

Вплив інфузійної терапії на зміни ферментативної ланки перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в тканині легень під час тяжкої поєднаної травми в експерименті

Крилюк В. О.¹, Кузьмін В. Ю.², Гудима А. А.³, Іванов В. І.³

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

² ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

³ ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ, Україна

Резюме. На тлі експериментальної тяжкої поєднаної травми вивчено вплив інфузійної терапії на цитотоксичність прооксидантних систем (малонового деальдегіду та дієнових кон'югатів) і активність антиоксидантної ланки ферментів (супероксиддисмутази та каталази) у тканині легень піддослідних тварин. Встановлено, що на фоні ранньої інфузійної терапії вже через 6 годин перебігу травматичного періоду настає зниження активності цих показників. Отримано кращі результати виживання тварин через 12 годин і зниження показників активності ферментів у тканині легень тварин, яким вводили препарат комбінованої інфузійної терапії (HAES-LX-5%).

Ключові слова: тяжка поєднана травма, малоновий деальдегід, дієнові кон'югати, каталаза, супероксиддисмутаза, експеримент.

ВСТУП

В Україні смертність тільки внаслідок дорожньо-транспортних пригод щорічно становить близько 6–7 тисяч осіб. Найбільшу питому вагу в цій статистиці посідає поєднана травма (60–70 %), причому летальність сягає 40–80 % [13, 26].

Сучасний етап удосконалення лікування постраждалих з поєднаною травмою в Україні характеризується зміною науково-практичної концепції – від статичної теорії травматичного шоку до динамічної концепції травматичної хвороби (ТХ) [10]. У патогенезі розвитку ТХ одне з провідних місць займає перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), а в ланцюзі фізико-хімічних перетворень ПОЛ є первинною реакцією, яка призводить до деструкції ліпопротеїдного комплексу мембран і порушує їх транспортну функцію, а також пригнічує процеси генерації енергії, що в кінцевому результаті знижує життєдіяльність клітин. У той же час ці процеси є найбільш суттєвими та значимими в адаптивному оновленні та репарації

ліпопротеїдних мембран, зростанні потужності та буферної ємності редокс-системи, підвищенні ефективності ферментативного та неферментативного антиоксидантного захисту (АОЗ) [5, 27].

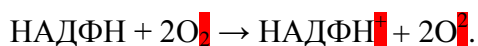
Одним з механізмів розвитку ендогенної інтоксикації є розвиток «оксидативного стресу», тяжкість якого на рівні організму визначається співвідношенням ПОЛ до АОЗ [1, 32]. Під час тяжкої травми цей процес стає неконтрольованим і призводить до пошкодження клітинних мембран [5, 7, 23]. Одним з органів, найбільш схильних до системної мембранопатії, є легені, оскільки активні форми кисню, перш за все, діють на альвеолярну поверхню легень, вкриту сурфактантом, що складається на 90 % з фосфоліпідів і на 5–10 % – з білків. Основу сурфактанту утворює фосфатидилхолін як один з видів фосфоліпідів, на частку якого доводиться до 20–22 % усіх ліпідів клітинних мембран легень. Також фосфатидилхолін є компонентом антиоксидантної системи [17, 20]. У тканинах легень під впливом поєднаної травми найбільша інтенсифікація ПОЛ і виснаження антиоксидантного захисту спостерігається на 3-тю добу [12], проте в динаміці гострого періоду (до початку проявів ТХ) у тканині легень не досліджена інтенсивність ПОЛ і АОЗ [8].

Основна доля кисню споживається в мітохондріальній системі, що дає енергію клітинам у вигляді АТФ. Ці реакції включені в різні шляхи біосинтезу, розпаду (знешкодження) та метаболізму ароматичних з'єднань і стероїдів. Окислення таких речовин, як ксантин, гіпоксантин, L- та D-амінокислоти, здійснюється коротким шляхом. Атоми водню від цих з'єднань за допомогою флавінових коферментів переносяться безпосередньо на молекулярний кисень, минуючи систему цитохромів і цитохромоксидази. Кінцевим продуктом окислення в цих випадках є не вода, а перекис водню (H_2O_2). У перебігу нормального аеробного метаболізму лише 1–2 % усіх електронів, рухомих по мітохондріальному дихальному ланцюгу, перетворюються на супероксид аніон ($O_2^{\cdot-}$) або трансформуються в H_2O_2 . Тому в балансі тканинного дихання процеси, які закінчуються утворенням води, складають 93–95 %, а ті, що закінчуються утворенням H_2O_2 , – лише 5–7 % [21, 33, 40].

Як було наведено В. К. Казімірко та соавт. (2004 р.), інтенсифікація вільнорадикальних процесів перекисного окислення поліненасичених жирних кислот спостерігається під час розвитку загального неспецифічного адаптаційного синдрому (стресу), тобто практично під час більшості гострих захворювань, інтоксикацій, опіків, травм, операцій і загостренні хронічних захворювань [9]. Причому замість окислювального фосфорилювання в мітохондріальній системі активується компенсаторний метаболічний потік за сукцинатоксидазним шляхом окислення як ланка анаеробного метаболізму [19].

Ще Мечниковим І. І. (1892 р.) було висунуто біологічну теорію запалення та запропоновано термін «фагоцит», що зіграло особливу роль у розвитку вчення про

фагоцитоз. Головна роль у деструкції об'єкту фагоцитозу належить кисеньзалежній цитотоксичності фагоцитів за рахунок нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДФН) – оксидазного ферментативного комплексу, вбудованого в мембрани фагоцитів, у результаті перенесення електрона на молекулярній кисень, за наступною реакцією [31]:



Вільні радикали, що утворюються, та перекисні продукти органічних і неорганічних сполук: синглетний кисень (O_2^{\cdot}), супероксид аніон ($\text{O}_2^{\cdot-}$), гідроксильний радикал (OH^{\cdot}), пероксид водню ($\text{H}_2\text{O}_2^{\cdot}$), який за наявності мієлопероксидази конвертує іони Cl^- в іони HSClO , що володіють вираженою бактерицидною властивістю. А саме, вони обумовлюють деструкцію білків і ліпідів мембран та нуклеїнових кислот об'єкту фагоцитозу [18]. При цьому сам фагоцит захищений від дії вказаних вище агентів, оскільки в його цитоплазмі є комплекси захисних неферментних чинників (глутатіон, вітаміни Е, С, жирні кислоти) та ферментів (супероксиддисмутаза (СОД), яка усуває $\text{O}_2^{\cdot-}$, глутатіонпероксидаза та каталаза (КАТ), які інактивують $\text{H}_2\text{O}_2^{\cdot}$) [6, 16].

Першу лінію захисту складають внутрішньоклітинні інгібітори вільнорадикального окислення: СОД, КАТ і пероксидаза. СОД каталізують наступну реакцію [28]:



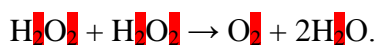
причому H_2O_2 , що утворюється, може розкладатися каталазою або використовуватися в реакціях, що каталізують пероксидазою [35].

Швидкість реакції надзвичайно висока та лімітується лише швидкістю дифузії $\text{O}_2^{\cdot-}$. Каталітичний цикл цих ферментів уміщує відновлення та окислення іона металу на активному центрі ферменту [36].

В організмі є дві форми СОД (металоферменти) залежно від типу перехідного металу-кофактора: СОД-1, що містить мідь і цинк і знаходиться в цитоплазмі клітин, і СОД-2, що в активному центрі містить марганець і знаходиться в матриксі мітохондрій [18, 21, 37]. Утворюється $\text{O}_2^{\cdot-}$ в мітохондріальному дихальному ланцюзі, а саме: в QH_2 -цитохром-редуктазному комплексі, а також у нейтрофільних лейкоцитах і макрофагах, у яких активні форми кисню використовуються для знищення фагоцитованих мікроорганізмів [9]. Альвеолярні макрофаги є першими імунологічно-компетентними клітинами, які взаємодіють з антигеном і потім представляють його Т-лімфоцитам. Було встановлено, що існує позитивна кореляція між активацією макрофагів та їх здатністю секретувати H_2O_2 . Цитоплазма макрофагів містить велику кількість лізосом, що мають набір гідролітичних ферментів відносно до білків, вуглеводів, ліпідів і нуклеїнових кислот. Пероксидази, каталази та НАДФН забезпечують виділення високобактерицидного $\text{O}_2^{\cdot-}$, причому СОД захищає макрофаг від власного $\text{O}_2^{\cdot-}$ [4, 30].

Зростання активності СОД у тканинах органів черевної порожнини та в легенях додатково свідчить про провідну роль утворення активних форм кисню в патогенезі тяжкої поєднаної травми. Це може бути зумовлено «оксидативним стресом», пов'язаним з активацією нейтрофілів і макрофагів, а також зі збільшенням окисних процесів у мітохондріях, що має місце у фазу «гіперметаболізму» ТХ [3, 8, 34].

Другою ланкою захисту від власного $O_2^{\cdot-}$ є фермент КАТ. Він також бере участь у тканинному диханні. Функція каталази зводиться до руйнування токсичного H_2O_2 , що утворюється під час різних окислювальних процесів флавопротеїдів у організмі [14, 22]:



КАТ може розкласти 44000 молекул H_2O_2 за секунду (належить до ферментів з найбільш високим числом зворотів). Для розщеплювання великої кількості H_2O_2 потрібна мала кількість ферменту. Як і в разі СОД, швидкість реакції визначається дифузиею та не вимагає енергії для активації [40].

Під час окислення ліпідів, індукованих низькомолекулярними комплексами заліза, спостерігається перегрупування подвійних зв'язків у дієнову кон'юговану систему, а саме в дієнові кон'югати (ДК) і в карбонільні сполуки, наприклад, малонового деальдегіду (МД) як метаболіту кінцевого продукту ПОЛ, частка якого складає 40 % від усіх метаболітів. З ушкоджувальним ефектом саме цих сполук пов'язують порушення структури та експресії мітохондріального геному клітин, що викликає збільшення неспецифічної протонної провідності внутрішньої мембрани мітохондрій і порушує окисне фосфорилування та гліколіз у процесі синтезу АТФ. Пошкоджені мітохондрії втрачають здатність накопичувати іони кальцію (Ca^{2+}), які підвищують активність мембранних фосфоліпаз. Це призводить до накопичення вільних жирних кислот, порушується структурна організація ліпідних і білкових комплексів у мембранах, що в свою чергу збільшує інтенсивність ПОЛ. У результаті нестачі енергії настає апоптоз клітин [1, 18]. У зв'язку з цим динаміка змін показників системи ПОЛ і антиоксидантного захисту є одними з критеріїв міри напруги реакцій адаптації в постраждалих з поєднаною травмою, інтегральну оцінку якої відображає індекс оксидативності [11]. Саме в період з 6 до 48 годин після травмування розгортаються основні патологіологічні реакції, що обумовлюють дисбаланс прооксидант-антиоксидантних систем. У цей же період, а саме до завершення першої доби, в більшості постраждалих виникає дистрес-реакція органів і систем, що в подальшому призводить до розвитку системної поліорганної недостатності [6, 24, 29, 38, 41].

МЕТА РОБОТИ

В умовах експериментальної тяжкої поєднаної травми дослідити цитотоксичність прооксидантних систем, здатних генерувати H_2O_2 , на основі комплексного аналізу динаміки

змін показників ПОЛ: малонового деальдегіду та дієнових кон'югатів. У зв'язку з тим, що в клітинах певний рівень показників ПОЛ визначається співвідношенням активності ферментів антиоксидантної системи, а саме супероксиддисмутази та каталази, порушення редокс-балансу в тканинах легень піддослідних тварин оцінювали за змінами активності цих ферментів упродовж перших 24 годин в умовах розвитку оксидативного стресу за поєднаної травми. На основі чого стає можливим вивчення впливу комбінованої інфузійної терапії на виживання за її застосуванні вже на початку гострого періоду травматичного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У статевозрілих самців білих щурів (лінії Wistar) масою від 200 до 220 г змодельовано тяжку поєднану травму органів черевної порожнини: після проведення пропофолового наркозу тварині наносили дозований удар у ділянку черевної порожнини за допомогою спеціального пристрою. Крововтрата досягала шляхом доступу та пересікання стегнової вени в об'ємі від 20 до 22 % об'єму циркульованої крові тварини з наступним перелом стегнової кістки. Тварин обстежували через 1, 6, 12 та 24 годин після нанесення травми, що відповідало періоду гострої реакції на травму за класифікацією, запропонованою С. А. Селезньовим і Г. С. Худайбереновим (1984 р.) [25, 40]. Кожна дослідна підгрупа містила 12 тварин. У подальшому нами було сформовано такі групи досліджень: ГД-1 – травма без проведення лікування (n = 48); ГД-2 – травма + застосування препарату «Рефортан» (n = 48); ГД-3 – травма + застосування препарату НАЕС-LX-5% (n = 48). Отримані дані порівнювались з ГК – контрольною групою (12 здорових тварин), яких тільки вводили в наркоз.

Стан ферментативної системи ПОЛ визначали в тканинах легень тварин, які залишались живими впродовж експерименту. Активність КАТ (КФ 1.11.1.6) визначали за швидкістю утилізації H_2O_2 з використанням FOX-реактиву. За активність ферменту брали кількість мікромоль субстрату H_2O_2 , перетвореного ферментом за одиницю часу (хв), розрахованого на 1 мг протеїдів у пробі [39]. Визначення активності СОД (КФ 1.15.1.1) проводили методом, запропонованим В. А. Костюком (1990 р.), і розраховували за відсотком гальмування реакції автоокиснення кверцетину, зарахованому до кількості протеїдів у пробі (мг) [15].

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (1984 р.), і методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (2001 р.). Евтаназію щурів протягом усього експерименту проводили

шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього пропофолового наркозу (60 мг/кг внутрішньовенно).

З метою оцінки взаємовідносин між системами ПОЛ і АОЗ використовувався інтегральний показник – індекс оксидації (ІО, ум. од.) – як співвідношення середнього значення вмісту ланки ферментів у травмованої тварини та контролю, поділеної на кількість доданків за впровадженою нами формулою, причому нормальні значення знаходяться в межах 0,9–1,1:

$$IO = \left[\frac{\left(\frac{MD_T}{MD_K} + \frac{DK_T}{DK_K} \right)}{2} \right] : \left[\frac{\left(\frac{CO_{D_T}}{CO_{D_K}} + \frac{KA_{T_T}}{KA_{T_K}} \right)}{2} \right],$$

де: Т – показник МД та ДК групи травмованих піддослідних тварин;

К – показник МД та ДК групи контролю.

Залежно від обраної статистичної моделі обробки даних застосовували як параметричні, так і непараметричні методи дослідження. Перевірка розподілу на відповідність закону Гауса виконувалася за допомогою W-критерію Shapiro-Wilk. За характеристику груп для ознак з розподілом, відповідним до закону Гауса, визначали середнє арифметичне значення та стандартну похибку ($M \pm m$). Враховуючи малий об'єм дослідницьких груп і у випадку, коли інтервальний ряд даних відрізнявся від нормального розподілу, під час проведення міжгрупового статистичного виду аналізу застосовано непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (вважати статистично достовірно при $p_U < 0,01$). Оцінку ступеня взаємозв'язку між показниками ферментативної ланки проводили шляхом обчислення коефіцієнта рангової кореляції за Спірменом (r_s). Для встановлення градації сили зв'язку застосовано шкалу Чертока ($|r_s| < 0,1$ – зв'язку практично немає; $0,1 < |r_s| < 0,3$ – слабкий; $0,3 < |r_s| < 0,5$ – помірний; $0,5 < |r_s| < 0,7$ – середньої сили; $0,7 < |r_s| < 1$ – сильний зв'язок).

Динаміку змін ферментативної ланки відображено у вигляді діаграми кореляційної залежності (регресії) з визначенням коефіцієнта достовірності апроксимації (R^2), який відображає близькість значень лінії тренда до фактичних даних і розраховується шляхом зведення коефіцієнта кореляції (r_s) до квадрату, обчислюється в межах від 0 до 1. Якщо значення R^2 близьке до 1 – лінія поліноміального тренда найбільшою мірою наближається до представленої на діаграмі залежності.

Оцінка статистичної значущості рівняння регресії в цілому здійснюється за допомогою F-критерію Фішера:

$$F_{\text{факт}} = \frac{R^2}{1 - R^2} \times (n - 2)$$

де: n – число одиниць совокупності.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані проведеного експериментального дослідження наведено в таблицях 1 і 3. На початковому етапі дослідження встановлено, що у відповідь на поєднану травму органів черевної порожнини в ГД-1 відзначались односпрямовані відхилення активності метаболітів ПОЛ – це МД і ДК у тканинах легень тварин у бік зростання з 1 до 24 годин експерименту (з тенденцією до подальшого зростання). У ГД-2 і ГД-3 відзначалось хвилеподібне зростання рівня ферментів з 1 до 6 годин експерименту та зниження на 12 годину – з тенденцією до подальшого зростання (таблиця 1). А саме в ГД-1 через 1 годину експерименту активність МД зросла в порівнянні з ГК ($0,025 \pm 0,003$, мкмоль/кг) на 84,0 %, через 6 годин досягала збільшення в 2,9 рази, через 12 годин – у 4,8 рази та до 24 годин зросла у 6,7 рази ($0,168 \pm 0,05$, мкмоль/кг) (малюнок 1).

Таблиця 1.

Активність малонового диальдегіду та дієнових кон'югатів у тканинах легень тварин в період гострої реакції на травму в залежності від виду лікування

Годин	МД (М ± m, мкмоль/кг)			ДК (М ± m, ум. од./г)		
	Неліковані	«Рефортан»	HAES-LX-5%	Неліковані	«Рефортан»	HAES-LX-5%
Контроль на група.	0,025 ± 0,003			0,211 ± 0,07		
1 година	0,046 ± 0,009 p█ < 0,01	0,042 ± 0,001 p█ < 0,01	0,038 ± 0,002 p█ < 0,01	0,45 ± 0,08 p█ < 0,01	0,356 ± 0,01 p█ < 0,01	0,348 ± 0,01 p█ < 0,01
6 година	0,074 ± 0,009 p* < 0,01	0,07 ± 0,003 p* < 0,01	0,065 ± 0,001 p* < 0,01	0,618 ± 0,09 p* < 0,01	0,602 ± 0,001 p* < 0,01	0,556 ± 0,02 p* < 0,01
12 година	0,120 ± 0,02 p** < 0,01	0,068 ± 0,002 p** = 0,321	0,065 ± 0,002 p** = 0,81	0,652 ± 0,08 p** = 0,69	0,364 ± 0,008 p** < 0,01	0,366 ± 0,006 p** < 0,01
24 година	0,168 ± 0,05 p*** < 0,01	0,066 ± 0,003 p*** = 0,623	0,056 ± 0,001 p*** < 0,01	0,69 ± 0,09 p*** = 0,58	0,588 ± 0,05 p*** < 0,01	0,448 ± 0,03 p*** < 0,01

Примітка. Достовірно різниця за U-критерієм Манна-Уїтні при $p < 0,01$: p█ – між групою контролю та 1 годиною, p* – між 1 та 6 годинами, p** – між 6 та 12 годинами, p*** – між 12 та 24 годинами.

Також через 1 годину експерименту активність ДК у порівнянні з ГК ($0,211 \pm 0,07$, ум. од./мг) досягала збільшення у 2,1 рази, через 6 годин – у 2,9 рази, через 12 годин – у 3,1 рази та до 24 годин зросла в 3,3 рази ($0,69 \pm 0,09$, ум. од./мг). Але відзначається відносно повільне зростання активності ДК до 12 і 24 годин порівняно зі зростанням активності МД, причому кореляційний зв'язок середньої сили ($r_s = 0,53$; $p = 0,049$) між показниками ПОЛ статистично достовірно проявився тільки к 1 годині експерименту (таблиця 2). Це вказує на

дисбаланс активності цих ферментів у тварин ($r_s = -0,03$; $p = 0,93$), яким не проводилось лікування в умовах «оксидативного стресу» під час поєднаної травми.

Таблиця 2

Кореляційна матриця активності малонового деальдегіду та дієнових кон'югатів у тканинах легень у період гострої реакції на травму в залежності від виду лікування

Годин	МД\ДК (r_s Спірмена)		
	Неліковані	«Рефортан»	HAES-LX-5%
Контроль	0,41; $p = 0,18$		
1 година	0,53; $p = 0,049^*$	0,12; $p = 0,71$	-0,04; $p = 0,91$
6 година	0,19; $p = 0,60$	-0,31; $p = 0,42$	-0,14; $p = 0,65$
12 година	0,22; $p = 0,48$	0,55; $p = 0,043^*$	0,35; $p = 0,33$
24 година	-0,03; $p = 0,93$	0,47; $p = 0,06$	0,69; $p = 0,02^*$

Примітка. * – статистично достовірно при $p < 0,05$.

У відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів перекисного окислення поліненасичених жирних кислот спостерігається підвищення ефективності ферментативного антиоксидантного захисту (АОЗ) (рисунки 1 і 2).

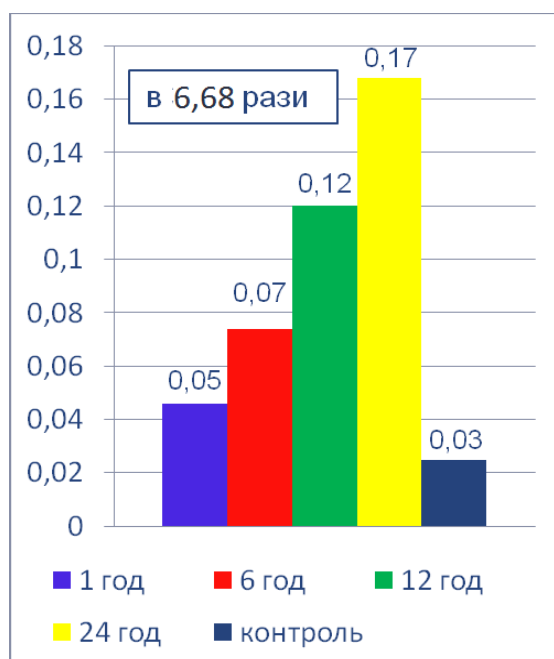


Рисунок 1

Динаміка показника перекисного окислення ліпідів у тканинах легень тварин, ГД-1 (малоновий деальдегід, мкмоль/кг)

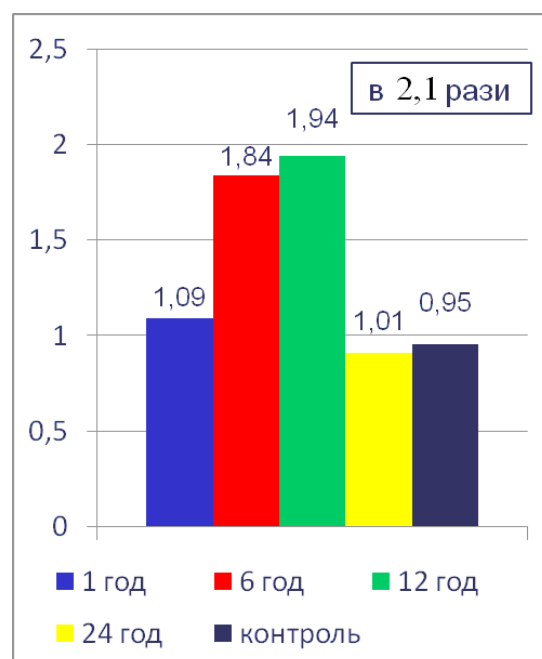


Рисунок 2

Динаміка показника антиоксидантного захисту в тканинах легень тварин, ГД-1 (супероксиддисмутаза, ум. од./мг)

В ГД-1 через 1 годину експерименту активність КАТ зросла в порівнянні з ГК ($3,67 \pm 0,68$, мккат/кг) на 15,0 %, через 6 годин – на 20,0 %, через 12 годин – на 30,5 %

(таблиця 3). Але до 24 години в усіх досліджуваних тканинах легень тварин відзначалося повільне зниження активності КАТ ($3,64 \pm 0,01$, мккат/кг) до показника ГК ($p = 0,76$).

Таблиця 3

Активність супероксиддисмутази та каталази в тканинах легень тварин у період гострої реакції на травму в залежності від виду лікування

Годин	КАТ (M ± m, мккат/кг)			СОД (M ± m, ум. од./мг)		
	Неліковані	«Рефортан»	HAES-LX-5%	Неліковані	«Рефортан»	HAES-LX-5%
Контрольна група.	3,67 ± 0,68			0,95 ± 0,18		
1 година	4,22 ± 0,05 $p < 0,01$	4,18 ± 0,01 $p < 0,01$	3,92 ± 0,29 $p = 0,29$	1,08 ± 0,01 $p = 0,117$	1,19 ± 0,01 $p < 0,01$	1,19 ± 0,01 $p < 0,01$
6 година	4,44 ± 0,3 $p^* = 0,895$	3,63 ± 0,2 $p^* < 0,01$	3,74 ± 0,32 $p^* = 0,28$	1,84 ± 0,01 $p^* < 0,01$	2,18 ± 0,22 $p^* < 0,01$	1,92 ± 0,01 $p^* < 0,01$
12 година	4,79 ± 0,4 $p^{**} = 0,435$	3,48 ± 0,2 $p^{**} = 0,29$	6,39 ± 0,01 $p^{**} < 0,01$	1,94 ± 0,23 $p^{**} = 0,04$	2,97 ± 0,37 $p^{**} < 0,01$	0,92 ± 0,01 $p^{**} < 0,01$
24 година	3,64 ± 0,01 $p^{***} < 0,01$	4,28 ± 0,02 $p^{***} < 0,01$	3,84 ± 0,01 $p^{***} < 0,01$	1,01 ± 0,01 $p^{***} < 0,01$	0,68 ± 0,01 $p^{***} < 0,01$	0,68 ± 0,01 $p^{***} < 0,01$

Примітка. Достовірно різниця за U-критерієм Манна-Уїтні при $p < 0,01$: p – між групою контролю та 1 годиною, p^* – між 1 і 6 годинами, p^{**} – між 6 та 12 годинами, p^{***} – між 12 і 24 годинами.

Також через 1 годину експерименту спостерігалось зростання активності СОД у порівнянні з ГК ($0,95 \pm 0,18$, ум. од./мг) на 13,7 % ($p = 0,117$), через 6 годин – на 93,7 %, через 12 годин досягала збільшення в 2,1 рази, причому статистично достовірно встановлено кореляційний зв'язок середньої сили ($r_s = 0,53$; $p = 0,02$) між показниками КАТ і СОД (таблиця 4).

Таблиця 4

Кореляційна матриця активності супероксиддисмутази та каталази у тканинах легень тварин в період гострої реакції на травму в залежності від виду лікування

Годин	КАТ\СОД (r_s Спірмена)		
	Неліковані	«Рефортан»	HAES-LX-5%
Контроль	0,13, $p = 0,69$		
1 година	-0,09, $p = 0,76$	0,40, $p = 0,19$	0,01, $p = 0,97$
6 година	0,16, $p = 0,65$	0,51, $p = 0,03^*$	0,63, $p = 0,02^*$
12 година	0,53, $p = 0,02^*$	0,88, $p = 0,01^*$	0,49, $p = 0,05^*$
24 година	0,10, $p = 0,87$	0,19, $p = 0,65$	0,39, $p = 0,16$

Примітка. * – статистично достовірно при $p < 0,05$.

Але до 24 години також відзначалося повільне зниження активності СОД ($1,01 \pm 0,01$, ум. од./мг) до показника ГК ($r_{\text{п}} = 0,36$).

Зниження активності показників ферментативного антиоксидантного захисту до 24 години експерименту та їх дисбаланс ($r_{\text{с}} = 0,10$; $p = 0,87$) свідчать про порушення адаптивного співвідношення систем ПОЛ і АОЗ у тварин, яким не проводилось лікування з приводу поєднаної травми.

У піддослідних щурів, які не отримали лікування, не встановлено статистичної достовірності рівняння парної регресії апроксимації показників КАТ ($R^2 = 0,034$; $F = 1,14$; $p > 0,01$) і СОД ($R^2 = 0,392$; $F = 0,004$; $p > 0,01$) у тканині легень від строків розвитку шокового періоду (рисунок 3). Тільки апроксимація показника МД статистично достовірно ($R^2 = 0,392$; $F = 20,6$; $p < 0,01$) відображає активність системи ПОЛ упродовж 24 годин розвитку шокового періоду (рисунок 4).

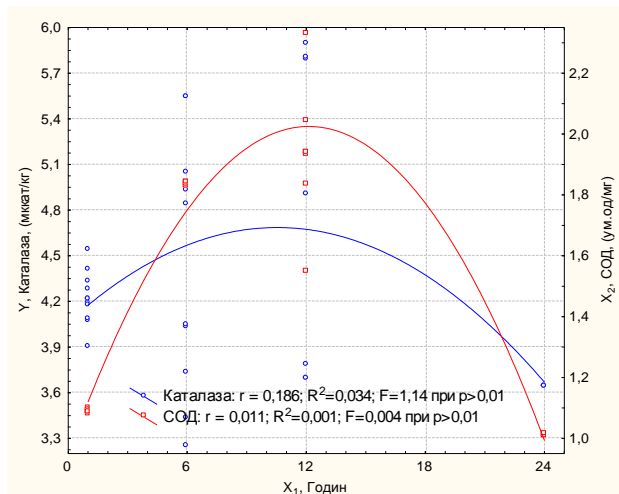


Рисунок 3

Апроксимація показника каталаза\СОД від часу розвитку шокового періоду в легенях у щурів, яким не проводилось лікування з приводу поєднаної травми (поліноміальний тренд другого порядку)

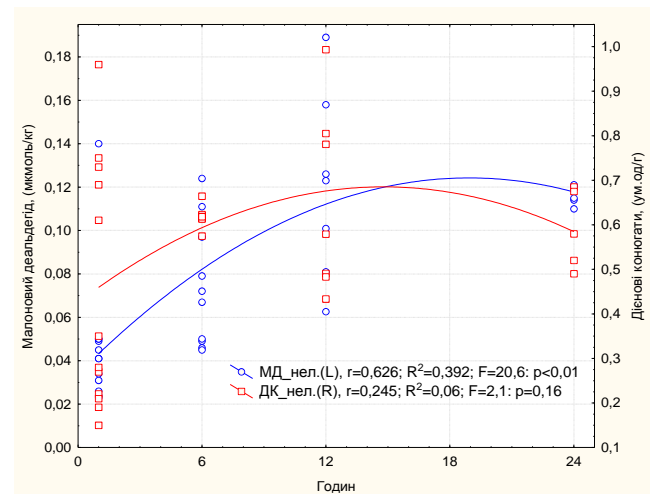


Рисунок 4

Апроксимація показника МД\ДК від часу розвитку шокового періоду в легенях у щурів, яким не проводилось лікування з приводу поєднаної травми (поліноміальний тренд другого порядку)

Також у щурів, які не отримали лікування поєднаної травми, не встановлено кореляційної залежності між показниками системи ПОЛ і АОЗ (таблиця 5) і статистичної значимості рівняння парної регресії під час 3D-моделювання окисного стресу в період гострої реакції на травму (рисунок 5 і 6).

Таблиця 5.

Кореляційна матриця активності показників системи ПОЛ і АОЗ у тканинах легень тварин у період гострої реакції на травму в залежності від виду лікування

Показник (г Спірмена)	Неліковані		«Рефортан»		HAES-LX-5%	
	МД	ДК	МД	ДК	МД	ДК
СОД	0,062 p = 0,32	-0,029 p = 0,65	0,390 p = 0,13	-0,147 p = 0,37	0,308 p = 0,22	0,649 p < 0,01*
Каталаза	0,335 p = 0,19	0,267 p = 0,32	-0,486 p = 0,03	-0,358 p = 0,16	0,388 p = 0,13	-0,362 p = 0,15

Примітка. * – статистично достовірно при $p < 0,01$.

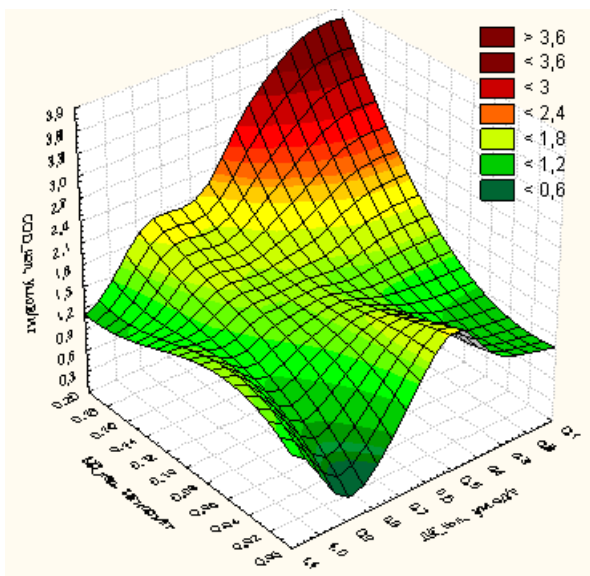


Рисунок 5

3D-модель: кореляційна залежність показника СОД від МД і ДК упродовж 24 годин шокowego періоду в легенях у щурів, яким не проводилось лікування поєднаної травми;

СОД\МД: $r_s = 0,062$ при $p = 0,32$,

СОД\ДК: $r_s = -0,029$ при $p = 0,65$

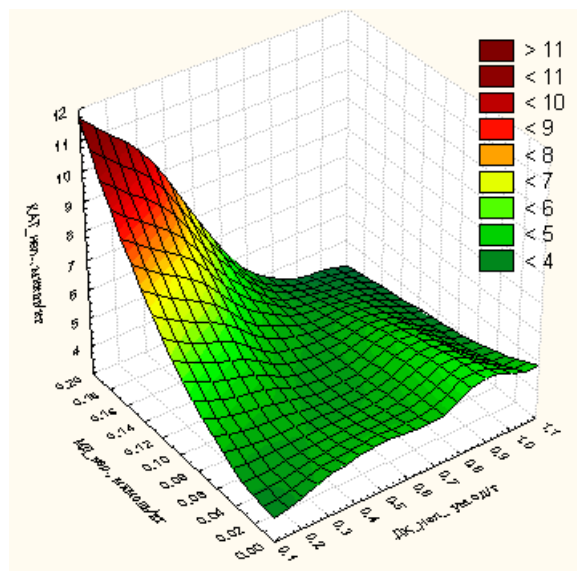


Рисунок 6

3D-модель: кореляційна залежність показника КАТ від МД і ДК упродовж 24 годин шокowego періоду в легенях у щурів, яким не проводилось лікування поєднаної травми;

КАТ\МД: $r_s = 0,335$ при $p = 0,19$,

КАТ\ДК: $r_s = 0,267$ при $p = 0,32$

У ГД-2 через 1 годину експерименту активність МД у тканині легень тварин зросла в порівнянні з ГК ($0,025 \pm 0,003$, мкмоль/кг) на 68,0 %, через 6 годин досягала збільшення у 2,8 рази та втрималось на цьому рівні активності ферменту до 12 години ($0,068 \pm 0,002$, мкмоль/кг; $p = 0,321$) та до 24 години експерименту ($0,066 \pm 0,003$, мкмоль/кг; $p = 0,623$) (таблиця 1). Також через 1 годину експерименту активність ДК у порівнянні з ГК ($0,211 \pm 0,07$, ум. од./мг) досягала збільшення на 68,7 %, через 6 годин – у 2,9 рази, але до 12

години активність ферменту зменшилась ($0,364 \pm 0,008$, ум. од./г) у 1,7 рази з тенденцією до попереднього подальшого зростання до 24 години в 2,8 рази ($0,588 \pm 0,05$, ум. од./мг). Причому встановлено, що кореляційний зв'язок середньої сили ($r_s = 0,55$; $p = 0,043$) між показниками ПОЛ статистично достовірно проявився тільки до 12 години експерименту (див. таблицю 2).

Між показниками АОЗ у ГД-2 узагалі відзначаються динамічні зміни активності ферментів за типом «ножиці» (рисунок 7). Це додатково підтверджує підвищену здатність КАТ тривало зберігати свою активність в ураженому органі. А саме: в тканині легень показник КАТ був максимальним через 1 годину ($4,18 \pm 0,01$, мккат/кг) і через 24 години ($4,28 \pm 0,02$, мккат/кг), що на 13,9 % більше ($p < 0,01$) за активність ферменту в ГК ($3,67 \pm 0,68$, мккат/кг). До 6 і 12 годин експерименту активність ферменту повільно зменшувалась до рівня показника у ГК ($p = 0,29$). Також через 1 годину експерименту спостерігалось зростання активності СОД у порівнянні з ГК ($0,95 \pm 0,18$, ум. од./мг) на 25,3 % ($p < 0,01$), через 6 годин досягала збільшення в 2,9 рази, через 12 годин – у 3,1 рази, до 24 години – різке зниження активності ферменту до $0,68 \pm 0,01$ (ум. од./мг), що нижче показника ГК на 40 %. Причому статистично достовірно встановлено кореляційний зв'язок між показником КАТ і СОД середньої сили ($r_s = 0,51$; $p = 0,03$) до 6 години та сильний ($r_s = 0,88$; $p = 0,01$) до 12 години експерименту (див. таблицю 4).

У щурів, які отримали лікування розчином «Рефортан», не встановлено статистичної значимості рівняння парної регресії апроксимації показника СОД ($R^2 = 0,045$; $F = 1,75$; $p > 0,01$) від строків розвитку шокового періоду та КАТ ($R^2 = 0,043$; $F = 1,67$; $p > 0,01$), де динаміка змін активності каталази приймає форму експоненти ($r = -0,21$) (рисунок 7).

Тільки апроксимація показника МД на 24,8 % статистично достовірно ($R^2 = 0,248$; $F = 12,2$; $p < 0,01$) відображає активність системи ПОЛ упродовж 24 годин розвитку шокового періоду (рисунок 8).

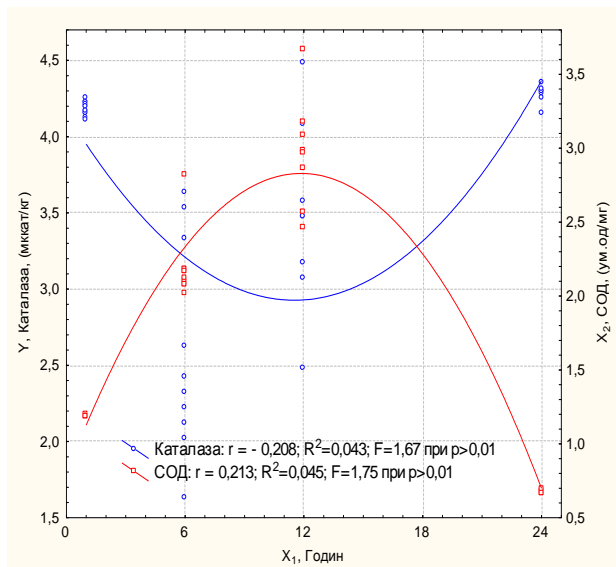


Рисунок 7

Апроксимація показників каталаза\СОД від часу розвитку шокового періоду в легенях у щурів, яким проводилось лікування із застосуванням «Рефортану». (поліноміальний тренд другого порядку)

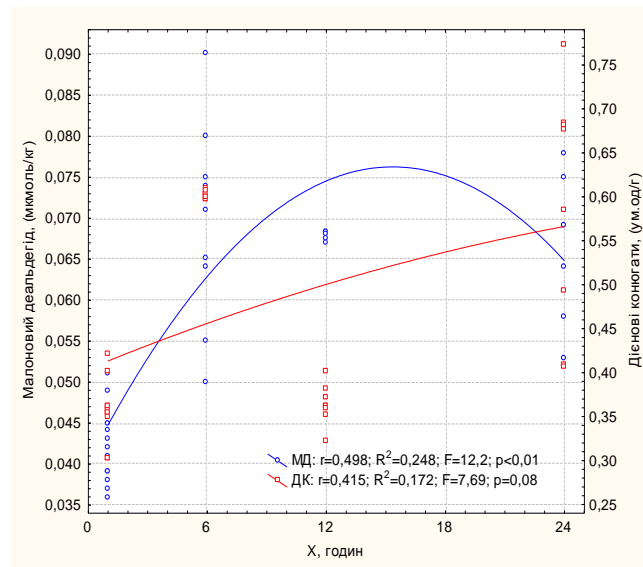


Рисунок 8

Апроксимація показників МД\ДК від часу розвитку шокового періоду в легенях у щурів, яким проводилось лікування із застосуванням «Рефортану» (поліноміальний тренд другого порядку)

У ГД-2 не встановлено кореляційної залежності ($r_s = 0,39$; $p=0,13$) між показниками системи ПОЛ і АОЗ (див. таблицю 5) та статистичної значимості рівняння парної регресії під час 3D-моделювання окисного стресу в період гострої реакції на травму (рисунки 9 і 10). Між показниками системи ПОЛ і активністю ферменту КАТ узагалі відзначався протилежний кореляційний зв'язок ($r_s = -0,486$ і $r_s = -0,358$), що вказує на порушення рівноваги ПОЛ-АОЗ ланки ферментів.

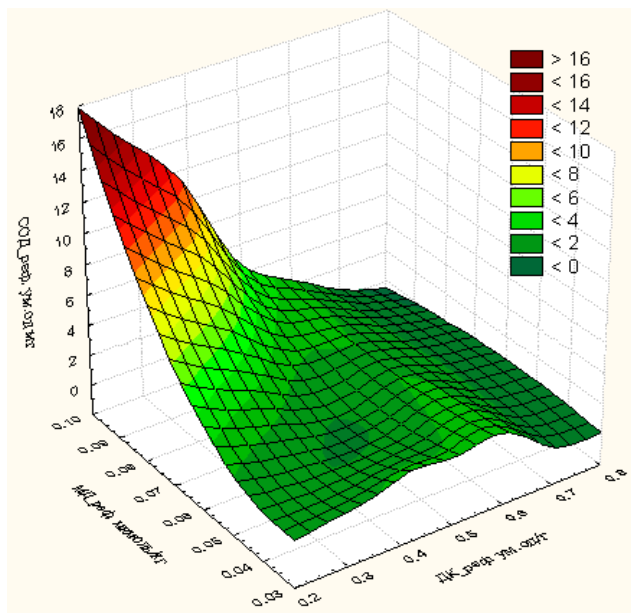


Рисунок 9

3D-модель: кореляційна залежність показника СОД від МД і ДК упродовж 24 годин шокowego періоду в легенях у щурів, яким проводилось лікування травми із застосуванням «Рефортана»;

СОД\МД: $r_s = 0,39$ при $p = 0,13$,

СОД\ДК: $r_s = -0,147$ при $p = 0,35$

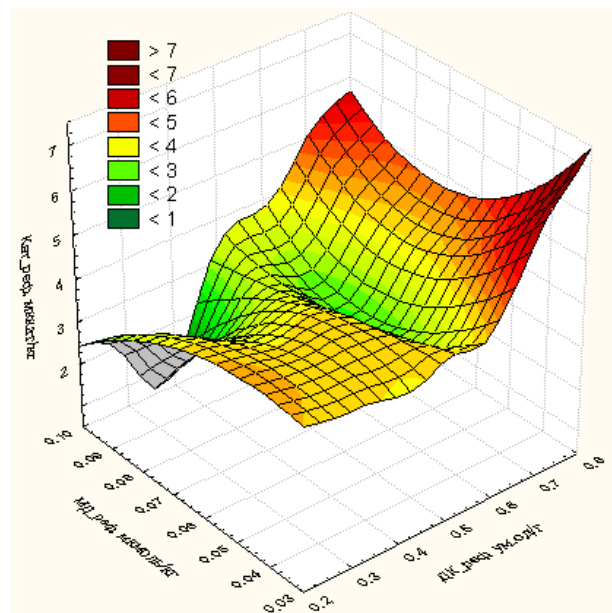


Рисунок 10

3D-модель: кореляційна залежність показника Каталази від МД і ДК упродовж 24 годин шокowego періоду в легенях у щурів, яким проводилось лікування травми із застосуванням «Рефортана»;

КАТ\МД: $r_s = -0,486$ при $p = 0,03$,

КАТ\ДК: $r_s = -0,358$ при $p = 0,16$

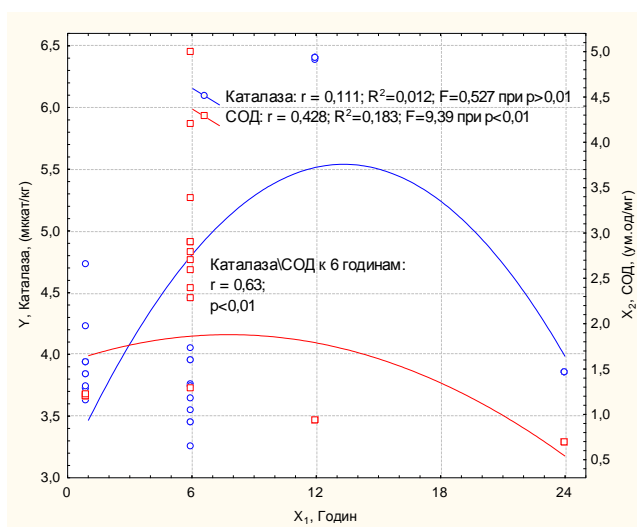
Зниження ферментативної активності показників системи ПОЛ до 6 години та впродовж 12 годин експерименту з неухильним зростанням до 24 години характеризує виснаження активності системи АОЗ і прояв його дисбалансу як можливої реакції на гіпертрансформацію H_2O_2 , що провокує клітинний апоптоз і некроз тканин легень. Це обумовлює потребу в корекції інфузійної терапії під час застосування розчину «Рефортан» упродовж гострого періоду травматичного процесу.

У ГД-3 через 1 годину експерименту активність МД зростає в порівнянні з контрольною групою ($0,025 \pm 0,003$, мкмоль/кг) на 52,0 %, до 6 години відзначалось збільшення активності ферменту в 2,5 рази ($0,065 \pm 0,001$, мкмоль/кг) та утримання до 12 години ($p_s = 0,81$) з подальшою тенденцією до зниження на 12,0 % до 24 години експерименту (див. таблицю 1). Також через 1 годину експерименту активність ДК у порівнянні з контрольною групою ($0,211 \pm 0,07$, ум. од./мг) досягала збільшення на 65,0 %, через 6 годин – у 2,6 рази, але до 12 годин активність ферменту зменшилась ($0,366 \pm 0,006$, ум. од./г) у 1,5 рази з тенденцією до попереднього подальшого зростання до 24 години в 2,1 рази ($0,448 \pm 0,03$, ум. од./мг). Причому встановлено, що майже сильний кореляційний

зв'язок ($r_s = 0,69$; $p = 0,02$) між показниками ПОЛ статистично достовірно проявився тільки до 24 години експерименту (див. таблицю 2).

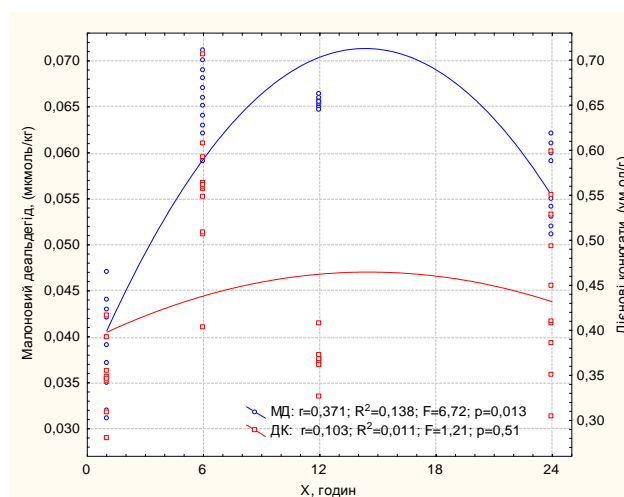
Між показниками АОЗ у ГД-3 відзначаються позитивні динамічні зміни активності ферментів уже на 6 ($r_s = 0,63$; $p = 0,02$) і 12 години ($r_s = 0,49$; $p = 0,05$) експерименту. Через 1 годину експерименту активність КАТ зросла в порівнянні з ГК ($3,67 \pm 0,68$, мкмоль/кг) на 6,2 % і втримувалась упродовж 6 годин ($p = 0,29$). До 12 години активність КАТ зросла в 1,7 рази ($6,39 \pm 0,01$, мкмоль/кг) з подальшим зниженням активності практично до показників ГК ($3,84 \pm 0,01$, мкмоль/кг). Відповідно до чого через 1 годину експерименту активність СОД зросла в порівнянні з ГК ($0,95 \pm 0,18$, ум. од./мг) на 25,1 %, через 6 годин – у 2,1 рази ($1,92 \pm 0,01$, ум. од./мг) з тенденцією до подальшого зменшення активності ферменту ($0,92 \pm 0,01$, ум. од./мг) до показників ГК ($p = 0,64$). До 24 години відзначається деяке виснаження ферментативної активності СОД ($0,68 \pm 0,01$, ум. од./мг), що нижче показника ГК на 40 % (див. таблицю 3).

Такий же вплив на динаміку активності ферментативної ланки АОЗ створює застосування розчину «Рефортан». Але під час застосування комбінованої інфузійної терапії розчином НАЕС-LX-5% динаміка змін активності, в першу чергу ферменту СОД, проходить повільніше на 18,3 % ($R^2 = 0,183$; $F = 9,39$, $p < 0,01$), де визнається статистична значимість і надійність рівняння регресії (рисунк 11). Це пов'язано з динамікою змін активності МД, що також проходить повільніше на 13,8% ($R^2 = 0,138$; $F = 6,72$, $p = 0,013$), але апроксимація показника як МД так й ДК ($F = 1,21$, $p = 0,51$) статистично недовіриливо (рисунк 12).



Рисунк 11

Апроксимація показників каталаза\СОД у легенях у щурів від часу розвитку шокового періоду під час застосування НАЕС-LX-5%



Рисунк 12

Апроксимація показників МД\ДК у легенях у щурів від часу розвитку шокового періоду під час застосування НАЕС-LX-5%

Через 24 години активність ферментативної ланки АОЗ знижується, що, на наш погляд, пов'язано з індивідуальними особливостями організму, в одних – як результат адаптаційно-компенсаторних процесів, в інших – виснаження адаптаційних процесів, що слід враховувати в тактиці експериментальної інтенсивної терапії.

Порівняно з ГД-1 і ГД-2 у ГД-3 встановлена кореляційна залежність середньої сили ($r_s = 0,649$; $p < 0,01$) між показниками активності ферменту СОД і ДК (див. табл. 5) і статистична значимість рівняння парної регресії під час 3D-моделювання окисного стресу в період гострої реакції на травму (рисунок 13). Але між показником активності ферменту КАТ і ДК відзначався протилежний кореляційний зв'язок ($r_s = -0,362$; $p = 0,15$), що вказує на порушення рівноваги ПОЛ-АОЗ ланки ферментів (рисунок 14).

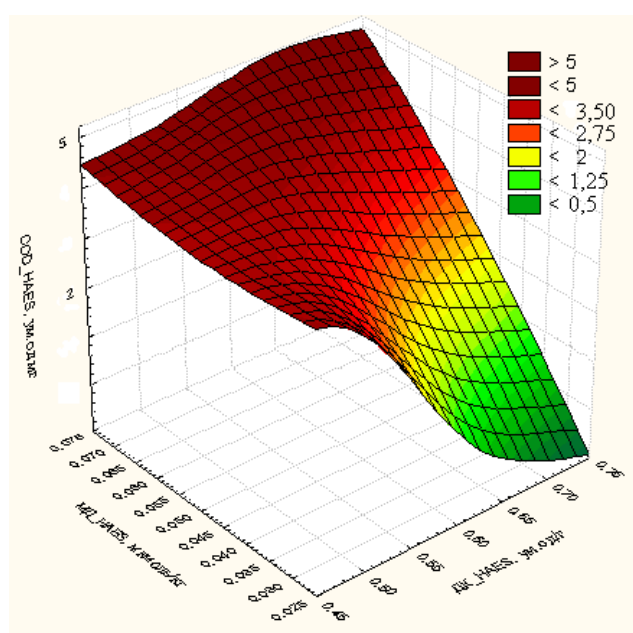


Рисунок 13

3D-модель: кореляційна залежність показника СОД від МД і ДК упродовж 24 годин шокowego періоду в легенях у щурів, яким проводилось лікування травми із застосуванням НАЕС-LX-5%;

СОД\МД: $r_s = 0,308$ при $p = 0,22$,

СОД\ДК: $r_s = 0,649$ при $p < 0,01$

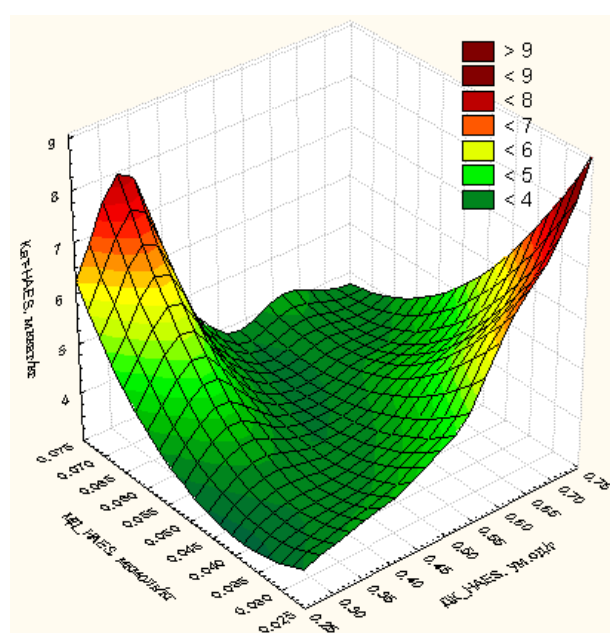


Рисунок 14

3D-модель: кореляційна залежність показника каталази від МД і ДК упродовж 24 годин шокowego періоду в легенях у щурів, яким проводилось лікування травми із застосуванням НАЕС-LX-5%;

КАТ\МД: $r_s = 0,388$ при $p = 0,13$,

КАТ\ДК: $r_s = -0,362$ при $p = 0,15$

Для подальшої оцінки взаємозв'язку між системами ПОЛ і АОЗ проведено порівняльний аналіз показників індексу окисації (ІО, ум. од.) в ГД-1, ГД-2 і ГД-3 (таблиця 6). Установлено, що в ГД-1 відзначається збільшення показника ІО від 1,6 ум. од. за 1 годину

експерименту до 3,24 ум. од. на 24 годину. Тобто співвідношення середнього значення вмісту ланки ферментів у травмованих тварин, що не отримали лікування політравми, вказує на потужне зростання активності системи ПОЛ у 2 рази та дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантному співвідношенні. У ГД-2 відзначається збільшення показника ІО від 1,3 ум. од. за 1 годину експерименту до 2,5 ум. од. на 24 годину, що вказує на зростання активності системи ПОЛ в 1,9 рази, але динаміка зміни показника ІО значно менше, ніж в порівнянні з ГД-1. У ГД-3 відзначається збільшення показника ІО від 1,25 ум. од. за 1 годину експерименту до 1,45 ум. од. до 12 години, що вказує на зростання активності системи ПОЛ лише в 1,1 рази.

Таблиця 6

Характеристика виживання та індекс оксидатії в дослідницьких групах

Годин	Неліковані		«Рефортан»		NAES-LX-5%	
	ГД-1 (n)	ІО (ум. од.)	ГД-2 (n)	ІО (ум. од.)	ГД-3 (n)	ІО (ум. од.)
1 година	12	1,6	12	1,3	12	1,25
6 година	10	1,72	11	1,68	12	1,36
12 година	7	2,13	8	1,96	10	1,45
24 година	5	3,24	8	2,5	10	1,27

Причому за даними стратифікаційного аналізу виживання піддослідних тварин встановлено, що в ГД-1 з 48 тварин померло 14, що становило 29,2 %, в ГД-2 померло 9 тварин (18,7 %), в ГД-3 померло 4 тварини (8,3 %) упродовж 24 годин кожного експерименту.

Таким чином, проведене дослідження дозволило довести особливості прооксидантно-антиоксидантних взаємовідносин у тканині легенів у піддослідних тварин з поєднаною травмою. Це дає змогу проводити більш цілеспрямовану корекцію гемодинамічних порушень у постраждалих під час розвитку комбінованого шоку на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах.

ВИСНОВКИ

1. У патогенезі тяжкої поєднаної травми важливу роль відіграє утворення активних форм кисню в тканинах організму. Зокрема відзначається істотне зростання інтенсивності ліпопероксидації в тканинах легень як прояву системної запальної відповіді. Причому розвиток дихальної недостатності пов'язано з дистресом легенів – органом-мішенню, в якому відбуваються накопичення та видалення великої кількості проміжних продуктів окислення. Необхідно враховувати той факт, що розвиток централізації кровообігу в умовах шоку та наявність процесів альвеолярної оксигенації малого кола кровообігу зумовлюють

більш стійкий механізм адаптації системи прооксидантно-антиоксидантного захисту в тканині легень, ніж у тканинах органів черевної порожнини. Тому наявність клінічних проявів дихальної недостатності свідчить про наявність поліорганної дисфункції.

2. У ранньому травматичному періоді (через 6 годин після травмування та впродовж 12 годин) відзначається зростання вмісту каталази та супероксиддисмутази в тканинах легень, що підтверджує активізацію системи антиоксидантного захисту у відповідь на збільшення активності системи перекисного окислення (малонового деальдегіда та дієнових кон'югатів) під час травми (незалежно від її тяжкості). Це підтверджено повільною динамікою зміни показника індексу окисації та близьким до нормального значенням під час використання препарату НАЕС-LX-5% у піддослідних тварин порівняно з іншими групами експерименту.

3. Проведене експериментальне дослідження підтверджує правило «золотої години» в хірургії – необхідність проведення раннього комплексного лікування постраждалих у гострому періоді травматичної хвороби, незалежно від ступеня клінічних проявів. Це обумовлює принцип хірургічної тактики: в період з 1 до 24 години після травми обсяг оперативного лікування повинен бути обґрунтований вибором диференційної хірургічної тактики «Damage Control», так як в цей період зростає ризик виникнення функціональних ускладнень серцево-судинної та дихальної систем.

4. Доведено, що використання препарату НАЕС-LX-5% позитивно впливає на систему антиоксидантного захисту та призводить до реверсії активності процесів перекисного окислення ліпідів у тканині легень травмованих тварин. Причому протишоковий вплив, розробленого інфузійного препарату, на перебіг травматичного процесу можливо пояснити лікувальною дією основних складових препарату (багатоатомні спирти, ксилітол, натрію лактат). Це дає підставу до його застосовування на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах лікування постраждалих з поєднаною травмою з метою корекції явищ комбінованого шоку та проявів дихальної недостатності.

Влияние инфузионной терапии на изменения ферментативного звена перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в тканях легких при тяжелой сочетанной травме в эксперименте.

Крилюк В. Е.¹, Кузьмин В. Ю.¹, Гудима А. А.², Иванов В. И.³

¹Национальна медичинська академія послєдипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

²ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», м. Тернополь, Украина

³ГУ «Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

Резюме. На фоне экспериментальной тяжелой сочетанной травмы изучено влияние инфузионной терапии на цитотоксичность прооксидантных систем (малонового деальдегиду и диеновых конъюгатов) и активность антиоксидантного звена ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы) в тканях легких подопытных животных. Установлено, что на фоне ранней инфузионной терапии уже через 6 часов течения травматического периода наступает снижение активности этих показателей. Получены лучшие результаты выживания животных через 12 часов и снижение показателей активности ферментов в тканях легких животных, которым вводили препарат комбинированной инфузионной терапии (HAES-LX-5%).

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма, малоновый деальдегид, диеновые конъюгаты, каталаза, супероксиддисмутаза, эксперимент.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии: монография / под ред. акад. АМН Украины Ю. А. Зозули // К. : Чернобыльинтеринформ. – 1997. – 220 с.
2. Вавин В. Г., Григорьев Е. В., Разумов А. С. Патогенетическое обоснование интенсивной коррекции липопероксидазного статуса у пострадавших с политравмой // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5. – С. 106–109.
3. Васильков В. Г., Курашвили Л. В., Келина Н. Ю., Артемьева Л. О. Функция печени и состояние липидного обмена у больных до и после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 3. – С. 21–25.
4. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 6. – С. 45–52.
5. Владимиров Ю. А. Роль нарушений липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – № 4. – С. 7–17.

6. Воспаление (патофизиологические аспекты) : уч.-метод. пособие / Ф. И. Висмонт // М. : БГМУ. – 2006. – 48 с.
7. Генинг Т. П., Ксейко Д. А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе «сыворотка крови – эритроцит» при острой циркуляторной гипоксии // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 17–20.
8. Ельский В. Н., Климовицкий В. Г., Золотухин С. Е. и др. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. – Донецк : ООО «Лебедь». – 2002. – 360 с.
9. Казимирко В. К., Мальцев В. И., Бутылин В. Ю., Горобец Н. И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. – Киев : Морион. – 2004. – 160 с.
10. Калинин О. Г. Травматическая болезнь // Травма. – 2013. – № 3 (14) – С. 59–65.
11. Клебанов Г. И., Бабенкова И. В., Теселкин Ю. О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.
12. Козак Д. В. Антиоксидантно-прооксидантное соотношение в тканях легких в динамике политравмы // Медицина образования Сибири. – 2014. – № 1. – С. 14–16.
13. Кононенко М. Г. Абдомінальні пошкодження при дорожньо-транспортній травмі / М. Г. Кононенко, С. П. Коробова, Л. Г. Кащенко та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. – № 2 (14). – С. 351–353.
14. Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
15. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
16. Костюк В. А., Потапович А. И. Биорадикалы и биоантиоксиданты // Минск : БГУ. – 2004. – 174 с.
17. Котович И. Л., Таганович А. Д. Диагностическое значение исследования клеток, цитокинов и компонентов сурфактанта лёгких в бронхоальвеолярной лаважной жидкости // Медицинские новости. – 2000. – № 9. – С. 18–21.
18. Курашвили Л. В., Васильков В. Г. Липидный обмен при неотложных состояниях. – Пенза, 2003. – 198 с.
19. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 2–11.
20. Мареева Т. Е., Ельский В. Н., Заведя Т. Я. и др. Роль антиоксидантной системы перекисного окисления липидов в патогенезе травматического шока // Экспер. клин.

- патофизиология экстремальных и терминальных состояний. Материалы симпозиума. – Новокузнецк, 1990. – С. 16–19.
21. Меньщикова Е. В., Зенков И. П. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113. – Вып. 4. – С. 442–455.
22. Мирошниченко О. С. Биогенез, физиологическая роль и свойства каталазы // Биомембраны и клетка. – 1989. – № 7. – С. 32–41.
23. Петухова О. В., Устьянцева И. М., Агаджанян В. В. Содержание липопропротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы // Политравма. – 2006. – № 3. – С. 65–68.
24. Протасов Е. Ю. Значение типов адаптационных реакций для выбора оптимальных сроков оперативного вмешательства у пострадавших с политравмой : автореф. дис. к. м. н. – 2009. – 117 с.
25. Селезнев С. А., Худайберенов Г. С. Травматическая болезнь (актуальные аспекты проблемы) // Ашхабад, 1984. – 254 с.
26. Смертність населення України у трудоактивному віці (колективна монографія) / відп. ред. Е. М. Лібанова // Київ : Ін-т демографії та соц. досліджень НАН України. – 2007. – 211 с.
27. Тимочко М. Ф., Єлісєєва О. П., Кобилянська Л. І., Тимочко І. Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. – Львів, 1998. – 142 с.
28. Чевари С. Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
29. Шикунова Л. Г., Курашвили Л. В., Филипова Л. А., и др. Активность каталазы у больных в критических состояниях // Теоретич. и клинич. проблемы соврем. реаниматологии. Материалы Междунар. симпозиума, посвященного 90-летию со дня рождения академика РАМН В. А. Неговского, 23–24 марта 1999. Москва. – С. 45.
30. Яковлев М. Ю., Зубаирова Л. Д., Крупник А. Н., Пермяков Н. К. Альвеолярные макрофаги в физиологии и патологии легких // Архив патологии. – 1991. – № 4. – С. 3–7.
31. Bedard K, Krause K. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. // *Physiol. Rev.* – 2007. – 87 (1). – P. 245–313.
32. Bennet D., Brooks M., Dunn M. et al. The Pathogenesis of shock // *Med. Corps.* – 1986. – Vol. 1 – № 1. – P. 223–231.
33. Boveris A. et al. The Cellular Production of Hydrogen Peroxide // *Biochem. J.* – 1972. – 128. – P. 617–630.

34. Clark J. A., Coopersmith C. M. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the «motor» of critical illness // *Shock*. – 2007. – Vol. 28. – P. 384–393.
35. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL // *Free Radic. Biol. Med.* – 1992. – 13. – P. 341–390.
36. Frei B., Gaziano J. M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation // *J. Lipid Res.* – 1993. – 34. – P. 2135–2145.
37. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy // *Lancet*. – 1984. – P. 1396–98.
38. Jansson L., Eriksson R., Liljedahl S. et al. Primary fracture immobilization as a method to prevent posttraumatic pulmonary changes an experimental model. // *Acta. Chir. Scand.* – 1982. – Vol. 148. – P. 329–338.
39. Ou P., Wolf S. P. Erythrocyte catalase inactivation (H_2O_2 production) by ascorbic acid and glucose in presence of aminotriazole: role of transition metals and relevance to diabetes // *Biochem. J.* – 1994. – Vol. 303. – P. 935–940.
40. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma. In: Sies H. ed. *Oxidative stress: oxidants and antioxidants* // London: Academic Press. – 1991. – P. 213–243.
41. Tscherne H., Regel G. Surgical procedures in the stabilized patient. *The Integrated Approach to Trauma Care: The First 24 Hours* // Eds. R.J. A. Goris, O. Trents.-Berlin. – 1995. – P. 188–190.