение из правил” составили группы животных, где перед моделью критического состояния предварительно вводился дефероксамин (десферал). В указанных группах показатели вязкости крови при различных скоростях сдвига практически соответствовали контрольным значениям, а в некоторых отличались от контрольных данных незначительно, что, по всей видимости, можно отнести к дозависимому эффекту.

Таким образом, при трёх различных вариантах критических состояний имеют место гиперферритинемия, гипотрансферринемия, типичные расстройства реологических свойств крови и существует, опять же, типичный метод их коррекции – введение дефероксамина (десферал).

Логично было предположить, что если дефероксамин (десферал) нивелирует нарушения реологических свойства крови, значит он должен оказывать положительный эффект и на выраженность эндотелиальной дисфункции, так как именно сочетание параметров вязкости и состояние эндотелия во многом обеспечивают физиологию кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Как видно из данных, приведенных в таблице 2, концентрация фактора Виллебранда, как маркера эндотелиальной дисфункции, возрастала при моделировании ишемии/реперфузии во всех группах животных в 20-23 раза, за исключением группы, где предварительное введение дефероксамина (десферала) способствовало увеличению концентрации маркера всего в 3,5 раза.

Учитывая факт наличия при разных моделях критических состояний однотипности в расстройствах обмена железа, в нарушениях реологических свойств крови и при наличии общего способа (с помощью десферала) устранения выявленных отклонений, логично предположить, что степень эндотелиальной дисфункции в виде увеличения концентрации фактора Виллебранда, также будет характерна для всех критических состояний, что не раз отмечалось в ряде исследований [19-21].

Увеличение при различных критических состояниях концентрации ферритина, безусловно, является следствием гипоксии и ацидоза на фоне гипоперфузии кишечника. В условиях нарушенной микроциркуляции кишечника (сепсис, кровопотеря, травма, ишемия) с характерной гипоксией и ацидозом [22], гликопротеин может связывать свободное железо, вместо трансферрина [12, 23]. Вполне возможно, что выход ферритина в системный кровоток является защитным механизмом, так как ферритин – это универсальная форма депонирования железа, способная удерживать большое количество металла. Одна молекула ферритина способна удерживать 4500 атомов железа, а концентрация ферритина  $1\text{ нг/мл}$  ( $\text{мкг/л}$ ) эквивалентна  $8\text{ мг}$  ( $143\text{ мкмоль}$ ) железа в организме [12]. Однако, увеличение

концентрации ферритина, как и любой защитный механизм в организме, приводит к декомпенсации, так как с увеличением количества ферритина, увеличивается его вазодилатирующий эффект [24], что нами и было выявлено при моделировании реперфузии (табл. 3).

Таблица 3. Влияние реперфузии на СИ и ОПСС.

Группы	СИ, мм/м <sup>2</sup>	ОПСС, дин/сек/см <sup>2</sup>
<b>Опыт</b>	<b>212±10 #</b>	<b>154±9 #</b>
<b>Дефероксамин</b>	<b>270±14*</b>	<b>196±6*</b>
<b>Плацебо</b>	<b>220±12 #</b>	<b>160±8 #</b>
<b>Контроль</b>	<b>266±14</b>	<b>212±9</b>

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с данными опытной группы и группы с плацебо;  
# -  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

Малочисленность экспериментальных животных, конечно, не позволяет сделать однозначный вывод, но небольшой разброс данных даже в малочисленной группе в сочетании с данными литературы [18, 24, 25], позволяет предположить, что в период реперфузии именно ферритин обуславливает снижение СИ. По нашим данным, уровень снижения СИ составил 20% и 17% у животных опытной группы и группы с плацебо соответственно, что отразилось в практически аналогичном (в процентном отношении на 27% и 24%) снижении ОПСС в указанных группах. В группе, где предварительно вводился дефероксамин (десферал), также было отмечено снижение ОПСС, но всего на 7,5% ниже данных контроля. Высокие концентрации ферритина и его негативное влияние на показатели системной гемодинамики были выявлены нами ранее у большой группы пациентов с панкреонекрозом [14]. Таким образом, результаты, полученные в клинике, подтвердились в проведенных экспериментальных исследованиях.

К этому следует добавить, что период ишемии и последующей реперфузии, как следует из данных литературы [4-6], всегда сопровождается активацией свободно-радикальных процессов, и артериальная гипотензия во многом обусловлена синтезом пироксинитрита, который также является мощным вазодилататором [24] и потенцирует вазодилатирующий эффект ферритина.

Таким образом, начало микроциркуляторных нарушений и синтез эндотелием многочисленных “повреждающих” факторов происходит с учётом причинно-следственной связи, т.е. в ответ на какое-то “первичное” раздражение эндотелия. На наш взгляд, все начинается с реализации защитного фактора – централизация кровообращения в ответ на различные чрезмерные стрессовые факторы (травма, кровопотеря, сепсис и т.д.), как следствие выхода в кровоток эндогенных катехоламинов в ответ на сигнал от баро- и хеморецепторов. Спазм артериол и прекапилляров способствуют не только временному увеличению артериального давления и поддержанию кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, сердце), но и к гипоперфузии с характерными расстройствами реологии крови в микроциркуляторных сосудах органов и тканей и, следовательно, к локальной гипоксии и локальному ацидозу. Все вместе взятое создает агрессивную среду в первую очередь – для эритроцитов [8, 26], которая способствует повреждению их мембраны, проникновению воды и натрия, увеличению размера эритроцита [17], внутрисосудистому гемолизу

и дальнейшему метаболизму гемоглобина до свободного железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) [26]. Механическое раздражение эндотелия увеличенными эритроцитами и продуктами его гемолиза активирует синтез супероксидного радикала, который в присутствии  $\text{Fe}^{2+}$  “включает” реакцию Хабера-Вайса с продукцией более токсичного гидроксильного радикала, дающего начало разветвлению цепи СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 7, 16]. Более того, исследование Duffy и соавт. показывает, что не связанное с белками железо может прямо инактивировать оксид азота [3], и что железо может высвобождаться из связи с ферритином под действием супероксида [12, 16].

Подтверждение нашей гипотезы реализовалось в том, что использование дефероксамина (десферала) до ишемии/реперфузии способствовало снижению степени деструкции эндотелия до уровня, который превышал контрольные значения только в 7 раз. Это указывает на факт участия ионов железа в патогенезе эндотелиальной дисфункции, так как дефероксамин связывает только железо. Следовательно, с учетом нашей точки зрения, выраженность эндотелиальной дисфункции при реперфузии была снижена путём проведения патогенетически обоснованных мероприятий, направленных на профилактику как феномена no-reflow, так и феномена reflow-paradox. Полученные в ходе экспериментов данные открывают широкие перспективы для профилактики реперфузионного синдрома, что на сегодняшний день является одной из основных задач медицины критических состояний.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, результаты проведённых экспериментов подтверждают участие железа в патогенезе расстройств микроциркуляции при синдроме реперфузии. Аналогично как при тяжелой костно-мышечной травме, сопровождающейся массивным кровотечением, абдоминальном сепсисе, с характерной для него гиповолемией, так и при реперфузии отмечается развитие гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, которые способствуют накоплению  $\text{Fe}^{2+}$  с последующей инициацией СРО и манифестацией ПОЛ.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция относится к свободно-радикальной патологии, а ведущим активатором СРО являются ионы свободного железа, то использование дефероксамина (десферала), как хелатора железа, является патогенетически обоснованным при различных критических состояниях. Полученные в ходе эксперимента данные открывают широкие перспективы для профилактики реперфузионного синдрома, а это на сегодняшний день является одной из основных задач медицины критических состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клименко В.Е., Молдованов М.А., Полеицук А.В. и др. (2010) Общая реаниматология, **6**(2) 10-14.
2. Boyle E.M., Pohlman T.H., Cornejo C.J. et al. (1996) Ann. Thorac. Surg., **62**, 1868-1875.
3. Duffy S., Biegelsen E., Holbrook M. et al. (2001) Circulation, **103**, 2799-2804.
4. Владимиров Ю.А. (1998) Вестник РАМН, №7, 43-51.
5. Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе В., Бахутвшвили В. (2003) Анестезиол. и реаниматол., **5**, 22-24.
6. Mehta J.L., Jayaram K. (1997) J. Thromb., **4**, 75-77.
7. Biemond P., Swaak A., Beindorff C. et al. (1986) Biochem., **239**, 169-173.



8. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. (2004) Физиология и патофизиология эритроцита. Томск.
9. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. (1998) Rev. Invest. Clin., **50**(5), 435-440.
10. Орлов Ю.П., Иванов А.В., Долгих В.Т. и др. (2011) Общая реаниматология, **7**(5), 14-19.
11. Орлов Ю.П., Иванов А.В., Долгих В.Т. и др. (2011) Клин. патофизиол., №1-3, 108-112.
12. He Z., Liao Q., Xu X. et al. (2001) Zhonghua Yi Xue Za Zhi, **81**, 532-535.
13. Nicolas G., Vennoin M., Devaux I. et al. (2001) PNAS, **98**, 8780-8785.
14. Орлов Ю.П., Ершов А.В. (2007) Общая реаниматология, **3**(4), 106-109.
15. Мороз В.В., Кармен Н.Б., Маевский Е.И. (2011) Общая реаниматология, **7**(5), 42-45.
16. Мchedlishvili Г.И. (2002) Тромбоз, гемостаз и реология, **4**, 18-24.
17. Александров П.Н., Еникеев Д.А. (2004) Методы исследования микроциркуляции. Изд-во "Диалог".
18. Rana M.W., Shapiro M.J., Ali M.A. (2002) Shock, **17**, 339-342.
19. Coskun P.T. (2006) Prostagland. Leukotrienes and Essent. Fatty Acids, **74**, 379-383.
20. Fantini G.A., Yoshioka T. (1993) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **264**, 1953-1959.
21. Jacob H.S., Vercellotti G.M. (1998) Oxygen radicals and tissue injury. Rockville, MD: FASEB Publications, 57-62.
22. Голубев А.М., Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В. (2007) Общая реаниматология, **3**(3) 107-113.
23. Smith J.K., Carden D.L., Grisham M.B. et al. (1989) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **256**, 1472-1477.
24. Cooper E. (1999) Biochem. Biophys. Acta, **141**, 290-309.
25. Phillips L., Toledo A.H., Lopez-Neblina F. et al. (2009) J. Invest. Surg, **22**, 46-55.
26. Huang F.R., Xi G., Keer R.F. (2002) J. Neurosurg., **96**, 287-293.

Поступила: 22. 02. 2012.

**CRITICAL CONDITIONS AS A LOGICAL AND APPROPRIATE CHAIN  
OF IRON METHABOLISM DISORDERS (the summary of experimental studies)**

*Y.P. Orlov<sup>1</sup>, V.N. Lukach<sup>1</sup>, V.T. Dolgih<sup>1</sup>, E.L. Soboleva<sup>3</sup>, A.V. Ivanov<sup>1</sup>, A.E. Lyubavina<sup>2</sup>,  
A.M. Ivanova<sup>1</sup>, A.S. Boltruchenko<sup>1</sup>, V.V. Boronenko<sup>1</sup>, E.F. Kozhevnikova<sup>1</sup>, S.V. Pozharov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy, mkr. Vkhodnoy, 54, Omsk, 644093 Russia;  
e-mail: orlov-up@mail.ru

<sup>2</sup>Omsk regional children's clinical hospital, Omsk, Russia

<sup>3</sup>Irkutsk regional of "Badge of Honor" order clinical hospital, Omsk, Russia

It is revealed that in all models of critical conditions will activate the free-radical oxidation, decreasing the total antioxidant activity, the concentration of transferrin decreases in the serum of the blood, increase of the concentration of ferritin, the rheological properties of the blood are violated and the signs of endothelial dysfunction are identified. Pre-entered deferoxamine in the dose of 80 mg/kg reduced the intensity of free-radical oxidation processes, restoring the antioxidant potential, concentration of the transferrin, and a lower level of ferritin, contributed to the normalization of blood rheological properties and a reduction of the extent endothelium destruction as a result of the reduction  $Fe^{2+}$  concentration in blood serum.

**Key words:** transferrin, ferritin, microcirculation, von Willebrand factor, deferoxamine.