

На правах рукописи

БИЗЕНКОВА МАРИЯ НИКОЛАЕВНА

УДК

**ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
ПРИ ГИПОКСИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
КОРРЕКЦИИ**

14.00.16 – Патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов 2008

Работа выполнена на кафедре патологической физиологии в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор Чеснокова Нина Павловна.

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «___»_____2008 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава».

Автореферат разослан «___»_____ 2008г.

Ученые секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук Кодочигова А.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Как известно, гипоксические состояния осложняют течение многих заболеваний различного генеза, являясь важнейшей составляющей самых разнообразных нозологических форм патологии, включающих такие типовые патологические процессы, как воспаление, лихорадка, шок ДВС – синдром и др. (Чазов Е.И., 1992; Шевченко Ю.Л., 2000; Ливанов Г.А. и соавт., 2002; Окороков А.И., 2003, 2004; Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2007; Янковская Л.В., Зинчук В.В., Лис М.А., 2007).

Несмотря на очевидные различия в пусковых механизмах формирования гипоксии экзогенного или эндогенного происхождения метаболические сдвиги в условиях дефицита кислорода в биологических системах в значительной мере стереотипны (Шепелев А.П. и соавт., 2000; Ляхович В.В. и соавт., 2005; Шулутко Б.И., Макаренко С.В., 2005; Шевченко Н.М., 2006; Balaban R.S., 2006; Espey M.G., 2006; Vo T.D., Palsson B.O., 2007). Последние, как известно, характеризуются активацией процессов гликолиза, липолиза, протеолиза, развитием метаболического или респираторного ацидоза, набуханием митохондрий и соответственно разобщением окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, дефицитом АТФ, подавлением энергезависимых реакций в клетках различной структурной и функциональной организации (Миловский В.Г. и соавт., 1992; Воложин А.И., Порядин Г.Н., 2000; Реброва Т.Ю. и соавт., 2007; Deem S., 2006; Lambert I.H. et al., 2006; Madamanchi N.R., Runge M.S., 2007).

Среди механизмов, приводящих к повреждению биологических мембран клеток, дезинтеграции различных биосистем в условиях гипоксии, необходимо выделить, прежде всего, активацию свободнорадикального окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот (Николаев С.М. и соавт. 1997; Зайцев В.Г., Закревский В.И., 1998; Лапкин В.З. и соавт. 2001; Голиков А.П. и соавт, 2003; Luczaj W, Skrzydlewska E., 2006; Stadtman E.R., 2006; Yoshida Y, Niki E., 2006).

В связи со сложностью механизмов нарушений метаболизма, а соответственно структуры и функции клеток в различных органах и тканях при гипоксических состояниях различного генеза, очевидны и чрезвычайные трудности медикаментозной коррекции сдвигов метаболического статуса в условиях гипоксии (Чазов Е.И., 2000; Виноградов В.М., Криворучко Б.И., 2001; Ливанов Г.А. и соавт., 2002, 2005; Ly J.V. et al., 2006; Tarría P.S. et al., 2006).

Обращает на себя внимание тот факт, что до настоящего момента не проводилась сравнительная оценка характера метаболических сдвигов в миокарде и структурах головного мозга при различных видах системной и локальной гипоксии, не установлена патогенетическая взаимосвязь активации процессов липопероксидации – одного из эфферентных звеньев развития гипоксии с характером энергетического обеспечения клеток различных органов и тканей (Максименко А.В., 1993; Косолапов В.А. и соавт., 1994; Костюченко А.П., 1998; Chang C.Y. et al., 2006;). В связи с этим очевидно, что, несмотря на широкие возможности применения разнообразных по месту приложения

действия антиоксидантов и антигипоксантов, до настоящего момента отсутствует систематизация данных относительно патогенетического обоснования эффективности и целесообразности экстренного применения тех или иных способов медикаментозной коррекции расстройств метаболизма в структурах миокарда и головного мозга при острой гипоксии различного генеза (Коваленко А.Л., Белякова Н.В., 2000; Бульон В.В. и соавт., 2002; Зарубина И.В., 2002; Коровина Н.А., Рууге Э.К., 2002; Murakami A, Ohigashi H., 2006; Wassmann S. et al., 2006). Последнее определило цель и задачи данного диссертационного исследования.

Цель работы - изучить общие закономерности и особенности метаболических расстройств при острой гипоксической и циркуляторной гипоксии, патогенетически обосновать эффективность применения субстратных и регуляторных антигипоксантов, антиоксидантов при локальной ишемии миокарда и структур головного мозга, а также при системной циркуляторной и гипоксической гипоксии.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку системных и локальных метаболических сдвигов при гипоксической и циркуляторной гипоксии экзогенного происхождения, а также при локальной циркуляторной гипоксии эндогенного происхождения.
2. Исследовать состояние процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови и гомогенатов головного мозга мышей при острой системной экзогенной гипоксической гипоксии. Установить патогенетическую взаимосвязь между степенью накопления продуктов липопероксидации в крови и гомогенатах мозга, а также продолжительностью жизни экспериментальных животных в условиях острой экзогенной гипоксической гипоксии, выявить возможности медикаментозной коррекции метаболических расстройств и сроков увеличения продолжительности жизни экспериментальных животных.
3. Установить закономерности вторичных неспецифических расстройств при экспериментальной системной циркуляторной гипоксии на модели эндотоксинового шока, сопоставить состояние процессов липопероксидации и антирадикальной защиты клеток при системной гипоксической и циркуляторной гипоксии, выявить возможности медикаментозной коррекции метаболического статуса при циркуляторной гипоксии.
4. Провести сравнительную оценку интенсивности процессов липопероксидации, активности антиоксидантной системы в гомогенатах ишемизированного мозга в условиях острой локальной гипоксии и реперфузии мозга по общепринятым показателям содержания промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, активности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы. Установить взаимосвязь недостаточности антирадикальной

защиты тканей головного мозга и их энергообеспечения, а также возможности медикаментозной коррекции метаболического статуса.

5. Изучить состояние процессов липопероксидации, активности антиоксидантной системы миокарда и характер его энергообеспечения в динамике острой локальной ишемии и сопоставить их с системными метаболическими сдвигами по интегративным показателям содержания в крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, активности антиоксидантной системы.
6. Патогенетически обосновать возможности медикаментозной коррекции интенсификации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток крови и миокардиоцитов, а также их энергообеспечения при острой локальной ишемии миокарда с использованием антигипоксантов и макроэргических соединений.
7. На основе изучения патогенеза метаболических расстройств и выявления общих закономерностей активации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток при острой локальной и системной гипоксии различного генеза выявить наиболее чувствительные диагностические и прогностические критерии тяжести вторичных неспецифических метаболических расстройств при гипоксических состояниях, оценки эффективности использования антиоксидантов, антигипоксантов.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка состояния процессов липопероксидации, активности антиоксидантной системы крови, а также тканей миокарда и головного мозга и их энергообеспечения в условиях локальной ишемии и системной гипоксии. Установлены общие закономерности и особенности метаболических сдвигов в указанных структурах, дано патогенетическое обоснование эффективности применения антиоксидантов, антигипоксантов субстратного и регуляторного действия при гипоксических состояниях.

В экспериментах на белых крысах обнаружено, что активация липопероксидации является типовым процессом дезинтеграции структур миокарда и головного мозга на фоне развития острой локальной циркуляторной гипоксии, а также в процессе реперфузии ишемизированных структур головного мозга. Аналогичная закономерность интенсификации свободнорадикальных процессов выявлена в экспериментах с моделированием острой системной гипоксической и циркуляторной гипоксии на животных другой видовой принадлежности – белых мышах.

Активация процессов липопероксидации коррелирует с нарушением энергообеспечения и подавлением энергозависимых процессов в ишемизированном миокарде и головном мозге, а также в процессе реперфузии структур головного мозга.

К особенностям нарушения энергообеспечения миокарда в условиях острой ишемии относится подавление активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), опережающее во времени подавление активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Активность СДГ остается стабильно сниженной в течение трех суток развития острой ишемии миокарда.

Избыточное потребление лактата в период острой ишемии миокарда приводит к конкурентному вытеснению из метаболизма миокардиоцитов жирных кислот и соответственно накоплению малоната – трехуглеродного субстрата синтеза жирных кислот. Последний в свою очередь является основным ингибитором СДГ.

Активация гликолиза и подавление активности СДГ, коррелирующие с избыточным накоплением в гомогенатах мозга продуктов липопероксидации, обнаружены и в ткани ишемизированного головного мозга. В процессе реперфузии ишемизированного мозга (спустя 1е сутки) возникает прогрессирующая активация липопероксидации, дефицит антирадикальной защиты структур мозга, активация гликолитических и подавление аэробных реакций. Спустя 3 суток с момента реперфузии ишемизированного мозга еще более снижается антирадикальная защита клеток мозга, на что указывает падение уровня восстановленного глутатиона, несмотря на нормализацию активности СОД.

Таким образом, активация процессов липопероксидации является ведущим фактором дезинтеграции структур и функций миокардиоцитов, клеток головного мозга, крови в условиях гипоксии различного генеза, а также в процессе развития реперфузии ишемизированных тканей мозга.

Практическая значимость работы

Установление общих закономерностей активации процессов липопероксидации и недостаточности антиоксидантной системы крови, тканей миокарда и коры головного мозга при острых гипоксических состояниях различного генеза позволяет рекомендовать в качестве объективных критериев оценки тяжести метаболических нарушений и эффективности корректирующей терапии определение содержания в крови промежуточных и конечных продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также показателей антирадикальной защиты клеток – активности супероксиддисмутазы, каталазы, уровня восстановленного глутатиона.

На основании экспериментальных исследований патогенетически обоснована целесообразность и эффективность применения при острых системных гипоксических состояниях антиоксидантов и антигипоксантов субстратного и регуляторного действия, в частности, цитофлавина, оксипутирата натрия, реамберина и др.

Подавление чрезмерной активации процессов перекисного окисления липидов и реактивация ферментного звена антиоксидантной системы, энергообеспечения ишемизированного миокарда позволяют рекомендовать

использование цитофлавина в комплексной терапии ишемического поражения миокарда.

Макроэргические соединения – АТФ и креатинфосфат могут использоваться не только в качестве высокоэнергетических источников, но и как антигипоксанты.

По материалам исследований издано учебное пособие для врачей «Свободно-радикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты)», которое рассмотрено и утверждено Учебно-Методическим Объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию ВУЗов России и рекомендовано к использованию в качестве учебного пособия (решение заседания проблемной учебно-методической комиссии по инфекционным болезням от 4.06.2007).

Положения, выносимые на защиту

1. В различных вариантах моделирования острой гипоксии на животных разной видовой принадлежности: при локальной ишемии структур миокарда и головного мозга, системной гипоксической и циркуляторной гипоксии установлены общие закономерности метаболических сдвигов в виде активации процессов липопероксидации, недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, а также тканей миокарда, коры головного мозга.
2. В экспериментах на белых мышах, спустя 30 мин с момента развития острой системной гипоксической гипоксии экзогенного характера, обнаружены активация процессов липопероксидации и недостаточность антиоксидантной системы крови, гомогенатов головного мозга, которые носят обратимый характер и могут быть депотенцированы при использовании антиоксидантов – оксибутирата натрия, цитофлавина, реамберина. Метаболические эффекты в гомогенатах коры головного мозга при использовании оксибутирата натрия более выражены по сравнению с влиянием цитофлавина. Системные метаболические сдвиги при острой экзогенной гипоксической гипоксии обратимы: оптимальный эффект достигнут при использовании цитофлавина, реамберина.
3. В динамике системной циркуляторной гипоксии на модели эндотоксинового шока обнаружены одномоментное возрастание уровня промежуточных и конечных продуктов липопероксидации в крови и гомогенатах миокарда, недостаточность ферментного звена антиоксидантной системы, антирадикальной защиты клеток крови и миокардиоцитов, а также увеличение содержания в крови МСМ. Достигнуты положительные метаболические эффекты при использовании цитофлавина.
4. В опытах на белых крысах с экспериментальной ишемией головного мозга, достигаемой частичным ограничением мозгового кровотока, обнаружены интенсификация процессов липопероксидации, недостаточность уровня восстановленного глутатиона, коррелирующие с усилением гликолиза и

подавлением активности сукцинатдегидрогеназы – одного из важнейших ферментов цикла Кребса. Спустя сутки с момента реперфузии ишемизированного мозга не выявлено нормализации энергообеспечения и интенсивности свободнорадикального окисления в гомогенатах мозга. Спустя 3 суток с момента реперфузии мозга отмечена дальнейшая активация процессов липопероксидации на фоне истощения системы антирадикальной защиты клеток.

5. Выявлена возможность депотенцирования метаболических расстройств в гомогенатах головного мозга при локальной ишемии мозга, а также в динамике развития реперфузионного синдрома при использовании пирацетама и цитофлавина. Эффекты цитофлавина на интенсивность гликолитических реакций в указанной модели эксперимента были более выражены по сравнению с влиянием пирацетама.
6. В динамике острой ишемии миокарда отмечено одномоментное увеличение содержания продуктов липопероксидации и снижение уровня восстановленного глутатиона в гомогенатах миокарда и сыворотке крови, коррелирующие с подавлением активности супероксиддисмутазы гомогенатов миокарда. Активность ферментного звена антиоксидантной системы крови претерпевает фазные изменения. На ранней стадии ишемии возникает активация супероксиддисмутазы и каталазы сыворотки крови, как одного из проявлений синдрома цитолиза, сменяющаяся подавлением этих ферментов на более поздних стадиях ишемии. Установлена патогенетическая взаимосвязь активации свободнорадикального окисления в ишемизированном миокарде с прогрессирующим снижением содержания АТФ, креатинфосфата, подавлением активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы гомогенатов миокарда.
7. Обнаружена принципиальная возможность коррекции процессов липопероксидации и нарушений энергообеспечения при экспериментальной острой ишемии миокарда на фоне использования неотона и цитофлавина. Причем, цитофлавин обеспечивает противоишемический эффект за счет активации сукцинатдегидрогеназного окисления, окислительно-восстановительных процессов, поскольку один из компонентов цитофлавина - никотинамид является простетической группой ферментов - кодегидрогеназы I (НАД) и кодегидрогеназы II (НАДФ), в то время, как неотон, является не только донатором макроэргических связей, но и одновременно активизирует лактатдегидрогеназу и сукцинатдегидрогеназу.

Апробация работы и внедрение в практику ее результаты

Материалы работы доложены или представлены на 65-й юбилейной научно-практической конференции студентов и молодых специалистов СГМУ «Молодые ученые – здравоохранению региона» (Саратов, 2004); научной конференции с международным участием «Медицинские, социальные и экономические проблемы сохранения здоровья населения» (Турция, г. Анталия,

2004); 3-й осенней научно-практической конференции «Молодежь и наука: итоги и перспективы» (Саратов, 2005); научной конференции с международным участием, секция «Молодых ученых и студентов» (Египет, г. Хургада, 2006), 67-й весенней научно-практической конференции студентов и молодых специалистов СГМУ «Молодые ученые – здравоохранению региона» (Саратов, 2006), конференции с международным участием «Климат и окружающая среда» (Амстердам, 2006), межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы» (Саратов, 2006), II международной научной конференции «Современные наукоемкие технологии» (Испания, о. Тенерифе, 2006).

Публикации

Основные результаты работы изложены в 33 публикациях, в том числе в монографии «Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов» (Саратов, 2006), в учебном пособии для врачей «Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты)» (Москва, 2007) и в журнале, рекомендованном ВАК: «Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова».

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 243 страницах и состоит из введения, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 430 наименований, из которых 246 отечественных и 184 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены с использованием различных контрольных групп сравнения, а также моделей системной и локальной гипоксии. Всего в работе использовано 870 белых мышей массой 18-20г и 450 белых крыс массой 180-200г.

В соответствии с целью и задачами исследования изучены состояние процессов липопероксидации, антирадикальной защиты клеток крови, гомогенатов миокарда, головного мозга, а также их энергетического обеспечения при экзогенной острой системной гипоксической гипоксии, системной циркуляторной гипоксии, возникающей при эндотоксиновом шоке, а также циркуляторной гипоксии миокарда и структур головного мозга при локальном ограничении кровотока.

В указанных вариантах моделирования гипоксических состояний представлялось целесообразным установление общих закономерностей и особенностей при гипоксии различного генеза на животных различной видовой принадлежности.

Моделирование экзогенной гипоксической гипоксии на белых мышах достигалось помещением животных массой 18-20г в герметически закрытый сосуд объемом 250 мл при постоянной температуре окружающей среды.

Системная циркуляторная гипоксия развивалась при моделировании эндотоксинового шока, достигаемого внутривенным введением холерного липополисахарида (ЛПС) белым мышам в летальных дозах, соответствующих 4 LD₅₀. Эндотоксин получен из РосНИПЧИ «Микроб» г. Саратова.

В модификации экспериментов на белых крысах произведено моделирование ишемии миокарда в условиях острого опыта по методу Н. Selye, в процессе которого производилась окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка.

Следующий вариант моделирования гипоксии выполнен с использованием экспериментальной ишемии и реперфузии структур головного мозга в острых опытах на белых крысах. Локальная ишемия достигалась за счет ограничения мозгового кровотока при кратковременном наложении зажимов на общие сонные артерии.

О состоянии процессов липопероксидации при различных видах гипоксии судили по содержанию в крови и тканях промежуточных и конечных продуктов липопероксидации – МДА (Суплонов С.Н., Баркова Э.Н., 1985) и ДК (Стальная И.Д., 1977), определяемых спектрофотометрическими методами исследования.

Интегративными показателями состояния активности антиоксидантной системы крови и тканей, а также и антирадикальной защиты клеток явились перекисная резистентность эритроцитов (Cogan G., Gyorgy P., Rose C.F., 1952, в модификации Покровского А.А., Абрамова А.А., 1964), уровень витамина Е (Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Г., Щербакова О.И., 1983) и общих сульфгидрильных групп (Фоломеев В.Ф., 1981), уровень восстановленного глутатиона, а также активность СОД (Frid R., 1975) и каталазы (Conen J., Dembus D., Markez J., 1970). Для оценки степени аутоинтоксикации и развития синдрома цитолиза использовали показатели содержания в крови МСМ (Габриэлян Н.И., 1983) и активности трансаминазы – АсАТ с помощью тест-наборов Био-Ла-Тест чешской фирмы «Лаксема».

Интенсификация процессов липопероксидации в миокарде составлялась с энергообеспечением миокардиоцитов, которое оценивали по содержанию в миокарде АТФ (Asatuna V.S., 1969, Dennemann H.Z., 1961), КФ, а также по активности ряда ферментов – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (Кривченкова Р.С., 1971), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), определяемых с помощью тест-наборов Био-Ла-Тест чешской фирмы «Лаксема».

Выражаем искреннюю благодарность директору НТФФ «Полисан», д.б.н. А.Л. Коваленко, д.м.н., заместителю директора по науке, профессору М.Г. Романцову за предоставленную возможность освоения методов экспериментального моделирования ишемии миокарда и ишемии головного мозга, а также за выполнение ряда экспериментальных исследований на научно-экспериментальной базе фирмы «Полисан», Санкт-Петербург.

Показателями энергетического обеспечения мозга, в частности, за счет гликолитических реакций, были уровень пирувата (Gloster J., Harris P., 1962),

лактата (Friedland J.M., Dietrich L.S., 1961), а также активности ЛДГ. Одновременно исследована активность СДГ – ключевого фермента цикла Кребса.

Процессы энергетического обеспечения ишемизированного мозга, а также в условиях его реперфузии сопоставлялись с состоянием липопероксидации и антирадикальной защиты клеток.

Важнейшим направлением работы явилось патогенетическое обоснование возможностей медикаментозной коррекции метаболических сдвигов при различных видах системной и локальной гипоксии.

В целях медикаментозной коррекции метаболических сдвигов при экспериментальной гипоксической гипоксии за 10 мин до эксперимента использовали однократное внутрибрюшинное введение следующих фармакологических препаратов со свойствами антиоксидантов и антигипоксантов: оксибутирата натрия (в дозе 500 мг/кг) (Леоненков В.В. и соавт., 1994), цитофлавина (в дозе 1,5 мл/кг) (Скоромец А.А., Никитина В.В., Голиков К.В., 2003; Федин А.И. и соавт., 2005), реамберина (в дозе 10 мг/кг) (Суслина З.А. и соавт., 2002). Коррекция метаболических расстройств при системной циркуляторной гипоксии достигалась при использовании цитофлавина в той же суточной дозе.

В целях медикаментозной коррекции локальных и системных метаболических сдвигов при ишемическом повреждении миокарда использовали препараты: цитофлавин (внутрибрюшинно в дозе 1,5 мл/кг) и неотон (в суточной дозе 150 мг/кг) (Галяутдинов Г.С. и соавт., 1990; Долгих В.Т., Захаров И.В., Иванов С.Р., 1999; Захаров И.В. и соавт., 2002).

Медикаментозная коррекция метаболических сдвигов при ишемии мозга выполнялась с использованием цитофлавина (внутрибрюшинно в дозе 1,5 мл/кг) и пирацетама (дозе 1,5 мл/кг 20% раствора) (Клейменова И.С., 2004; Котов С.В., Исакова Е.В., 2005).

Результаты исследований были обработаны на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5, г. Москва, 1999) и «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997).

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследования метаболических сдвигов при острой гипоксической гипоксии позволили выявить системную и локальную (в структурах головного мозга) активацию процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало возрастание уровня ГПЛ ($p < 0,001$) и МДА ($p < 0,001$) в крови и гомогенатах мозга в претерминальный период патологии (спустя 30 мин. с момента моделирования гипоксии). В данной модификации экспериментов средняя продолжительность жизни белых мышей составила 32 мин.

Выявленный нами факт избыточного накопления в крови и тканях мозга промежуточных продуктов липопероксидации в условиях острой гипоксической гипоксии является следствием недостаточности ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты клеток.

Как показали результаты проведенных экспериментов, активность каталазы мозга ($p < 0,001$) резко снижалась, в то же время снижалась и активность СОД крови, а активность каталазы крови, наоборот, возрастала.

Несмотря на активацию каталазы, возникала абсолютная недостаточность антирадикальной защиты клеток, о чем свидетельствовало резкое снижение содержания в крови витамина Е, перекисной резистентности эритроцитов и уровня общих SH – групп сыворотки крови (табл.1).

Как известно, СОД крови ускоряет спонтанную дисмутацию супероксидного анион – радикала в десятки раз до перекиси водорода. Последняя в свою очередь восстанавливается до воды в основном каталазой и глутатионпероксидазой. Важная роль в антиоксидантной защите клеток отводится SH – соединениям – активным перехватчикам ОН – соединений.

Таким образом, при острой гипоксической гипоксии возникает недостаточность всех звеньев антирадикальной защиты клеток – ферментного и неферментного звеньев. Как известно, образующиеся в организме свободные радикалы антиоксидантов выводятся из организма в виде продуктов взаимодействия с другими антиоксидантами – токоферолами, хинонами, витаминами группы К, Se – содержащими соединениями.

Выявленный нами дефицит витамина Е (табл. 1) при острой экзогенной гипоксической гипоксии свидетельствует о дестабилизации митохондриальных, лизосомальных, цитоплазматических мембран, поскольку, как известно, жирорастворимые антиоксиданты, в частности, витамин Е локализуются в основном в биологических мембранах, предохраняя их от свободно – радикальной деструкции. Недостаточность СОД и каталазы в гомогенатах мозга и крови свидетельствуют о недостаточной защите биополимеров.

Избыточное накопление продуктов ПОЛ при острой гипоксической гипоксии коррелировало с развитием аутоинтоксикации, о чем свидетельствовало избыточное накопление в крови МСМ (табл. 1).

Целью последующих наблюдений явилась сравнительная оценка вторичных неспецифических метаболических расстройств при системной циркуляторной гипоксии, развивающейся при эндотоксическом шоке. Шок моделировали в опытах на белых мышах введением летальных доз, эквивалентных 4 LD₅₀ (ЛПС) холерного эндотоксина. Признаки интоксикации появлялись уже через 1 – 2 часа, достигая максимума через 4 часа в виде адинамии, гипертермии, судорог и развития летальных исходов.

Таблица 1

УРОВЕНЬ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ И КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В КРОВИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И АУТОИИТ ОКСИДАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Группы наблюдений	Контроль		Гипоксия		Развитие гипоксии на фоне медикаментозной коррекции			
	M±m	p	M±m	p	Цитофлагин		Реамберин	
					M±m	p/p1	M±m	p/p1
Исучаемые показатели								
Малоновый диальдегид (МДА), мкМоль/мл	3,42±0,062	p<0,001	6,785±0,3747	p<0,001	4,05±0,052	p<0,001 p1<0,001	4,99±0,161	p<0,001 p1<0,001; p2<0,001
Гидроперекиси липидов (ГПЛ), ед.опт.плот./мл цельной крови	3,46±0,074	p<0,001	5,53±0,164	p<0,001	3,21±0,046	p<0,05 p1<0,001	3,99±0,087	p<0,001 p1<0,001; p2<0,001
МСМ, ед. экв. (связоротка крови)	0,23±0,004	p<0,001	0,264±0,0016	p<0,001	0,228±0,0054	p>0,5 p1<0,001	0,219±0,0035	p<0,05 p1<0,001; p2>0,5
SH-группы, мМоль/л (связоротка крови)	2,27±0,073	p<0,001	0,95±0,057	p<0,001	1,68±0,033	p<0,001 p1<0,001	1,41±0,061	p<0,001 p1<0,001; p2<0,005
Каталаза, мкЕ/л (цельная кровь)	2,91±0,083	p<0,001	4,58±0,253	p<0,001	3,39±0,054	p<0,001 p1<0,001	2,82±0,130	p>0,5 p1<0,001; p2<0,01
Супероксиддисмутаза (СОД), у.е./мл (эритроциты)	415,9±10,06	p<0,001	351,5±18,85	p<0,001	381,9±10,15	p<0,01 p1<0,02	340,2±14,91	p<0,001 p1>0,5; p2<0,05
ПРЭ, у.е. (эритроциты)	1,64±0,092	p<0,005	2,23±0,129	p<0,005	1,33±0,103	p<0,05 p1<0,001	1,75±0,134	p>0,5 p1<0,02; p2<0,05
Витамин Е, ед.опт.плот./мл (связоротка)	24,71±1,102	p<0,001	17,87±1,054	p<0,001	18,05±1,531	p<0,05 p1>0,5	15,74±1,244	p<0,001 p1>0,5; p2>0,5

Примечание: n - во всех группах наблюдения - 16.

p - рассчитано по отношению к контролю;

p1 - рассчитано по отношению к группе животных с гипоксической гипоксией без медикаментозной коррекции;

p2 - рассчитано по отношению к эффектам реамберина к эффектам цитофлагина.

Таблица 2

УРОВЕНЬ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ И КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В КРОВИ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И АУТОИНТРОКСИКАЦИИ ПРИ ЭНДОТРОКСИНОВОМ ШОКЕ

Группы наблюдений	Контроль		Эндотоксический шок (без медикаментозной коррекции)		Эндотоксический шок (на фоне коррекции цитофлазном)	
	M±m	p	M±m	p	M±m	p/p1
Исчисляемые показатели						
Малоновый диальдегид (МДА), мкМоль/мл	3,42±0,062	p<0,001	10,15±0,417	p<0,001	6,87 ±0,466	p<0,001 p1<0,001
Гидроперекиси липидов (ГЛП), ед.опт.плот./мл цельной крови	3,46±0,074	p<0,001	5,9±0,112	p<0,001	4,9±0,172	p<0,001 p1<0,001
МСМ, ед. экс. (сыворотка крови)	0,23±0,004	p<0,001	0,278±0,0024	p<0,001	0,26±0,004	p<0,001 p1<0,005
SH-группы, мМоль/л (сыворотка крови)	2,27±0,073	p<0,001	0,835±0,0153	p<0,001	1,35±0,074	p<0,001 p1<0,001
Каталаза, мкЕ/л (цельная кровь)	2,91±0,083	p<0,001	5,53±0,109	p<0,001	4,65±0,210	p<0,001 p1<0,005
Супероксиддисмутаза (СОД), у. е./мл (эритроциты)	415,9±10,06	p<0,001	296,6±12,35	p<0,001	376,4±4,37	p<0,005 p1<0,001
ПРЭ, у.е. (эритроциты)	1,64±0,092	p<0,001	2,53±0,158	p<0,001	2,21±0,062	p<0,001 p1<0,05
Витамин Е, ед.опт.плот./мл (сыворотка)	24,71±1,102	p<0,001	11,87±1,040	p<0,001	12,8±1,189	p<0,001 p1>0,5

Примечание: n - во всех группах наблюдения - 14.

p - рассчитано по отношению к контролю;

p1 - рассчитано по отношению к группе животных с эндотоксическим шоком без медикаментозной коррекции.

Результаты проведенных исследований позволили выявить общие закономерности метаболических расстройств, свойственных гипоксическим состояниям различного генеза – острой экзогенной гипоксической гипоксии и системной циркуляторной гипоксии, развивающихся при эндотоксиновом шоке. Так, на высоте развития тяжелого эндотоксикоза возникало одномоментное увеличение содержания МДА и ГПЛ в крови (табл. 2) и гомогенатах миокарда, а также снижение активности СОД, уровня SH – групп и витамина E (табл. 2). Недостаточность антирадикальной защиты системы крови при эндотоксикозе сочеталась со снижением ПРЭ и увеличением содержания в крови МСМ (табл. 2).

Касаясь значимости обнаруженных нами метаболических сдвигов, следует отметить, что различные виды СОД, имеющиеся в биосистемах и отличающиеся строением активного центра, катализируют одну и ту же реакцию дисмутации супероксидного анион – радикала:



Что касается повышения активности каталазы, возникающей при эндотоксиновом шоке, необходимо отметить компенсаторную значимость этого феномена, направленного на устранение образования избыточных концентраций перекиси водорода и соответственно трансформации этого соединения в реакции Фентона в высокоректогенные гидроксильные радикалы.

В то же время выявленное нами подавление активности СОД гомогенатов миокарда ($p < 0,001$) и крови (табл. 2) приводит к избыточному накоплению супероксидного анион – радикала. Последний, хотя и обладает меньшей реактогенностью по отношению к липидам, белковым компонентам биомолекул, а также нуклеиновым кислотам, но вызывает достаточно выраженную дезорганизацию этих структур с нарушением функции. Этот вывод находит реальное подтверждение в результатах собственных исследований, согласно которым в крови (табл. 2) и гомогенатах миокарда при эндотоксиновом шоке в избытке накапливаются МДА ($p < 0,001$) и ГПЛ ($p < 0,001$). Последние, как известно, являются промежуточными продуктами липопероксидации, индуцируемой в процессе взаимодействия активных форм кислорода с полиненасыщенными жирными кислотами биомембран, в частности, линолевой, арахидоновой.

Таким образом, результаты проведенных исследований на различных моделях системной гипоксической и циркуляторной гипоксии, убедительно показали, что эфферентным звеном гипоксической дезорганизации биосистем является активация свободно-радикального окисления. В связи с этим на подавление этих процессов и активацию антиоксидантных систем, повышение антирадикальной защиты клеток, должна быть направлена медикаментозная коррекция метаболических сдвигов при системных гипоксических расстройствах различного генеза.

В последующих экспериментальных исследованиях представлялось целесообразным изучить характер метаболических расстройств, в частности,

состояние процессов липопероксидации, антирадикальной защиты структур головного мозга при острой ишемии мозга и в процессе его реперфузии, а также установить общие закономерности и особенности метаболических сдвигов в структурах головного мозга при системной и локальной гипоксии.

Как оказалось, спустя 90 мин с момента развития ишемии мозга возникала выраженная активация процессов липопероксидации, сохраняющаяся в течение последующих суток наблюдения, то есть уже в период реперфузии мозга. Спустя 3 суток с момента реперфузии в гомогенатах мозга уровень высокотоксичного продукта липопероксидации – МДА прогрессирующе возрастал ($p < 0,001$, рис.1).

Развитие локальной ишемии и реперфузии мозга сопровождалось прогрессирующей недостаточностью восстановленного глутатиона в гомогенатах мозга ($p < 0,05$). Причем, была обнаружена отрицательная корреляция между возрастанием уровня МДА и снижением содержания восстановленного глутатиона гомогенатах мозга ($r = -0,78$, $p < 0,01$).

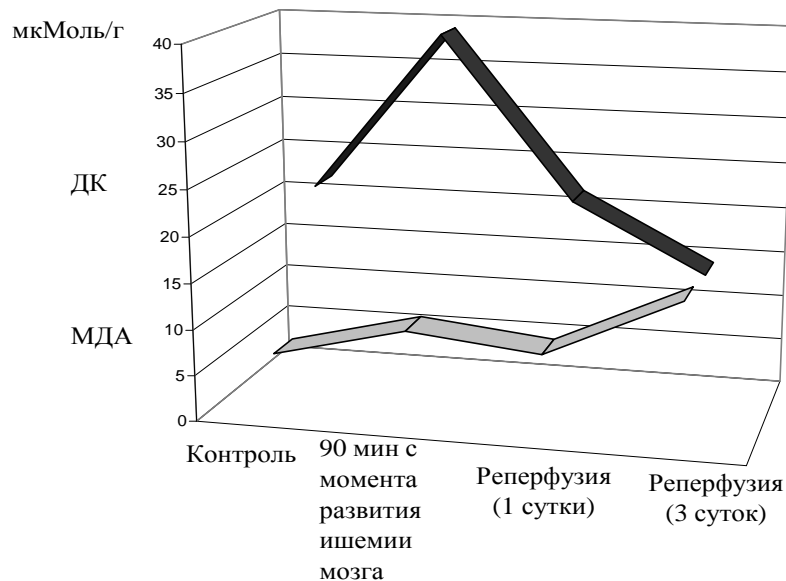


Рис. 1. Показатели интенсивности процессов липопероксидации в гомогенатах головного мозга при ишемии и реперфузии мозга

Целью последующих экспериментальных исследований, проводимых на той же модели ишемии мозга и последующей его реперфузии, являлось установление патогенетической роли активации процессов липопероксидации и нарушения энергообеспечения структур мозга. Для решения этой задачи изучено состояние гликолитических реакций по уровню пирувата, лактата и активности фермента – ЛДГ в гомогенатах ишемизированного головного мозга, а также активности СДГ.

Как известно, СДГ – важнейший фермент цикла Кребса – флавопротеин, прочно связанный с внутренней митохондриальной мембраной, катализирующий дегидротирование сукцината с образованием фумарата.

Как и следовало ожидать, спустя 90 мин с момента развития ишемии мозга, возникала активация гликолитических реакций, о чем свидетельствовало снижение уровня пирувата ($p < 0,001$), возрастание лактата ($p < 0,001$) и активности ЛДГ ($p < 0,001$) в гомогенатах мозга. Известно, что ЛДГ катализирует обратимую реакцию взаимопотенцирования лактата в пируват и не относится к лимитирующим ферментам гликолиза. В условиях недостаточности оксигеназы мозга и высокой активности ЛДГ возрастает скорость поглощения пирувата и превращение в лактат, что и объясняет полученные нами данные. Высокой чувствительностью к гипоксии обладает СДГ, активность которой резко снижалась в условиях локальной ишемии мозга ($p < 0,001$). Последнее приводило к обрыву окислительно–восстановительных реакций в цикле Кребса.

Далее, обращает на себя внимание отрицательная корреляция между уровнем МДА и снижением активности СДГ ($r = -0,82$, $p < 0,001$).

Как показали результаты проведенных нами экспериментов, спустя сутки и трое суток с момента реперфузии не возникало нормализации метаболических реакций в гомогенатах мозга, о чем свидетельствовали повышенный уровень лактата ($p < 0,001$), и активность ЛДГ ($p < 0,001$).

Таким образом, использование 3-х вариантов моделирования гипоксии – острой системной гипоксической гипоксии, системной циркуляторной гипоксии, а также локальной ишемии головного мозга позволило выявить общую закономерность – активацию процессов свободнорадикального окисления и недостаточность антирадикальной защиты клеток крови и мозга.

Как оказалось, в экспериментах с моделированием острой ишемии миокарда установлен параллелизм чрезмерного накопления в крови и миокарде промежуточных продуктов липопероксидации на фоне снижения активности СОД ($p < 0,001$), каталазы ($p < 0,001$), уровня восстановленного глутатиона ($p < 0,001$).

Причем, активация процессов липопероксидации в ишемизированном миокарде коррелировала с нарушением его энергообеспечения, о чем свидетельствовали снижение уровня АТФ ($p < 0,001$), КФ ($p < 0,001$), активности СДГ, ЛДГ гомогенатов миокарда. Параллельно развивался синдром цитолиза, на что указывало прогрессирующее возрастание активности АсАТ ($p < 0,001$), ЛДГ ($p < 0,001$) сыворотки крови в динамике наблюдения.

Целью последующих экспериментальных исследований явилось выявление возможностей медикаментозной коррекции вторичных неспецифических метаболических расстройств, в частности, чрезмерной активации процессов липопероксидации и нарушений энергообеспечения структур миокарда и головного мозга в условиях острой системной и локальной гипоксии.

Во всех экспериментальных исследованиях проведена оценка метаболических эффектов цитофлавина в условиях гипоксии различного генеза, а также реперфузии предварительно ишемизированного мозга. Эффекты цитофлавина сопоставлялись с действием других препаратов различной направленности действия, используемых при гипоксических состояниях.

Использование цитофлавина в экспериментах с острой экзогенной гипоксической гипоксией сопровождалось подавлением чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации в гомогенатах мозга и крови, реактивацией ферментного звена антиоксидантной системы крови и гомогенатов мозга, повышением антирадикальной защиты структурных и ферментных белков клеток. Об этом свидетельствовало снижение уровня МДА ($p < 0,001$) и ДК в гомогенатах мозга ($p < 0,001$) и крови, возрастание ПРЭ ($p < 0,005$), общих SH – групп ($p < 0,001$) в крови. На фоне введения цитофлавина подавлялась аутоинтоксикация, на что указывало снижение уровня МСМ ($p < 0,001$) в тот же период развития гипоксии, как и в опытах без медикаментозной коррекции (30 мин с момента моделирования гипоксии).

Одновременно отмечали возрастание продолжительности жизни экспериментальных животных (с 33 мин у животных без медикаментозной коррекции с острой гипоксической гипоксией до 50 мин).

Метаболические эффекты цитофлавина при острой гипоксической гипоксии сопоставлялись с эффектами оксибутирата натрия, нашедшего широкое применение в экспериментальной и клинической практике в качестве антиоксиданта и антигипоксанта.

Как оказалось, оксибутират натрия препятствовал в большей степени интенсификации процессов липопероксидации в гомогенатах мозга, чем цитофлавин, при острой системной гипоксической гипоксии. В то же время введение оксибутирата натрия способствовало и более выраженной реактивации каталазы ($p < 0,001$) гомогенатов мозга и соответственно характеризовалось большим удлинением жизни экспериментальных животных в условиях острой гипоксической гипоксии (с 32 мин у животных без медикаментозной коррекции с острой гипоксической гипоксией до 62 мин).

Метаболические эффекты цитофлавина апробировали и модели – системной циркуляторной гипоксии, свойственной эндотоксиновому шоку.

И в этом варианте моделирования цитофлавин подавлял чрезмерную интенсификацию процессов липопероксидации, свойственную развитию эндотоксинового шока. При этом содержание МДА и ГПЛ резко снижалось в крови (табл. 2) и гомогенатах миокарда ($p < 0,001$ и $p < 0,005$ соответственно) по сравнению с таковыми показателями затравленных животных без медикаментозной коррекции. Одновременно возрастала активность СОД, уровень витамина Е, SH – групп в крови (табл. 2) и гомогенатах миокарда ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно), увеличивалась ПРЭ в крови (табл. 2).

Подавление чрезмерной активации процессов липопероксидации, реактивация антирадикальной защиты клеток при бактериальном эндотоксикозе под влиянием цитофлавина сочетались и со снижением аутоинтоксикации, на что указывало уменьшение уровня МСМ в крови (табл. 2).

Последующие наблюдения по выявлению возможностей коррекции липопероксидации и связанных с ними нарушений процессов

энергообеспечения головного мозга и миокарда проведена на моделях локальной циркуляторной гипоксии указанных структур. Прежде всего были изучены метаболические эффекты пирацетама и цитофлавина в динамике реперфузии предварительно ишемизированного мозга.

Как оказалось, спустя сутки с момента реперфузии предварительно ишемизированного мозга и пирацетам, и цитофлавин вызывали положительную динамику метаболических расстройств, причем эффекты цитофлавина по некоторым интегративным показателям были идентичны действию пирацетама, а по ряду показателей превосходили действие пирацетама.

Так, оба препарата, в динамике наблюдения (1 сутки и 3 суток с момента реперфузии предварительно ишемизированного мозга) препятствовали чрезмерному накоплению промежуточных продуктов липопероксидации в гомогенатах мозга, вызывали реактивацию СОД (1 сутки с момента реперфузии ишемизированного мозга $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), способствовали быстрой нормализации уровня восстановленного глутатиона ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Использование цитофлавина и пирацетама в динамике реперфузии предварительно ишемизированного мозга способствовало и более быстрой нормализации его энергообеспечения, подавлению чрезмерной активации гликолитических реакций, при одновременной активации ферментов ЛДГ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) и СДГ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Как известно, ЛДГ катализирует реакцию взаимопревращения лактата и пирувата, а СДГ – является важнейшим ферментом цикла Кребса.

Таким образом, реализация метаболических эффектов цитофлавина и пирацетама возможна в условиях реперфузии после острой ишемии головного мозга за счет подавления свободнорадикального окисления, гликолитических реакций и усиления активации окислительно – восстановительных реакций в цикле трикарбоновых кислот.

На экспериментальной модели локальной циркуляторной ишемии миокарда также выявлена принципиальная возможность коррекции вторичных неспецифических метаболических расстройств.

В этих целях проведена сравнительная оценка эффектов цитофлавина и неотона на состояние процессов липопероксидации в миокарде и его энергообеспечение спустя 1 сутки и трое суток с момента моделирования ишемии.

Как оказалось, оба препарата препятствовали чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации, обеспечивали реактивацию ферментного звена антиоксидантной системы миокарда, увеличение содержания восстановленного глутатиона в миокарде ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

Подавление чрезмерной интенсификации липопероксидации в гомогенатах миокарда обнаруживало отрицательную корреляцию с усилением процессов энергообеспечения ишемизированного миокарда на фоне применения цитофлавина и неотона.

ВЫВОДЫ

1. В процессе сравнительной оценки характера и механизмов развития метаболических расстройств при гипоксических состояниях различного генеза установлено, что эфферентным звеном гипоксического некробиоза и реперфузионных повреждениях ишемизированных тканей является активация процессов липопероксидации, независимо от инициирующих механизмов развития гипоксии и видовой принадлежности экспериментальных животных.
2. Острая экзогенная гипоксическая гипоксия приводит к локальной (в структурах мозга), и системной активации процессов липопероксидации, снижению антирадикальной защиты клеток, коррелирующих с резким укорочением продолжительности жизни экспериментальных животных. Обнаружен депотенцирующий эффект антиоксидантов и антигипоксантов субстратного и регуляторного действия – оксипутирата натрия, цитофлавина, реамберина на интенсификацию процессов липопероксидации при острой системной гипоксической гипоксии, коррелирующий с увеличением продолжительности жизни животных.
3. В динамике системной циркуляторной гипоксии на модели эндотоксинового шока обнаружены активация процессов липопероксидации на фоне недостаточности антирадикальной защиты клеток крови и миокарда, подобно метаболическим сдвигам при системной циркуляторной гипоксии. Достигнуты положительные эффекты на показатели метаболического статуса комплексного препарата – цитофлавина.
4. Характерными метаболическими сдвигами в ишемизированных структурах коры головного мозга при локальной циркуляторной гипоксии являются избыточное накопление МДА и ДК при одновременном снижении активности СОД и уровня восстановленного глутатиона, а также активности СДГ. Процесс реперфузии ишемизированного мозга характеризуется прогрессирующим снижением антирадикальной защиты тканей коры головного мозга и чрезмерным накоплением МДА и ДК, подавлением активности СДГ и активацией гликолиза.
5. На фоне применения цитофлавина и пирацетама в условиях локальной циркуляторной гипоксии мозга и последующей реперфузии достигнуты реактивация СОД, СДГ, подавление процессов липопероксидации, интенсивности гликолитических реакций и увеличение уровня восстановленного глутатиона в гомогенатах коры головного мозга.
6. В динамике ишемического поражения миокарда возникают локальная и системная активация процессов липопероксидации на фоне недостаточности ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты миокардиоцитов, коррелирующие с подавлением активности СДГ гомогенатов миокарда, прогрессирующим снижением содержания в миокарде АТФ, КФ, избыточным накоплением лактата. Достигнуты

- положительные метаболические эффекты цитофлавина и неотона в динамике экспериментальной ишемии миокарда.
7. Установление патогенетической значимости активации процессов липопероксидации и недостаточности антирадикальной защиты биосистем в механизмах развития острых гипоксических состояний свидетельствует о целесообразности мониторинга показателей активности СОД, каталазы крови, уровня восстановленного глутатиона, SH – групп в крови, витамина Е, промежуточных продуктов липопероксидации (МДА), а также МСМ в качестве дополнительных объективных критериев оценки тяжести течения гипоксии различного генеза и эффективности медикаментозной коррекции метаболических расстройств.
 8. Результаты исследований позволяют рекомендовать апробацию в комплексной терапии локальных ишемических состояний, а также системной циркуляторной и гипоксической гипоксии использование антиоксидантов и антигипоксантов субстратного и регуляторного действия, в частности, цитофлавина, реамберина, неотона, пирацетама, оксибутирата натрия.
 9. В основе интенсификации процессов липопероксидации при гипоксических состояниях различного генеза лежит недостаточность активности СОД, что свидетельствует о необходимости дальнейшей апробации в экспериментальной медицине фармакологических препаратов СОД и церулоплазмينا, обладающего активностью СОД в комплексной терапии локальных и системных гипоксических состояниях.
 10. Результаты диссертационной работы позволяют рекомендовать и ряд новых диагностических и прогностических критериев оценки тяжести течения гипоксических состояний и эффективности медикаментозной терапии, в частности, определение содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации – МДА, ДК, уровня активности СОД, содержания витамина Е в крови, МСМ, SH – групп.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бизенкова М.Н. Антиоксидантные свойства цитофлавина в условиях гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, М.Г. Романцов, Н.Ю. Стукова // Материалы 3-й осенней научно-практической конференции «Молодежь и наука: итоги и перспективы», Саратов. – 2005. – С. 24-25.
2. Бизенкова М.Н. Сравнительная оценка энергообеспечения миокарда в норме и в динамике экспериментальной острой ишемии / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Современные наукоемкие технологии. – 2006. - №1. – С. 21-28.
3. Бизенкова М.Н. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах ишемического повреждения миокарда / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Современные наукоемкие технологии. – 2006. - №2. – С. 26-32.

4. Бизенкова М.Н. Особенности нарушений энергообеспечения ишемизированного миокарда и возможности их коррекции при использовании цитофлавина / М.Н. Бизенкова, М.Г. Романцов, К.А. Бизенков // Материалы 67-й весенней научно-практической конференции студентов и молодых специалистов СГМУ «Молодые ученые – здравоохранению региона», Саратов. – 2006. – С. 116.
5. Бизенкова М.Н. Динамика метаболических расстройств при экспериментальной ишемии головного мозга и в процессе его реперфузии / М.Н. Бизенкова, М.Г. Романцов, К.А. Бизенков // Материалы 67-й весенней научно-практической конференции студентов и молодых специалистов СГМУ «Молодые ученые – здравоохранению региона», Саратов. – 2006. – С. 115-116.
6. Бизенкова М.Н. Особенности нарушений энергообеспечения головного мозга в условиях экспериментальной ишемии и реперфузии / М.Н. Бизенкова, К.А. Бизенков // Материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы», Саратов. – 2006. – С. 58.
7. Чеснокова Н.П. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные наукоемкие технологии. – 2006. - №5. – С. 23-28.
8. Чеснокова Н.П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные наукоемкие технологии. – 2006. - №6. – С. 28-34.
9. Бизенкова М.Н. Цитофлавин как препарат эффективной коррекции метаболических расстройств при гипоксии различного генеза / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов, Г.А. Афанасьева // Успехи современного естествознания. – 2006. - №4. – С. 28.
10. Бизенкова М.Н. Антиоксидантные свойства неотона – донатора макроэргических фосфатных связей при ишемическом повреждении миокарда / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Современные наукоемкие технологии. – 2006. - №7. – С. 46-48.
11. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные наукоемкие технологии. – 2006. - №7. – С. 31-39.
12. Бизенкова М.Н. Метаболические эффекты цитофлавина в нервной ткани в условиях острой экспериментальной ишемии и реперфузии мозга / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Современные проблемы науки и образования. – 2006. - №4. – С. 93.
13. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии / Н.П. Чеснокова,

- Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2006. - №6. – С. 22-27.
14. Бизенкова М.Н. Принципы медикаментозной коррекции метаболических расстройств при ишемическом повреждении миокарда / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Успехи современного естествознания. – 2006. - №5. – С. 9-13.
 15. Чеснокова Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. - №7. – С. 37-41.
 16. Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. - №7. – С.29-36.
 17. Чеснокова Н.П. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова, Г.А. Афанасьева // Успехи современного естествознания. – 2006. -№ 8. – С. 18-25.
 18. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции / В.В. Бульон, Н.П. Чеснокова, М.Н. Бизенкова и соавт. // Успехи современного естествознания. – 2006. - №12. – С. 29-32.
 19. Бизенкова М.Н. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Фундаментальные исследования. – 2006. - №1. – С. 17-22.
 20. Бизенкова М.Н. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Фундаментальные исследования. – 2006. - №4. – С. 20-25.
 21. Активация процессов липопероксидации – типовой процесс дезинтеграции нервных клеток при ишемии мозга и в процессе его реперфузии / В.В. Бульон, Н.П. Чеснокова, М.Н. Бизенкова и соавт. // Фундаментальные исследования. – 2006. - №7. – С. 13-18.
 22. Патогенетическое обоснование и фармакологическая эффективность применения цитофлавина при острой ишемии мозга / А.Л. Коваленко, М.Г. Романцов, М.Н. Бизенкова и соавт. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2006. - №3. – С. 79-84.
 23. Активация свободнорадикального окисления – эфферентное звено типовых патологических процессов: Сб. науч. тр. / Под. редакцией Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2006. – 177с.
 24. Метаболические эффекты цитофлавина и пирацетама при острой экспериментальной ишемии мозга и в процессе его реперфузии / В.В.

- Бульон, А.Л. Коваленко, М.Н. Бизенкова и соавт. // Успехи современного естествознания. – 2007. - №3. – С. 74-78.
25. Активация процессов липопероксидации – эфферентное звено дезинтеграции клеточных структур при острой гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай и соавт. // Успехи современного естествознания. – 2007. - №7. – С. 65-68.
 26. Метаболические эффекты цитофлавина при острой экспериментальной гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов и соавт. // Успехи современного естествознания. – 2007.- №9. – С. 45-48.
 27. Чеснокова Н.П. Механизмы структурной и функциональной дезорганизации биосистем под влиянием свободных радикалов / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Фундаментальные исследования. – 2007. - №4. – С. 21-31.
 28. Метаболические эффекты пирасетама при экспериментальной ишемии головного мозга и в процессе его реперфузии / В.В. Бульон, Н.П. Чеснокова, М.Н. Бизенкова и соавт. // Фундаментальные исследования. – 2007. - №4. – С. 57-63.
 29. Чеснокова Н.П. О роли активации процессов липопероксидации в патогенезе эндотоксического шока / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Фундаментальные исследования. – 2007. - №10. – С. 59-63.
 30. Возможности медикаментозной коррекции метаболических расстройств при использовании реамберина в условиях острой гипоксической гипоксии / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов и соавт. // Фундаментальные исследования. – 2007. - №11. – С. 52-55.
 31. Состояние антирадикальной защиты клеток в динамике бактериального эндотоксикоза и возможности их медикаментозной коррекции / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина и соавт. // Фундаментальные исследования. – 2007. - №11. – С. 55-58.
 32. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты): Учеб. пособ. для врачей / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, Н.В. Кремень и соавт.- М.: Академия Естествознания, 2007. – 95 с.
 33. The metabolic effects of cytoflavin in experimental anencephalemia (cerebral ischemia) and in conditions of reperfusion / V.V. Bulon, L.K. Hnychenko, M.N. Bizenkova, N.P. Chesnokova et al. // European Journal of Natural History. – 2006. - №6. - P.57-60.