

РОЗДІЛ 4 ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ТЕРАПІЇ

УДК 616-089.5

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОВЕДЕННЯ МЕТАБОЛІТНО-ДЕЗІНТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ КРИТИЧНИХ СТАНІВ

¹Пліш Б.А., ²Бугай О.О., ¹Коршевнік Д.О.

¹Військова частина А1906

²Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

Резюме. *Робота висвітлює досить актуальну тему лікування критичних станів з точки зору метаболітно-дезінтоксикаційної терапії. Стаття основана на теоретичних дослідженнях системи антиоксидантного захисту організму та сучасних поглядів на окисний стрес. Особливу увагу приділено визначенню рівня ендогенної інтоксикації, метаболічних порушень та підходів до їх корекції.*

Ключові слова: *ендогенна інтоксикація, окисний стрес, антиоксидантний захист, вільні радикали.*

Вступ. З медико-біологічної точки зору, більшість патоморфологічних та функціональних розладів людини об'єднує дещо спільне – синдром ліпопероксидації або перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Сучасна уява стосовно процесів ПОЛ та окисного стресу заставляють переглянути деякі погляди стосовно низки біологічних процесів, які відбуваються в організмі, а знайдені фундаментальні властивості деяких нових об'єктів відкривають часом негадані можливості для їх практичного застосування. Проведений авторами системний аналіз сучасної наукової літератури та власного набутого досвіду засвідчив, що універсалізм основних ланок патогенезу більшості патологічних станів або захворювань при всій їх поліетіологічності та багатогранності функціональних змін дозволяє застосовувати навіть в дечому схожу тактику лікування [21, 29, 31].

Одним з ключових універсальних захисних механізмів існування та захисту організму людини від негативного впливу (практично у всіх випадках ушкодження або захворювань, незалежно від етіології) служить система підтримки гомеостазу. **Окисний стрес** – стан, при якому антиоксидантні системи не здатні протистояти надмірному утворенню й нагромадженню в організмі вільних радикалів – молекул з вільним, непарним електроном на зовнішньому рівні. Наявність у молекули вільного, «неспареного» електрону створює електрохімічну нестабільність та «гіперреактивність», тобто здатність «виривати» електрон в інших молекул, ушкоджуючи при цьому білки й біологічні мембрани, що у свою чергу призводить до активації ланцюгової реакції ушкодження клітинних структур. Оскільки основними органами, що приймають участь в обміні речовин та регуляції гомеостазу є печінка, підшлункова залоза, нирки та легені, то саме вони є найбільш багатогранними і надзвичайно чутливими до даних процесів за своїм метаболізмом.

Метою роботи стало дослідження сучасних поглядів на метаболічні зрушення, систему антиоксидантного захисту організму, визначення рівня ендогенної інтоксикації та сучасних підходів до їх корекції.

Матеріал та методи дослідження. У відповідності з поставленою метою, у якості матеріалів дослідження було обрано численні дані літератури щодо патогенезу критичних станів, їх діагностики та лікування. Також об'єктами дослідження стали довідники лікарських засобів, Державний реєстр лікарських засобів України, Державний формуляр лікарських засобів тощо.

За допомогою оглядового, документального та логічного методів аналізу визначено сучасні погляди на патогенез критичних станів, окисний стрес, визначення рівня ендогенної інтоксикації та можливості корекції критичних станів шляхом проведення метаболічно-дезінтоксикаційної терапії.

Результати досліджень та їх обговорення. Процес метаболічних зрушень в організмі виникає внаслідок впливу негативних чинників як екзогенного так і ендогенного походження, що відповідно призводить до суттєвих порушень гомеостазу, зміни клітинних та ядерних потенціалів, активації ПОЛ та вільно-радикальних реакцій (ВР) тощо. Внаслідок розвитку каскаду таких вищевказаних порушень виникає пошкодження клітинних мембран, ДНК, мітохондрій, розвивається цитоліз, підвищення рівня низки маркерів та ферментів, і як наслідок виснаження функціональних резервів організму та розвиток значних компенсаторних порушень [21, 20, 16, 17, 11, 32, 33].

Сьогодні систему антиоксидантного захисту організму (САЗ) умовно розділяють на первинну (ферменти - антиоксиданти) і вторинну (молекули - «прибиральники»). Активність первинної САЗ спрямована на нейтралізацію реактивних форм кисню (РФК). Синтез РФК клітинами в процесі життєдіяльності – кисневмісних радикалів та молекул, здатних легко продукувати синглетний кисень, O_3 , ONO_2 , $HOCl$, $ROOH$, $ROOR$ тощо – звичайне явище. В процесі клітинного дихання утворюються гідроксильні, пероксильні, нітроксильні, алкосильні, супер-оксид-аніон радикали, перекис водню й синглетний молекулярний кисень. Як відомо, вільні радикали здатні здійснювати прямий й опосередкований цитотоксичний вплив, причому мішенями при цьому виступають у першу чергу клітинні мембрани, внутрішньоклітинні ліпіди, білкові молекули, ДНК тощо. Так, в умовах інтоксикації, при ушкодженні або запаленні (не залежно від природи) вміст вільних радикалів в тканинах надмірно зростає, що у свою чергу призводить до порушень гомеостазу, розвитку дефіциту енергетичних ресурсів та гіпоксії.

До первинної САЗ сьогодні відносять різноманітні ензими: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза тощо. Всі вони є каталізаторами у реакціях перетворення РФК в перекис водню та у менш агресивні кисневі радикали. Кінцевими продуктами нейтралізації активних форм кисню служать вода й кисень. Вторинна САЗ здійснює «блокування», своєрідне «гасіння» радикалів і таким чином, гальмує розвиток ланцюгової реакції утворення нових агресивних молекул. До антиоксидантів другої лінії САЗ відносять: водорозчинні вітаміни С, Р, бета-каротин, убіхінони, біофлавоноїди – рутин, кверцетин, цитрин, гесперидин, аскорутин, ліпоєву кислотку, жиророзчинні вітаміни – А, Е, Д, сірковмісні амінокислоти (глутатіон, цистеїн, метіонін), цитохром С та Р-450, хелати, мікроелементи - селен, цинк тощо. Певну роль у

вторинній САЗ може виконувати мідь, марганець, залізо, сечова кислота. Необхідно також враховувати, що всі ланки САЗ пов'язані тісними функціональними зв'язками. Наприклад, вітамін С відновлює окислену форму токоферолу в його активну форму. Амінокислота цистеїн і селен необхідні для активації глутатіонпероксидази, яка підтримує регенерацію глутатіону. Також ліпоева кислота переводить окислений глутатіон у його активну функціональну форму. З практичної точки зору для попередження метаболічних порушень слід застосовувати речовини з донорно-акцепторними властивостями, наприклад, похідні хінонів [3, 6]. Одним з таких речовин, є вітамін Д₃ (менадіон, 2-метил-1,49-нафтохінон), який завдяки шунтуванню потоку електронів на ділянці НАДН-Ко, може відновлювати транспорт електронів і відновити цитохром-залежну ділянку дихального ланцюга. Для попередження ранніх порушень дихального ланцюга можливе також використання засобів, що підсилюють незалежні від НАДН-оксидазного компенсаторні метаболічні шляхи, наприклад, сукцинатоксидазний. Екзогенне введення сукцинатів (наприклад сукцинату натрію або калію) при курсовому їх застосуванні виявляє помірну антигіпоксичну та метаболічну дію завдяки помірній здатності їх проникати через біологічні мембрани, а відповідно з низькою біологічною доступністю окремих енантіомерів сукцинатпохідних та їх конформаційних особливостей [8]. В той же час при поступленні достатньої кількості необхідного субстрату (антиоксидантів) в печінку спостерігається підвищення детоксикаційної активності гепатоцитів [5, 13]. Таким чином, доведено що, біологічну доступність сукцинатів та їх похідних можна суттєво збільшити використовуючи комбінації з низькою метаболітів, що сприяють кращому проникненню субстрату в органи-мішені. Проведені авторами дослідження застосування складно-заміщених солей сукцинатів дикарбонових кислот та амінокислот в комплексі з коензимом Ко-Q10 або з D- і L- формами яблучної кислоти довели їх високу здатність до проникнення через біологічні мембрани. При надходженні субстратів безпосередньо в клітини відбувається їх дисоціація та відщиплення молекули сукцинату. Основна частина молекули може вбудовуватися у фосфоліпідну мембрану, впливаючи на її фізико-хімічні властивості, а сукцинат при цьому використовується безпосередньо дихальним ланцюгом як енергетичний субстрат [1, 4, 22].

Дослідження останніх десятиріч засвідчили, що широковживані в медичній практиці нині препарати на основі сукцинатів, а саме: реамберин, цитофлавін, емоксипін, мексидол, яктон та інші здатні поєднувати антиоксидантні та антигіпоксичні властивості, і тим самим підвищують стійкість організму в таких критичних ситуаціях. Збільшення ефективності сукцинатоксидазного окислювання в умовах обмеження НАД-залежного окислення може бути досягнуто й іншим шляхом - за рахунок посилення утворення ендogenous сукцинату [2, 23]. Так, наприклад, утворення ендogenous бурштинової кислоти в умовах гіпоксії може активуватися за рахунок послідовного перетворення глутамата в гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), бурштиновий напівальдегід і бурштинову кислоту. Антигіпоксический ефект ГАМК також пов'язують з активацією цього циклу, однак, низька проникність ГАМК через гематоенцефалічний бар'єр є причиною її невисокої ефективності самої по собі. Похідне ГАМК гамма-оксимасляна кислота (ГОМК або натрію оксибутират) має більшу здатність проникати через гістогематичні бар'єри. Через бурштиновий

напівальдегід ГОМК також активує сукцинатоксидазний шлях окислювання, конкурентно придушуючи при цьому окислювання пірувата. Крім того, ГОМК у результаті аеробно-анаеробних перетворень знижує кількість відновлюваного при гіпоксії НАДН, зменшуючи тим самим дефіцит окисленої форми НАД. Так, при інфаркті міокарду, токсичному ушкодженні серця, печінки або нирок, наприклад, при отруєннях або алкогольній хворобі печінки ГОМК чітко реалізує свою антигіпоксичну та метаболітну природу. Процеси ПОЛ та ушкодження клітин тісно взаємозалежні, що супроводжується підвищеною продукцією туморнекротизуючого фактору-альфа (TNF α). TNF α виступає універсальним фактором ушкодження паренхіми печінки при запальних і дистрофічних процесах різної етіології. При запаленні печінкової тканини джерелом вироблення реактивних кисневих метаболітів і TNF α є самі клітини запального інфільтрату й активовані макрофаги печінки. Нагромадження TNF α супроводжується роз'єднанням процесів окислювання й фосфорилування в мітохондріях клітин й нагромадженням реактивних форм кисню. Таким чином, TNF α фактор здатний провокувати програмовану загибель (апоптоз) клітин печінки. Крім цього продукти ПОЛ активують розвиток процесів фіброзу в тканинах печінки. Центральну роль у продукції компонентів міжклітинного матриксу, матриксних протеаз і їхніх інгібіторів у печінці грають астроцити. У розгортанні процесу фіброзоутворення ключовими етапами служить активація клітин та їхнє перетворення в міофібробласти продукуючі міжклітинний матрикс. Це відбувається під дією низки біологічно активних факторів, серед яких особливу роль відіграють реактивні форми кисню [25, 27].

Сьогодні вже достеменно відомо, що основні способи включення більшості компенсаторних механізмів достатньо універсальні, а адаптогенна відповідь організму формується відповідними механізмами стреслімітуючих систем на всіх рівнях організації, серед яких головну роль відіграє потужність ендогенної антиоксидантної системи. Така система носить переважно енерго-інформаційний характер, сигналізуючи організму про небезпеку, напруженість і незалежно від природи діючого агента, включає стереотипну реакцію-відповідь організму — мобілізацію стрес-реалізуючих систем: гіпоталамо-гіпофізарної, кортикоадреналової, симпатоадреналової тощо [7, 30].

В свою чергу метаболічна система активації ПОЛ і реактивної мобілізації антиоксидантного потенціалу представлена наступними складовими:

I. Кисень як основний ініціатор ВР реакцій і термінальний акцептор електронів в окисно-відновних процесах здатний до утворення активних кисневих метаболітів (АКМ) при одно-, дво- чи трьохелектронному відновленні (O_3 , OH , NO , H_2O_2) і до утворення молекули H_2O при чотирьох-електронному відновленні цитохромоксидазою дихального ланцюга мітохондрій.

II. Крім цих відновлених продуктів кисню, до АКМ відносять синглетний кисень (O_3), оксид азоту (NO), пероксиднітрид тощо, а також продукти ПОЛ — пероксидні (RO_2) і алкоксильні (RO) радикали. АКМ утворюються у рідинному середовищі організму в результаті спонтанної дисмутації між собою і часто за участю металів змінної валентності, а також під час функціонування багатьох ферментних систем (мітохондріального дихального ланцюга, мікросомального окиснення, переходу оксигемоглобіну в метгемоглобін, ксантинооксидазної реакції, метаболізму катехоламінів, функціональної активності фагоцитарних та

тромбоцитарних факторів крові тощо). Як правило, АКМ є нестабільними сполуками, але час їх життя у біологічних системах суттєво відрізняється (від 10^{-9} с для ОН, 7с для KO_3 , 1-10 с для NO і аж до 24 год. для радикалу семихінону, утвореного при окисненні катехоламінів), а відповідно радіус дифузії кожного з них у живих системах і біологічні ефекти, утворені їх взаємодією з ліпопротеїдними структурами клітин, суттєво відрізняються. Усі АКМ є надзвичайно реакційно активними, але головним ініціатором перекисного окиснення поліненасичених високомолекулярних жирних кислот біомембран є супероксиданіон. Цей радикал одноелектронного відновлення запускає ланцюг ВР реакцій, утворюючи первинні (дієнові, триєнові, тетраєнові кон'югати гідропероксидів ліпідів) та вторинні (малоновий діальдегід) продукти ПОЛ. Всі ВР, маючи неспарений електрон на зовнішній орбіті й надзвичайно високу окисну активність, здатні ініціювати ланцюгові реакції окислення нуклеїнових кислот, білків та ліпідів [12, 14, 15].

Інтенсифікація ВР-реакцій насамперед, активізує неферментні (вітаміни С, Е, К, А, Р-каротиноїди, глутатіон відновлений, сірковмісні амінокислоти тощо) і відповідні ферменти системи, які в свою чергу можна розподілити ще на дві групи. До першої, слід віднести фермент супероксиддисмутазу, яка блокує супероксиданіон і каталазу, що розщеплюють перекис водню, а до другої, відносяться ферменти окисно-відновних перетворень аскорбату і глутатіону. Глутатіонзалежна антиоксидантна система включає такі ферменти: глутатіонпероксидазу і глутатіон-8-трансферазу, які відновлюють гідроперекиси ліпідів, а також глутатіонредуктазу, що підтримує рівень відновленого глутатіону в клітинах організму. Антиоксидантний вплив на процеси клітинного обміну надзвичайно важливий сьогодні як для профілактики так і для усунення можливого розвитку ступеневого некрозу, оскільки макрофаги здатні продукувати токсичні медіатори запалення, цитокіни та ін., що призводить до розвитку гіпоксичних та гіпоксемічних порушень, появи ішемічних та некротичних уражень, ендогенної інтоксикації, тромбогеморагічного або сладж-синдрому, агрегації формених елементів крові в клітинні конгломерати, погіршенню показників загального та електрокоагуляційного гомеостазу тощо. З іншого боку, здатність низки досліджуваних нами сполук стабілізувати клітинні структури, нормалізувати біопотенціали, міжклітинні контакти та взаємозв'язки, активізувати процеси біосинтезу дозволило виявити суттєвий позитивний ефект та запровадити нові підходи в комплексному лікуванні критичних станів.

Сьогодні для визначення рівня ендогенної інтоксикації та метаболічних порушень широко використовують низку інтегральних показників. **Лейкоцитарний індекс інтоксикації** за формулою Кальф-Каліфа, що в нормі становить 0,5-1,5 у.о. відображає характер та стан запального процесу і ендогенної токсемії. Зростання цього показника до 3 у.о. може свідчити про обмежений характер запального процесу, а його збільшення до 4 у.о. та більше – на виражену ендогенну токсемію. Неспецифічним маркером ендогенної інтоксикації будь-якого походження є наявність в крові людини **молекул середньої мас**, показники яких присутні в межах 0,25-0,28 у.о. Діагностичну цінність цей показник проявляє при перевищенні більше ніж 0,32 у.о., а при концентрації понад 0,4 у.о. свідчить про загрозливий стан. **Індекс ендогенної інтоксикації** – інтегральний показник, що відображає співвідношення

концентрації первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів до рівня середньо-молекулярних пептидів. Цей показник більш адекватно відображає рівень ендогенної інтоксикації та в нормі становить 1,2-1,3 у.о., а його перевищення більше 3,0 є поганим прогностичним показником, що може свідчити про низьку ефективність лікувальних заходів. При зниженні індексу до 2,0 на фоні інтенсивної терапії та нижче свідчить про адекватність комплексу лікувальних заходів.

Динаміка осідання крові відображає динамічне спостереження за рухом границі між еритроцитами і чистою плазмою крові у вертикально розміщених капілярах, з високим часовим та просторовим розрішенням. На практиці таке дослідження здійснюється за допомогою *метода «ШОЕ - графії»* (Воєков В.М., 2001) Визначення *швидкості осідання еритроцитів* (ШОЕ) – широковживаний та загальновідомий діагностичний тест. Системне дослідження зображень на ШОЕ-грамах показав, що коливання показників ШОЕ («пульсація швидкості») зумовлені розмитістю границі між непрозорим стовпчиком еритроцитів і плазмою крові. Звісно, що ШОЕ як діагностичний критерій окремо не може повною мірою відобразити фізіологічний стан крові чи її біоенергетичні властивості, але саме він тонко реагує на зміну фізіологічного статусу організму, так наприклад, прийом ліків чи харчових продуктів, тип патологічного процесу тощо. «Фазова гіпотеза» сьогодні не здатна повною мірою пояснити процес асоціації-дисоціації еритроцитів та здатність їх до утворення «монетних стовпчиків» регулярної структури або хаотичних агрегатів еритроцитів в окрему фазу в результаті критичних фазових переходів. В той же час закон Стокса не повною мірою враховує низьку суттєвих біоенергетичних та фізико-хімічних властивостей крові, як системного біологічного об'єкту [3, 6].

Медико-біологічні аспекти сучасних антиоксидантів широко висвітлені в роботах J.M. Braganza (1995), C. Calzada (1997), E.Ginter (1982), G.N.Burton (1994), A. James (1995), V. Gassman (1998), Меерсон Ф.З. (1984), Соколовський В.В. (1988), Лук`янова Л.Д. (1989), Тимочко М.Ф. та співавт. (1996-98); Зборовська І.А., Банніковва М.В. (1995) та ін. Значну лікувальну та профілактичну дію автори обґрунтовують стосовно таких клітинних антиоксидантів, як коензиму Q-10 (убіхінону), цитохрому С та Р-450, біоактивних форм амінокислот та дикарбонових кислот, похідних біологічно активних сполук природного та штучного походження. Так, сьогодні в медичній практиці переважає використання лікарських засобів з антиоксидантною активністю рослинного походження – понад 50%, в той час як на фосфоліпідні препарати припадає всього лиш близько 15%, а на інші антиоксидантні засоби (похідні амінокислот, синтетичні, органопрепарати, цитокіни тощо) в т.ч. і біологічно активні (або дієтичні) добавки - БАДи лише 30% [9, 19, 24, 28, 31].

В залежності від рівня гомеостатичного та енергетичного статусу організму низка сучасних антиоксидантів здатна швидко та ефективно вплинути на оптимізацію процесів мікросомального окислення на мітохондріях, репродукції та клітинної проліферації, неспецифічної регуляції (корекції) імунного статусу, позитивно вплинути на якісний та кількісний склад крові та її біохімічних показників, посилити засвоєння та зрештою і дію інших біологічно активних речовин, стабілізувати біологічні мембрани та мембранні структури, підвищити сумарно антитоксичний потенціал печінки, серця, нирок, головного мозку тощо.

Звертають на себе особливу увагу найбільш значущі елементи (прямої та непрямої) антиоксидантної дії низки сучасних біологічно активних речовин, що надзвичайно важливі для організації універсального захисту організму, підвищення його енергетичного, а відповідно і захисного потенціалу до несприятливих чинників середовища. Ефективне та своєчасне усунення проявів цитолітичного та тромбо-геморагічного синдрому, що виникають у хворих в критичному стані надзвичайно важливий компонент комплексної патогенетичної терапії. Зважаючи на вищезазначене, доцільність широкого застосування стратегії антиоксидантного захисту в клінічній практиці не викликає сумнівів та продиктована потребою активної корекції порушень окисно-відновних процесів та біоенергетичних потенціалів [10, 18, 26].

Висновки:

1. У результаті проведених досліджень проаналізовано і узагальнено дані щодо сучасних підходів до проведення метаболітно-дезінтоксикаційної терапії критичних станів.

2. Основою комплексної терапії критичних станів є ефективне та своєчасне усунення проявів цитолітичного та тромбо-геморагічного синдромів шляхом застосування стратегії антиоксидантного захисту.

Література:

1. Амадуни В.Г. Определение соотношений между оксидантной й антиоксидантной системой при хроническом течении бронхиальной астмы / В.Г. Амадуни, М.Д. Сафарьян. // Терапевт, арх. – 1984. – № 8. – С. 81–85.

2. Барабой В.А. Біорегулятори-адаптогени. Можливості протипроменевого застосування / В.А. Барабой, О.М. Шестакова, О.О. Ятчеико // Фармац. журн. – 1998. – №3. – С. 30–35.

3. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой.– Ч. I; II. Киев, 1997. – 202с.; 220с.

4. Борисюк М.В. Кислород и свободные радикалы / М.В. Борисюк, В.В. Зинчук, В.Н. Корнейчик // Материалы междунар. симп. «Кислород и свободные радикалы». Гродно. – 1996. – С. 4–7.

5. Бурлакова Е.Б. Биоантиокислители в лучевом поражений и злокачественном росте / Е.Б. Бурлакова, А.В. Алесенко, Е.М. Молочкина, Н.П. Пальмина, Н.Г. Храпова. – Москва.: Наука, 1975. – 211с.

6. Бурлакова Е.Б. О взаимосвязи активности антиоксидантов и окисляемости субстратов в липидах природного происхождения / Е.Б. Бурлакова, Н.М. Сторожок, Н.Г. Храпова // Биофизика. – 1988. – № 33(5) – С. 781-786.

7. Галанцев В.Н. Включение механизмов адаптации к гипоксии у млекопитающих и человека во время ныряния / В.Н. Галанцев, Т.И. Баранова, З.С. Залесова, Р.Н. Коваленко, Д.А. Кузьмин, М.Н. Январева // Материали міжнар. конф. «Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія». Київ. –1998. – С. 55–56.

8. Галенко-Ярошевський П.А. Очерки фармакологии метаболитных средств / П.А. Галенко-Ярошевський, И.С. Чекман, Н.А. Горчакова. – М.: Медицина, 2002. – 280 с.

9. Губский Ю.И. Антирадикальные и антиокислительные свойства нестероидных противовоспалительных средств — производных пиридинкарбоновых кислот / Ю.И. Губский, А.Г. Горюшко, И.Е. Вистунова и др. // Укр. біохім. журн. – 1999. – №71(5). –С. 85–89.

10. Дмитриев Л.Ф. О роли липидов в ферментативных реакциях с переносом заряда / Л.Ф. Дмитриев // Молекулярная биология. – 1983. – №17(5). – С. 1060-1067.
11. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты. / И.А. Зборовская, Н.В. Банникова // Вестн. РАМН. – 1995. – № 6 С. 53-58.
12. Зинчук В.В. Роль сродства гемоглобина к кислороду в активации перекисного окисления липидов при лихорадке / В.В. Зинчук, М.В. Борисюк, В.М. Корнейчик // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1996. – № 1. – С. 44–47.
13. Кондрашова М.М. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий: Молекулярный механизм клеточного гомеостаза / М.М. Кондрашова, Е.В. Григоренко, А.М. Бабский, В.А. Хазанов. – Новосибирск: Наука, 1987. – С. 40–66.
14. Коробов В.Н. Взаимодействие кислородтранспортной и антиоксидантной систем в условиях воздействия на животный организм различных стрессорных факторов / В.Н. Коробов, В.И. Назареико, Н.Ф. Стародуб // Материалы междунар. научн. конф. Ч. 1. – Гродно.– 1993.– С. 34.
15. Котельникова, Л. В. Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.04 / Котельникова Лилия Викторовна, Курский государственный медицинский университет. – Курск, 2000.
16. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний / Л.Д. Лукьянова. М.: Наука, 1989. – С. 11–46.
17. Лукьянова Л.Д. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние / Л.Д. Лукьянова, Б.С. Балмухаиов, А.Т. Уголев. – М.: Наука, 1982. – 301 с.
18. Мартинюк В.Б. Индекс антиокислительной активности биологического материала / В.Б. Мартинюк, С.Н. Ковальчук, М.Ф. Тимочко, Е.Н. Панасюк // Лаб. дело. – 1991. – № 3. – С. 19–22.
19. Машковский М.Д. Лекарственные средства / под ред. М.Д. Машковского. Изд. XXIII. Ч. I; II. – Харьков, 1998. – 543 с.; 590 с.
20. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон, М.: Медицина, 1984. – 325с.
21. Міхньова, Н.М. Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Міхньова Наталія Миколаївна; Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. — К., 2004.
22. Сафронова О.С. Система про- и антиоксидантного равновесия при адаптации к периодической гипоксии в норме и у больных бронхиальной астмой / О.С. Сафронова, Т.В. Серебровская, С.К. Гордий // Эксперим. та клін. фізіологія і біохімія. – 1999. – № 4(8). – С. 61–65.
23. Слишков В.В. Порівняльний аналіз ефективності антралю та тіотриазоліну за умов експерименту / В.В. Слишков, С.І. Сальникова // Ліки. – 1994. – №3–4. –С. 35–38.
24. Смирнов А.В. Фармакологические аспекты антиоксидантной защиты клетки при дефиците кислорода / А.В. Смирнов, Б.И. Криворучко, И.В. Зарубина

// Материалы междунар. симп. «Кислород и свободные радикалы». Гродно. – 1996. – С. 66–67.

25. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие / В.В. Соколовский // Вопр. мед. химии. – 1988. – №6. – С. 2–11.

26. Тимочко М.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах / М.Ф. Тимочко, О.І. Єлісеєва, Л.І. Кобилінська, І.Ф. Тимочко. – Львів: Місіонер, 1998. – 142 с.

27. Тимочко М.Ф. Роль антигіпоксантив у підтриманні кисневого гомеостазу за екстремальних умов / М.Ф. Тимочко, А.І. Алексевиц, Л.І. Кобилінська // Acta Medica Leopoldensia. – 1996 – № 2 (3–4). С. 69–73.

28. Тимочко М.Ф. Фармакологічна модифікація життєздатності тварин в умовах гіпоксії / М.Ф. Тимочко, Я.І. Алексевиц, Ю.Г. Бобков, С.М. Ковальчук // Лік. вісн. – 1991. – № 38(1). – С. 34–36.

29. Хухліна, О. С. Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.02 / Хухліна Оксана Святославівна; Івано-франківська державна медична академія. — Ів-Фр., 1999.

30. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Аидел, П. Штрэнгер // Лаб. дело. – 1991. – №10. – С. 9–13.

31. Чекман І.С. Фармакологія / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов та ін.; К.: Вища шк., 2001. – 598 с.

32. Braganza JM. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. Clues for correction / JM. Braganza, P. Scott, D. Bilton, D. Schofield, C. Chaloner, N. Shiel, et al. // Int J Pancreatol. – 1995. – №17. – P. 69–81.

33. Calzada C. Low concentrations of lipid hydroperoxides prime human platelet aggregation specifically via cyclo-oxygenase activation / C. Calzada, E. Vericel and M. Lagarde // Biochem. J. – 1997. – №325. – P. 495–500.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ МЕТАБОЛИЧНО-ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Плиш Б.А., Бугай А.А., Коршевніук Д.А.

Резюме. Работа освещает довольно актуальную тему лечения критических состояний с точки зрения метаболитно-дезинтоксикационной терапии. Статья основана на теоретических исследованиях системы антиоксидантной защиты организма и современных взглядах на окислительный стресс. Особое внимание уделено определению уровня эндогенной интоксикации, метаболитических нарушений и подходов к их коррекции.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, окислительный стресс, антиоксидантная защита, свободные радикалы.

THE MODERN APPROACHES TO THE METABOLIC-DISINTOXICATION THERAPY OF CRITICAL STATES

B.Plish, A.Bugay, D.Korshevnyuk

Summary. The article is devoted the actual theme of critical states treatment from point of metabolic-disintoxication therapy. It based on theoretical researches of the system of antioxidant defence of organism and modern looks to oxidizing stress. The special attention is spared to determination of endogenous intoxication level, metabolic disorders and approaches to their correction.

Keywords: endogenous intoxication, oxidizing stress, antioxidant defence, free radicals.