

ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ И АНТИГИПОКСАНТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н., Афанасьева Г.А.
Саратовский Государственный Медицинский Университет, Саратов

В работе представлен анализ данных литературы и результаты собственных наблюдений авторов относительно молекулярно-клеточных механизмов действия антиоксидантов и антигипоксантов в условиях патологии инфекционной и неинфекционной природы.

Антиоксиданты – это вещества – обладающие способностью вступать во взаимодействие с различными реактогенными окислителями – активными формами кислорода и другими свободными радикалами и вызывать их частичную или полную инактивацию.

Число эндогенных соединений, относимых к антиоксидантам, постоянно растет. До настоящего момента нет единой классификации антиоксидантов, между тем необходимо отметить 2 основные группы антиоксидантов:

I группа – высокомолекулярные соединения, включающие ферменты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмин, каталаза, глутатионзависимые ферменты), а также белки, способные связывать ионы Fe и Cu, являющиеся катализаторами свободнорадикальных процессов. К числу белков, связывающих металл с переменной валентностью, относят альбумины, трансферрин, ферритин, лактоферрин.

II группа – низкомолекулярные жирорастворимые антиоксиданты, включающие α -токоферол, витамины группы А, К, Р, мочевину, мочевую кислоту, глутатион, аскорбиновую кислоту, серосодержащие аминокислоты, билирубин и др. [13].

Следует отметить, что наиболее широкое применение в клинической и экспериментальной медицине получили низкомолекулярные антиоксиданты 2-ой группы. В то же время постоянно начинают использовать и модифицированные препараты СОД и каталазы для антирадикальной защиты сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Особенно эффективно применение указанных ферментных препаратов не столько для предотвращения ишемического поражения миокарда, сколько для предупреждения реперфузионной свободнорадикальной дезинтеграции миокардиоцитов. Однако в литературе представлены противоречивые данные относительно эффективности экспериментального лечения нативными ферментами [13,23,41].

Другой группой веществ, все шире используемой в клинической и экспериментальной медицине, обеспечивающих профилактику развития гипоксической ишемии и некробиоза, являются антигипоксанты. В отношении антигипоксантов еще менее систематизированы данные, касающиеся их классификации и определения.

По мнению ряда авторов, антигипоксанты – вещества, способствующие улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в них органов и тканей, суммарно повышающие устойчивость к гипоксии. По мнению И.В. Зарубиной, 2002г, антигипоксантами следует считать вещества с нетканеспецифичным действием, нормализующие при гипоксии функции дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования в митохондриях [17].

Существуют и другие точки зрения относительно понятия «антигипоксант». Так, Л.Д. Лукьянова выделяет антигипоксанты прямого энергезирующего действия, корректирующие функции дыхательной цепи, а также препараты, улучшающие доставку кислорода к тканям или вещества, обеспечивающие коррекцию функционально-метаболических расстройств, свойственных гипоксии [30].

Несмотря на широкое использование антиоксидантов и антигипоксантов в клинической и экспериментальной медицине, до настоящего времени нет четкой систематизации указанных препаратов и патогенетического обоснования целесообразности комбинаций тех или иных антиоксидантов и антигипоксантов. Так, в комплексной терапии гнойно-септических осложнений инфицированного аборта нами успешно применялись донаторы SH-групп – унитиол и аскорбиновая кислота [50].

Ведущее место по экстренности воздействия на фоне развития тканевой гипоксии занимают так называемые субстратные антигипоксанты, а среди них – глутаминовая, аспарагиновая кислоты, цистеин и их соли [23,40,41,56], обеспечивающих, по мнению ряда авторов, активацию

окислительного фосфорилирования в митохондриях.

К числу субстратных антигипоксантов следует отнести препараты АТФ, креатинфосфата (неотона), солей янтарной кислоты.

С целью коррекции гипоксических расстройств используют и такие энергодающие соединения, как фосфорилированные углеводы, а также аденозин и его производные. Аденозин – вазодилатирующее соединение, регулирует содержание в клетках глутатиона, Ca^{2+} , кальмодулина [36].

Под влиянием солей янтарной кислоты уменьшается или полностью ликвидируется постгипоксический метаболический ацидоз, увеличивается синтез АТФ в цикле Кребса, тормозится гликолиз. Окисление в клетках сукцината при участии сукцинатдегидрогеназы (СДГ) сопровождается восстановлением пула динуклеотидов [23,24,31,40,41,44].

Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцината нашла реализацию в инфузионной среде в составе препарата «Реамберина» научно-технологической фармацевтической фирмы (НТФФ) «Полисан», применяемого при инфаркте миокарда, у больных с ишемическими состояниями [4,6]. Антигипоксическое действие субстратных антигипоксантов – фумарата, глутаминовой кислоты связывают с активацией образования сукцината.

Все больше используется в клинической и экспериментальной медицине гамма - аминomásляная кислота в форме оксибутирата натрия, лития, в частности при ишемическом поражении головного мозга, оперативных вмешательствах на легких, воздействии ионизирующей радиации. Мембранопротекторный эффект ГАМК связывается со стимуляцией под ее влиянием альтернативного пути превращения α -кетоглутарата в сукцинат. Последний используется как субстрат в процессе энергетического обеспечения мозга [28].

Другие антиоксиданты гамма-оксимасляная кислота и ее соли натрия и лития легко проникают через гематоэнцефалический барьер, обладают малой токсичностью, стимулируют систему митохондриального окисления, ускоряют высвобождение энергии, а, превращаясь в янтарный полуальдегид, выполняют роль окислительно-восстановительного буфера [23].

Наряду с так называемыми субстратными антигипоксантами выделяют группу регуляторных антигипоксантов – неспецифических активаторов ферментных и коферментных систем. К ним относят:

1) витамины группы В – никотинамид, кокарбоксилазу, пиридоксин, пангамовую, пара-

бензойную, фолиевую кислоты, а также цианкобаламин,

2) тиоловые производные – унитиол, ацетилцистеин,

3) производные пиримидина. Свойства регуляторного антиоксиданта обнаружены и у диметилсульфоксида, который используется при постреанимационной болезни, тяжелых черепно – мозговых травмах, на терминальной стадии дыхательной недостаточности [55].

Однако указанная группа веществ не может быть использована в экстремальных клинических ситуациях в связи с довольно длительным превращением их в активные формы, но может быть применена в клинической практике при хронических формах патологии, осложненных развитием ишемии или гипоксии.

В последнее время находят применение в качестве антигипоксантов производные пиридоксина – эмоксипин (в начальном периоде острого инфаркта миокарда) и мексиндол (при ишемическом повреждении мозга) [15].

К синтетическим антигипоксантам – производным мочевины с широким спектром действия – относят гутимин [9,12,14]. Гутамин активизирует утилизацию глюкозы в гликолитических и окислительно-восстановительных реакциях, стимулирует глюконеогенез, уменьшает энергетические затраты клетки на работу $Na -$, $K -$ насоса [42,43].

Другой препарат – атмизол-сукцинат является дериватом тиомочевины и циклическим производным гутимина, используется с успехом в кардиологической и хирургической практике в целях профилактики и лечения послеоперационной и посттрансфузионной гипоксии, при остром инфаркте миокарда, после операции на «открытом сердце», а также при септическом шоке, в акушерской практике при гипоксии плода, в реаниматологической практике [45,46]. Атмизол обладает выраженным мембраностабилизирующим эффектом, препятствует гиперкоагуляции и послеоперационной тромбофилии, препятствует угнетению активности митохондриальных окислительных ферментов при острой гипоксии. По мнению ряда авторов, атмизол должен занять прочное место в комплексной терапии гипоксических состояний [11].

Первая попытка модулировать транспорт электронов относится к 30-годам, когда был предложен метиленовый синий.

Успех был достигнут только при применении цитохрома С в качестве кардиопротектора в хирургической практике [8,10].

В последние годы предпринимаются небезуспешные попытки клинического использования коэнзима Q – убихинона, сходного по структуре

с α – токоферолом и, как известно, являющегося переносчиком электронов в дыхательной цепи. Для восстановления дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии используют вещества с донорно – акцепторными свойствами, в частности метадон – витамин К3 [30].

Положительные метаболические эффекты цитохрома С и коэнзима Q проявляются при нарушении переноса электронов на участке цитохромов $b - c$, при поздних стадиях гипоксии, вызывающей дестабилизацию мембран [3,20,22].

Восстановлению дыхательных ферментативных систем митохондрий при гипоксиях способствуют синтетические переносчики кислорода по типу убихинона. К их числу относится препарат олифен [32,33].

В последние годы в экспериментальной и клинической практике все шире используется комплексный препарат цитофлавин со свойствами антиоксиданта, антигипоксанта, мембранопротектора, разработанный НТФФ «Полисан» (Санкт-Петербург, 2000г). Активными фармакологическими компонентами цитофлавина являются рибоксин, янтарная кислота, рибофлавин и никотинамид [4].

Как известно, янтарная кислота и ее метаболиты являются субстратами цикла Кребса, активируют сукцинатдегидрогеназное окисление и восстановление цитохромоксидазы, усиливают диффузию кислорода и утилизацию его в тканях, стимулируют синтез белка, АТФ, подавляет перекисное окисление липидов [18,19].

Никотинамид является простетической группой кодегидрогеназы I (НАД) и кодегидрогеназы II (НАДФ), являющихся переносчиками водорода в окислительно-восстановительных процессах.

Рибоксин – производное пурина, предшественник АТФ, повышает активность ферментов цикла Кребса, стимулирует синтез нуклеотидов, улучшает коронарное кровообращение [16,57].

Следующий компонент цитофлавина – рибофлавин мононуклеотид – кофермент ферментов, регулирующих окислительно - восстановительные процессы [19,39].

В связи с указанными особенностями биологических эффектов активных компонентов цитофлавина как антигипоксанта и антиоксиданта становится понятно столь интенсивное внедрение указанного препарата в комплексную терапию ишемического повреждения мозга и миокарда, для коррекции гипоксии при острых отравлениях нейротропными ядами, при дисциркуляторной энцефалопатии, хронических цереброваскулярных заболеваниях [29,45,46,47,48].

Длительный опыт работы по изучению патогенеза бактериальных интоксикаций и инфекций,

а также заболеваний неинфекционной природы, позволил сделать важное заключение о том, что лишь иницирующие механизмы развития патологии несут определенные элементы специфики. Между тем, по мере развития заболевания, когда формируются типовые патологические процессы в виде воспаления, лихорадки, расстройств системной и региональной гемодинамики, нарушений кислотно-основного состояния (КОС) и т.д., начинают доминировать неспецифические реакции адаптации и дезадаптации, определяющие, как правило, исход заболевания [51,53,54].

Одним из эфферентных звеньев патологии инфекционной и неинфекционной природы является активация свободнорадикального окисления в биологических мембранах. Активация процессов липопероксидации, а также недостаточность антиоксидантных систем крови и тканей отмечена нами при экспериментальных интоксикациях – ботулинической, газовой гангренозной, чумной, холерной, синегнойной, а также при ряде заболеваний различного генеза (гнойно-септических осложнениях аборта, гестозе, гиперплазии и раке эндометрия, раке прямой кишки, остром гематогенном остеомиелите у детей). О ведущей роли активации процессов свободнорадикального окисления в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения структур миокарда и мозга имеются многочисленные сообщения [1,5,6,7].

Исследование различных антиоксидантов при вышеуказанных формах патологии, как правило, обеспечивало депотенцирование цитопатогенных эффектов токсинов или в значительной мере оказывало положительное влияние на характер и тяжесть клинических проявлений заболеваний.

В динамике экспериментальной чумной интоксикации, характеризующейся прогрессирующим накоплением гидроперекисей липидов в плазме крови, эритроцитах, гомогенатах печени, почек, гипоталамусе, использован принцип комплексной фармакологической коррекции с применением α – токоферола, венорутон и аскорбиновой кислоты. Указанный комплекс препаратов препятствовал чрезмерной интенсификации ПОЛ в динамике чумной интоксикации. Столь же эффективным на состояние процессов ПОЛ или чумной интоксикации оказалось применение делагила и никотинамида, обладающих свойствами антиагреганта и антигипоксанта [52,53].

В последующих сериях экспериментов изучено содержание продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) и гидроперекисей липидов (ГПЛ) в плазме крови и эритроцитах беспородных белых крыс, а также уровень МСМ сыворотки крови животных в динамике интокси-

кации, достигаемой внутрибрюшинным введением липополисахарида вакцинного штамма *E. coli* Y. Pestis в дозе, эквивалентной ЛД 50. Как оказалось, уже в доклинический период интоксикации имело место накопление в плазме крови и эритроцитах МДА и ГПЛ. Одновременно уровень МСМ сыворотки крови превышал нормальные показатели. В период развития среднетяжелой и тяжелой форм патологии на фоне выраженных клинических проявлений в виде адинамии, одышки и гибели части животных отмечалось прогрессирующее нарастание уровня продуктов ПОЛ как в плазме крови, так и в эритроцитах. В то же время происходило значительное прогрессирующее накопление МСМ. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что цитопатогенные эффекты липополисахарида индуцируют развитие системных метаболических сдвигов, обуславливающих прогрессирующее развитие ауто- и бактериальной интоксикации [52,53].

Далее была предпринята попытка коррекции липопероксидации при чумной ЛПС интоксикации с помощью цитофлавина – комплексного препарата, активными компонентами которого являются рибоксин, янтарная кислота, рибофлавин и никотинамид. В сериях исследований, проведенных с использованием цитофлавина, были получены результаты, свидетельствующие о достоверном снижении уровней МДА и ГПЛ в плазме крови и эритроцитах. Однако содержание данных продуктов по-прежнему превышало показатели интактных животных.

Характерной особенностью газовой гангренозной интоксикации явилось избыточное накопление в крови и тканях ГПЛ на фоне снижения активности СОД, каталазы, что свидетельствует об относительной недостаточности ферментного звена антиоксидантной системы. В целях эффективной коррекции метаболических сдвигов при указанной интоксикации использовано несколько комплексов фармакологических препаратов, в частности оксипутират натрия и контрикал, обладающих антиагрегатным и антипротеазным эффектом. Введение указанных препаратов обеспечивало подавление чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации, снижение летального эффекта токсина *C. perfringens*. Эффективная фармакологическая коррекция метаболических расстройств достигнута и при введении в динамику газовой гангренозной интоксикации другого комплекса препаратов – α -токоферола, унитиола и аскорбиновой кислоты. И в этой серии наблюдалось подавление чрезмерной интенсификации липопероксидации в сочетании с повышением резистентности животных к летальному действию токсина [35,58].

Нами впервые была установлена взаимосвязь нарушений энергозависимого транспорта в биологических мембранах, обеспечиваемого Са, Mg, Na, К – АТФ –азными системами клеток головного и спинного мозга, при ботулинической интоксикации и избыточного накопления продуктов липопероксидации. При этом был достигнут положительный эффект реактивации транспортных АТФ –аз на фоне использования антиоксидантов – оксипутирата натрия и диметилсульфоксида [51].

Многопрофильные исследования были проведены по изучению роли активации свободнорадикального окисления в патогенезе холерной интоксикации, позволившие установить взаимосвязь интенсификации перекисного окисления липидов, нарушений коагуляционного потенциала и реологических свойств крови [37,38]. В указанном исследовании проведена сравнительная оценка эффективности использования 3-х групп фармакологических препаратов: 1 группа включала - α -токоферол, оксипутират натрия, пирроксин и обеспечивала лишь незначительную коррекцию процессов липопероксидации и антиоксидантных систем.

Использование 2-го комплекса препаратов при холерной интоксикации, включающего венорутон, изоптин, контрикал и гепарин, не обеспечивало нормализации активности СОД, каталазы, содержания МДА и диеновых конъюгатов в плазме крови и эритроцитах.

Оптимальная, хотя и частичная коррекция метаболических сдвигов при холерной интоксикации, отмечена при использовании комплекса препаратов, включающего дофамин, фенотерол, изоптин и гемодез. В указанной модификации экспериментов активность СОД и церулоплазмина нормализовалась, заметно снижался уровень МДА в плазме крови, что сочеталось с улучшением микрогемодинамики и патоморфологии в указанных органах и тканях [37,38].

В ряде проведенных нами клинических исследований установлена важная роль активации процессов липопероксидации в структурной и функциональной дезадаптации различных органов и систем [1,2,25,26,49,50]. Так, результаты проведенных нами клинико-лабораторных исследований показали, что важным патогенетическим фактором ракового поражения прямой кишки лежит активация процессов свободнорадикального окисления, недостаточность антиоксидантной системы, расстройства коагуляционного звена системы гемостаза, коррелирующих со стадией распространения опухолевого поражения. Включение в комплексную терапию онкопроктологических больных мембранопротекторов, антиоксидантов препятствовало чрезмер-

ной активации процессов липопероксидации. В процессе радикального оперативного вмешательства обнаружено, что удаление опухоли также обеспечивает активацию антиоксидантной системы крови и препятствует чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации [5].

Изучение патогенеза системных метаболических расстройств при внутриутробном инфицировании плода позволило обнаружить параллелизм активации процессов липопероксидации, недостаточности антиоксидантной системы крови и степени развития аутоинтоксикации. Последнее свидетельствует о необходимости использования антиоксидантов, антигипоксантов, мембранопротекторов в комплексной терапии беременных групп риска по внутриутробному инфицированию плода [21].

Данные клиничко-лабораторного комплексного обследования детей младшего возраста – больных острым гематогенным остеомиелитом позволили установить, что прогностически неблагоприятными признаками развития патологии, в частности синдрома системного воспалительного ответа и септического состояния, являются прогрессирующее накопление в крови ГПЛ, МДА, развитие дислипидемии на фоне недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови [34].

Результаты проведенных исследований также свидетельствуют о целесообразности использования в комплексной терапии острого гематогенного остеомиелита у детей младшего возраста антиоксидантов и антигипоксантов.

Изучение патогенеза системных метаболических сдвигов при гестозе свидетельствовало о важной роли активации процессов липопероксидации в механизмах развития эндотелиальной дисфункции, расстройств гемореологии, коагуляционного потенциала крови. Включение в комплексную традиционную терапию гестоза антигипоксантов, антиоксидантов, в частности актовигаина, витамина Е, глутаминовой кислоты, хофитола, а также проведенная энтеросорбция заметно улучшали не только показатели системных метаболических расстройств, но и исход беременности для матери и плода [49,50].

Выраженная активация процессов липопероксидации на фоне недостаточности ферментного звена антиоксидантной системы крови отмечена нами и при изучении характера системных метаболических расстройств при раке эндометрия. Использование в комплексной терапии этих больных антиоксидантов – эмоксина, аэвита и антикоагулянта – клексана препятствовало чрезмерной интенсификации свободнорадикального окисления, снижало уровень инток-

сикации, способствовало нормализации коагуляционного потенциала крови.

Исследование системных метаболических сдвигов при различных видах гиперплазии эндометрия (железистой и железисто-кистозной, полипах эндометрия и атипической гиперплазии) позволило выявить общую закономерность метаболических сдвигов в виде активации процессов липопероксидации, недостаточности антиоксидантной системы крови, наиболее выраженные при рецидивах гиперплазии эндометрия, а также при атипической гиперплазии. Установлено также, что чрезмерная интенсификация ПОЛ при полипах эндометрия является иницирующим патогенетическим фактором расстройств коагуляционного гемостаза и реологических свойств крови. Использование в комплексной терапии гиперплазии эндометрия в качестве дополнительных лекарственных препаратов селливита, аэвита, а также эссенциале способствовало более ранней нормализации процессов липопероксидации, повышению стабильности биологических мембран на фоне реактивации ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы [25,26,27].

Таким образом, активация процессов липопероксидации является типовым процессом дезорганизации структур и функций органов и систем при различных видах патологии инфекционной и неинфекционной природы. Последние определяют целесообразность включения в комплексную терапию заболеваний, осложненных развитием ишемии, гипоксии, расстройствами кислотно-основного состояния, антигипоксантов, антиоксидантов и мембранопротекторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абу Шарах Имаб. О значении активации липопероксидации в патогенезе опухолевого поражения матки / Абу Шарах Имаб, Н.П. Чеснокова, И.А. Салов // Практикующий врач: Тез. докл. Междунар. конгр. – Дагомыс, 2002. – с. 3.
2. Абу Шарах Имаб. О целесообразности использования антиоксидантов и мембранопротекторов в комплексной терапии больных раком эндометрия / Абу Шарах Имаб, Н.П. Чеснокова, И.А. Салов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2003. – №2. – С. 68.
3. Апчел В.Я., Ионова Л.А., Манойлов С.Е. К вопросу о роли цитохрома С в нормализации гипоксических состояний // Антиоксиданты и актопротекторы: итоги пероспективы. – СПб. – 1994. – вып. 1. – С. 13
4. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. – СПб. – 2005.- 36 с. – с. 9-30.

5. Барсукова В.Ю., Темников Р.А., Чеснокова Н.П. Состояние процессов липопероксидации у больных при раковом поражении прямой кишки. 5-я Международная конф. Биоантиоксидант: Тез. докл. – Москва, 1998. – С. 197-198.
6. Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Романцов М.Г. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // Фундаментальные исследования. – М. - 2006. - №4. – С. 20-24.
7. Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Романцов М.Г. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах ишемического повреждения миокарда. // Современные наукоемкие технологии. - М.– 2006. - №2. – С. 26-31.
8. Бояринов Г.А., Военнов О.В. Результаты применения Цитохрома С в интенсивной терапии инфаркта миокарда в остром периоде // В сб. Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. - СПб.: ВМедА. - 1994. - С. 117-118.
9. Бояринов Г.А., Гордеев А.С. Корректирующее влияние гутимины при гипоксии // Фармакол. и токсикол. – 1986. – Т.49. - №2. – С.14-17.
10. Ванников Л.Л. Антигипоксическое действие ПСН. В кн. Тканевая гипоксия и ее коррекция. - Наука, Новосибирск: 1981. - с. 4-27.
11. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – Т.1. - №1. – С. 27-37.
12. Виноградов В.М., Пастушенков Л.В., Сумина Э.Н. Повышение резистентности к гипоксии с помощью гутимины // Пат. физиоло. и эксперим. терапия. – 1981. - №4. – С. 81-85.
13. Виноградов В.М., Смирнов А.В. Антигипоксанты - важный шаг на пути разработки фармакологии энергетического обмена // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб., 1994. – Вып. 1. – С. 23.
14. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема // Фармакол. и токсикол. – 1985. – Т. 48. - №4. – С.9-20.
15. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумиксов В.Ю. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач, 2003. - №4. – С. 35-37.
16. Дунаев В.В., Тишкин В.С., Евдокимов Е.И. К механизму действия рибоксина. // Фармакология и токсикология. – 1998. – С. 52, 56-58.
17. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапия. – 2002. – Т.1. - № 1. с. 19-28.
18. Зиновьев Ю.В., Козлов С.А., Савельев О.А. Резистентность к гипоксии. - Изд-во Красноярск. ун-та. - 1988. - 176 с.
19. Ивницкий Ю.Ю., Головкин А.И., Софронюк Г.А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. СПб.: Лань. – 1998. – 82с.
20. Капелько В.И., Рууге Э.К. Исследования действия Кудесана при повреждении сердечной мышцы, вызванной стрессом. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. М. – 2002. - с. 15–22.
21. Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. Внутритрубное инфицирование плода: этиология, факторы риска, патогенез // Саратовский научно-медицинский вестник. – 2003. - №2. – С. 32.
22. Коровина Н.А., Рууге Э.К. Использование коэнзима Q10 в профилактике и лечении. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. М. - 2002. - с. 3–7.
23. Костюченко А.П. Применение современных антигипоксантов в практике неотложной кардиологии // Aqua Vitae, 1998. - №1. – С. 42-43.
24. Костюченко А.П., Семиголовский Н.Ю. Современные реалии клинического применения антиоксидантов. Практик. Реаниматология. – Вып. 3.
25. Курникова В.В. Состояние показателей периферической крови у больных гиперпластическими процессами и раком эндометрия /В.В. Курникова, Абу Шарах Имаб. Саратовский научный медицинский вестник, 2002. - №1. – С. 40.
26. Курникова В.В. О роли активации процессов липопероксидации при гиперпластических процессах в эндометрии / В.В. Курникова, Н.П. Чеснокова, И.А. Салов, //Практикующий врач Тез. докл. междунар. конгр. – Дагомыс. – 2002. – с. 69.
27. Курникова В.В. Патогенетическое обоснование новых принципов медикаментозной коррекции системных метаболических сдвигов при железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия /И.А. Салов, В.В. Курникова, Н.П. Чеснокова //Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии: Тез. докл. X Поволжской научно-практич. Конференции. – Саратов, 2005. – С. 206-208.
28. Леоненков В.В., Дунаевский И.В., Евтушенко Т.О., Семиголовский А.Ю. Механизм защитного действия оксипутирата лития при операциях на легких //Материалы IV Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. - М.: 1994. - С.192.

29. Ливанов Г.А., Батоцыренова Х.В., Глушков С.И. Использование метаболического антигипоксанта цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами. // Вестник интенсивной терапии.-2005.-№1 -С.60.
30. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник РАМН. – 1999. - №3. – С. 18-25.
31. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Окон М.С. и др. // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. - М.: НИИ фармакологии АМН СССР, 1989. - С. 80-82.
32. Миловский В.Г., Болдин И.Г. Влияние антигипоксанта олифена на изменения в редокс-системах глутатиона // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы. – СПб., 1994. – Ч.1. – С.67.
33. Миловский В.Г., Болдина И.Г., Шах Б.Н., Ильина В.А. Связь нарушений окислительного фосфорилирования и изменений иммунного статуса в патогенезе эндогенной интоксикации. В сб. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях. СПб.: 1992. - С. 124 - 131.
34. Морозова О.Л. Современные представления о патогенезе локальных воспалительно-деструктивных изменений в очаге поражения при остром гематогенном остеомиелите у детей / Н.П. Чеснокова, О.Л. Морозова // Саратовский научно-медицинский вестник. – 2004. - №2 (5). – С. 74-79.
35. Отдельнова Н.Н., Чеснокова Н.П., Жевак Т. Н. Метаболические эффекты токсинов анаэробной газовой инфекции // Вопр. мед. хим. – 1990. – Т. 36. - №3. – С. 83-85.
36. Полтавченко Г.М., Аксенова Н.В., Соколова Е.Н. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – с. 87-92.
37. Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Маслякова Г.Н. О возможностях медикаментозной коррекции структурных и метаболических расстройств при чумной интоксикации // Тез. докл. межвузовской научно-практической конференции. – «Актуальные проблемы современной фармакотерапии». – Саратов, 1996. – С. 118-119.
38. Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Афанасьева Г.А., Жевак Т.Н. Возможности депотенцирования биологических эффектов бактериальных токсинов с помощью антиоксидантов // Матер. V Междунар. конф. «Биантиоксидант». – Москва, 1998. – С. 187.
39. Розенфельд А.Д. Регуляция сукцинатом вклада митохондрий в поддержание рН при АТФ-азных нагрузках // Авт. дисс. канд. – 1983. – 21 с.
40. Семиголовский Н.Ю. Применение антигипоксантов в острый период инфаркта миокарда // Анестезиология и реаниматология, 1998. - №2. – С. 56-59.
41. Семиголовский Н.Ю., Оболенский С.В., Рыбкин М.П. и др. Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда // Международный. Мед. Обзоры. - 1994. - т 2, N 5. - С. 334-338.
42. Сергеева С.С. Влияние гутимины и атмизола на активность К-, Na-насоса нервной клетки // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1994. – Т. 57. - №4. – С. 16-18.
43. Сергеева С.С., Январева И.Н., Урюпов О.Ю. и соавт. Действие атмизола и гутимины на дыхательный метаболизм нейрона // Фармакология и токсикология. - 1991. – Т. 54. - №3. – с. 22-24.
44. Смирнов А.В., Криворучка Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине. Анест. и реаниматол., 1998, №2, с. 50-57.
45. Суслина З.А., Румянцева С.А., Федин А.И., Танащян М.М., Скоромец А.А. и соавт. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.-2005.
46. Трофимова С.А., Балунов О.А., Дубинина Е.Е., Леонова Н.В., Егорова Д.А., Дроздова Ю.И. Влияние цитофлавина на динамику показателей интенсивности окислительного стресса при хронических цереброваскулярных заболеваниях. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. - 2005.- №1.- С.36-42.
47. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Царев А.В. Ишемический инсульт с позиции реаниматолога: современные подходы к интенсивной терапии. // Общая реаниматология. – 2005. - №1. – с. 60-70.
48. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадова М.А. и соавт. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга // Вестник СПбМА им. И.И. Мечникова. – 2005. - №1 – С. 13-30.
49. Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н., Невважай Т.А., Куляш Г.Ю., Кудин Г.Б., Афанасьева Г.А. О роли повреждения биологических мембран в патогенезе бактериальных интоксикаций // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл IV Всес. Съезда патофизиологов М. - 1989. –Т. 2. – с. 563.
50. Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н. Жигалина В.Н. Ранняя диагностика гнойно-септических осложнений аборта // Организация гематологической помощи: Науч.-темат. сб. – Саратов, 1989. – С. 123-126.
51. Чеснокова Н.П., Головченко И.В. Состояние активности транспортных АТФаз синапсомальных фракций различных отделов голов-

ного и спинного мозга в динамике ботулинической типа А интоксикации // Патологическая физиология инфекционного процесса. – Саратов, 1991. – с. 70-77.

52. Чеснокова Н.П., Киричук В.Ф., Афанасьева Г.А., Берсудский С.О., Понукалина Е.В., Жевак Т.Н. Возможности медикаментозной коррекции расстройств гемостаза при бактериальных интоксикациях с помощью антигипоксантов // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза: Тез. докл. науч. конф. – Полтава, 1992. – с.109.

53. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Киричук В.Ф., Синькеева М.В., Понукалина Е.В., Афанасьева Г.А. Закономерности развития метаболических расстройств на терминальной стадии бактериальных интоксикаций и принципы их фармакологической коррекции // Современные вопросы анестезиологии и реаниматологии: Тез. обл. конф. анестезиологов и реаниматологов Кузбасса. – Новокузнецк, 1989. – с. 174-175.

54. Шанин В.Ю., Карпищенко А.И., Будко А.А. и др. Возможности улучшения тканевого дыхания медикаментозными средствами при тя-

желой сочетанной травме// Клиническая медицина и патофизиология. - 1996. - N 1. - С. 56-60.

55. Шевченко Ю.Л., Левшанков А.И., Новиков Л.А. Актопротекторы биметил и томерзол в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений миокарда // Вестн. интенсивной терапии. - 1995. - N 1. С. 31-34.

56. Шмерельсон М.Б., Бояринов Г.А., Пичугин В.В. и др. Предишемическая защита миокарда глутаминовой кислотой при протезировании клапанов сердца//Анест. и реанимат. - 1990. - N 2.-С.3-7.

57. Afanaseiv V., Afonin N., Lukin V. (platform). Non-competitive antagonism of Riboxin in Galoperidol toxicity. European Congress of PCC and Clinical Toxicologists. Zurich. – 1996. – P. 65-66.

58. Kirichuk V.F., Chesnokova N. P., Afanaseiva G. A. and all. Disorders of permeability of biological membranes and the state of hemostasis in bacterial intoxication // Constituent Congress international society for pathophysiology. – Moscow. - 1991. – P. 231.

THE POSSIBILITIES OF THE EFFECTIVE USE OF ANTIOXIDANTS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Afanasieva G.A.
Saratov state medical university, Saratov

The analysis of literature data and the results of the authors' own observations, regarding molecular-cellular action of antioxidants and antihypoxidants in the pathology environment of infectious and non-infectious nature are presented in the paper.