

Этиология и патогенез полиорганной дисфункции.

САЧКОВ Н.В., ФЕДОРОВСКИЙ Н.М.

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ММА им. И.М.Сеченова, ГКБ № 67,
Москва, Россия.

Прогресс реанимации и интенсивной терапии (ИТ) во всех сферах медицины, появление новых методов и средств диагностики и лечения тяжелых больных с самыми различными видами патологии, позволяющими отсрочить или предотвратить летальный исход, привел, как это ни парадоксально, к появлению новых патологических состояний, характеризующихся признаками множественной ПОД, прогрессирование которой может завершаться ПОН [73, 83, 108, 109, 127, 160, 185, 249]. При анализе механизмов развития ПОН существовала *гипотеза последовательного повреждения* жизненно важных органов и систем, развивающегося на основе первичной недостаточности одной из них [251]. Однако это положение не всегда соответствовало клинической практике, поскольку адекватное поддержание утраченной функции одной из систем мерами ИТ далеко не всегда предотвращало генерализованное вовлечение в процесс других систем. При этом вторичное повреждение могло доминировать над первичным, маскировать и быть намного опаснее него [69, 98, 99, 109, 143, 170].

В связи с этим рядом авторов были предложены теория параллельного повреждения органов и систем и определение ПОН как «их универсального поражения агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности» [66, 67, 68, 73].

Предшествующая развитию критического состояния хроническая патология – сердечно-сосудистая, легочная, почечная, печеночная и др. – играет важную роль при развитии ПОН, проявления которой чрезвычайно многообразны [8, 9, 21, 25, 31, 59, 151, 252, 253]. По данным разных авторов [20, 49, 50, 66, 83], клиническая картина в большинстве случаев достаточно типична, что дает основание характеризовать это состояние как ПОН. Летальность при ПОН крайне высока и зависит от числа органов, вовлеченных в патологический процесс. Так, при поражении двух органов летальность составляет 30-40%; четырех и более – 90–100% [30, 73, 78, 83].

При развитии ПОН наблюдается генерализованная активация эндотелиальных клеток [248], поэтому система кровообращения неизбежно вовлекается в патологический процесс, что выражается реологическими расстройствами и тканевой гипоперфузией [16, 17, 217].

Сердечная недостаточность возникает в результате воздействия миокардиального депрессорного фактора (МДФ), избытка оксида азота (NO) [7], действующего на эндотелий камер сердца, а также нарушений гомеостаза: ацидоз, дисбаланс ионного состава [38], кислотно-основного состояния (КОС) [146] и др. В результате избыточной продукции активных форм кислорода (АФК) возникает дистония кровеносных сосудов, переходящая при хронических состояниях в рефрактерную.

Известно, что мощными генераторами АФК являются активированные фагоциты [167], перитониальные макрофаги и печеночные митохондрии [168, 235], активированные нейтрофилы [197, 244], В-лимфоциты [234], моноциты [221] и др. Они выполняют не только защитные (микробицидные и антибластомные) функции, но и способны повреждать собственные клетки путем накопления ферментов, мутаций митохондрий [170], разрушения клеточных мембран [180, 130], изменения структуры ДНК [19, 61, 166, 175], что приводит к разрушению клеток – эндотелиоцитов, тромбоцитов, эритроцитов [17, 101, 254, 257] и др. Свои альтерирующие эффекты АФК реализуют путем прямого влияния на компоненты клеток, а также через инициирование ПОЛ [64, 74, 75, 76, 110, 123, 129].

Дефицит ОЦК вызван развитием интерстициальных отеков, наиболее часто наблюдаемых при ПОН [44, 46, 73, 89, 122, 199].

При ПОН, как и при всех критических состояниях, развиваются синдром рассеянного внутрисосудистого свертывания [34], что связано с воздействием цитокинов, АФК, продуктов перекисного окисления липидов и других агрессивных медиаторов [39, 42, 50, 51, 66, 67, 111].

Острая дыхательная недостаточность при ПОН развивается по типу острого респираторного дистресс-синдрома [159], или синдрома острого легочного повреждения [145, 148], при которых страдают не только дыхательная, но и недыхательные функции легких [4, 33, 34, 65, 66, 68, 73, 159].

Недостаточность сердечно-сосудистой и респираторной систем ведет к развитию тканевой гипоксии [55, 82, 103, 119, 177], которая сама по себе является мощным триггером воспалительного ответа, и так сверхсильного при ПОН, а также

основным фактором инициации СРО [90]. Исследования, проведенные D.Brealey с соавт. [185], показали, что у больных с ПОН, имевших небольшую кислородную задолженность, летальность и длительность госпитализации в 4–5 раз меньше, чем у больных с большой кислородной задолженностью.

Развивается синдром гиперметаболизма, который является универсальным звеном патогенеза критических состояний [82, 85]. При традиционном переходе на анаэробное дыхание в условиях дефицита доставки кислорода при критических состояниях наблюдаются лактацидоз и другие приспособительные процессы, включая ускоренные гликолиз и гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ) [120, 160]. Резкое снижение уровня АТФ у критических больных дают основания предположить недостаточность биоэнергетической системы как возможный механизм органной дисфункции и активации процессов СРО. Образующиеся при этом АФК, оксид азота (NO) [91, 95, 191] и др. с одной стороны, определяют защитный антимикробицидный потенциал фагоцитов [167], но в то же время могут инициировать чрезвычайную активность ПОЛ, повреждать окружающие ткани с высвобождением в системный кровоток продуктов ПОЛ и эндотоксинов [111, 112, 121, 123, 129, 172, 256].

При всех случаях развития ПОН обязательно отмечается поражение ЦНС различной степени выраженности. Оно носит генерализованный характер в связи с нарушением кровотока и метаболизма в мозге [48, 142, 164, 216, 240].

Иммунореактивная система (ИРС) при ПОН является наименее изученной. Обычно вначале развития ПОН наблюдается гиперактивность ИРС, затем наступает достаточно быстрое истощение последней, и развивается иммунодефицит [71, 108]. К сожалению, в клинической практике отсутствует возможность быстрого получения достоверной информации о состоянии ИРС.

Присоединение почечной недостаточности к уже имеющейся органной недостаточности усугубляет эндотоксикоз и способствует значительному увеличению летальности. В развитии печеночной недостаточности ведущую роль играет поражение эндотелиальной системы печени. Свой вклад в развитие недостаточности вносит и снижение кровотока по системе воротной вены. Согласно данным K.I Halonen et al. [220], наивысшая летальность наблюдается при сочетании печеночной и почечной недостаточности.

Несостоятельность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ПОН проявляется расстройствами микроциркуляции, нарушением проницаемости кишечной стенки,

пристеночного и внутриполостного пищеварения и всасывания, выраженным парезом, образованием острых эрозий и язв, появлением выпота в брюшной полости и транслокацией патогенной микрофлоры [20, 27, 29, 33]. У больных с эрозивными и язвенными поражениями пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки показано участие свободнорадикальных кислородных и липидных реакций (ПОЛ) [113, 133, 134]. В качестве сопутствующих симптомов, обусловленных вторичным токсическим поражением печени, почек, мозга и других жизненно важных органов, присоединяются вторичный иммунодефицит при перитоните [6, 20, 29, 33, 72], острая почечная или печеночная недостаточность [41, 4, 47], ПОН при остром и деструктивном панкреатите, а также интоксикационные психозы в виде выраженных нарушений сознания (оглушение, кома, психомоторное возбуждение), различные проявления энцефалопатии, и даже делирий [6, 106, 111].

Существует тесная связь между синдромом общего реактивного воспаления (SIRS) и развитием ПОН [29, 30, 50, 66, 67, 220, 227]. Существенно также, что такие медиаторы воспаления, как гистамин, брадикинин, серотонин и трипсин, количество которых резко возрастает при эндотоксикозе, обладают выраженным прооксидантным действием и могут усиливать окислительный стресс. В ответ на это организм начинает вырабатывать антицитокины (для защиты от цитокинов), и тоже в очень больших количествах. Формируется «общий противовоспалительный синдром», проявлением которого являются иммунодефицит и повышенная реактивность. Антагонизм воспалительного и противовоспалительного синдромов создает условия для нового смешанного антагонистического синдрома. ПОН и апоптоз [125, 221, 225].

Особую группу составляют больные, у которых основное заболевание течет на фоне хронической алкогольной зависимости. При хроническом алкоголизме окисление этанола до ацетальдегида ускоряется на 50-70% за счет индукции цитохрома Р-450 с гипертрофией эндоплазматической сети гепатоцитов. Кроме основной реакции, цитохром Р-450 катализирует также образование активных форм кислорода, которые активируют ПОЛ в печени и других органах. Одновременно включается путь окисления экзогенного этанола за счет образующегося из различных источников пероксида водорода (H_2O_2) [6, 84, 111].

Ацетальдегид подвергается дальнейшему окислению до уксусной кислоты и АФК, что приводит к активации ПОЛ, увеличивает проницаемость мембран и приток ионов натрия в клетки, вызывая отек и дистрофию последних. Этому способствует

связывание АЦ SH- групп глутатиона, что дополнительно активирует ПОЛ мембран и усиливает их повреждение [84, 105, 111, 259].

Изменяется состав мембран разных клеток; увеличивается содержание в них холестерина, повышается жесткость мембран, снижается их антиокислительная активность вследствие уменьшения количества фосфолипидов, при патологическом усилении ПОЛ [111]. Особенно сильно нарушаются метаболизм и структура мембран клеток в печени [6, 84, 105, 111, 259]. Наблюдается также угнетение костномозгового кроветворения, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией [211].

Биохимическая характеристика полиорганной дисфункции/недостаточности

Снижение функциональных возможностей печени, почек, легких и других органов детоксикации, срыв адаптации и компенсации жизненно важных функциональных систем, нарушение механизмов связывания и выведения токсичных метаболитов приводят к их накоплению в крови [12, 83, 88, 92]. Важным этапом в диагностике и прогнозе развития ПОД/ПОН является выбор из множества показателей нарушенного гомеостаза наиболее значимых маркеров эндотоксикоза и риска развития ПОН [50, 54, 59, 71, 72, 82, 107].

К наиболее типичным биохимическим «маркерам» эндотоксемии и ПОН относятся вещества низкой и средней молекулярной массы [5, 13, 14, 24, 26, 28, 83], а также повышение проницаемости эритроцитарных мембран [101], увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации [37, 92, 143], снижение резервной связывающей метаболиты и токсины различного происхождения способности сывороточного альбумина [37, 102, 112, 143] и др. Несмотря на то, что пул этих токсичных веществ качественно разнообразен, имеются компоненты, биологическое действие которых может вызывать общие при различных заболеваниях симптомокомплексы, которые объединяют в синдром эндогенной интоксикации [28, 29, 143 [37, 92, 143].

Дополнительное стрессорное воздействие на биохимическое состояние крови больного оказывают экстракорпоральные методы очищения [85, 93, 139, 158], главным образом гемодиализ [84], при которых происходит элиминация значительных количеств биологически активных веществ, включая адаптивные гормоны и медиаторы. В условиях окислительного стресса, сопровождающих критические состояния, происходит химическая модификация белков, что приводит к нарушению системы гомеостаза [50, 54, 59, 71, 72, 82, 88, 250].

Неспецифическая биохимическая картина при ПОД/ПОН имеет вспомогательное значение для оценки степени нарушения функции паренхиматозных органов – печени и почек (содержание в крови креатинина и его клиренс; мочевины, остаточного азота, электролитов, билирубина, активности внутриклеточных ферментов – трансаминаз и др.).

Таким образом, среди агрессивных медиаторов, обуславливающих развитие ПОД/ПОН, наибольшее функциональное значение имеют цитокины, лейкотриены, простагландины, пептиды и гормональные амины, опиоиды и лизосомальные ферменты. В критических состояниях эти субстанции выполняют дезорганизирующую патогенную роль [12, 13, 14, 24, 26, 28, 34, 37, 50, 54, 59, 66, 72, 73, 121, 163, 177, 185, 186, 187, 218, 227], хотя в норме в здоровом организме являются физиологическими регуляторами [95, 97, 105]. Пусковым механизмом дестабилизации функционирования систем детоксикации является активация катаболических процессов, проявляющаяся в накоплении субстратов эндогенной интоксикации, прежде всего инициация которого может служить одной из причин активации свободнорадикального окисления.

Клинические методы оценки полиорганной дисфункции/недостаточности с помощью интегральных шкальных систем

На основании описанных выше клинических и биохимических, а также ряда других показателей, разработаны различные варианты интегральной шкальной оценки состояния больного.

Отклонения показателей от нормы определяются числом; значения, относящиеся к одному пациенту, суммируются в общую шкалу. Полученное число отражает точность диагноза или степень тяжести течения болезни.

К наиболее используемым интегральным шкалам относятся APACHE II и APACHE III; SAPS 230, 231 и SAPS [232, 233], MODS [236], SOFA [256, 257] и др., сравнительная характеристика которых представлена в табл. 1 и табл. 2.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика интегральных шкал оценки состояния больного с
ПОДПОН

APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Estimation) Школа оценки острых и хронических функциональных изменений (Кнаус W. и соавт., 1985)	SAPS (Simplfied Acute Physiological Score) Упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений (Le Gall J. R. и соавт., 1984, 1993)
<i>Оценка физиологического состояния больного (APS-Acute Physiological Score) – 12 параметров</i>	<i>Оценка острых функциональных нарушений.</i>
Оценка возраста пациента	Нет необходимости регистрации или расчета среднего АД Исключены параметры газового состава крови и концентрация креатинина в крови
Оценка сопутствующих заболеваний с учетом плановых и экстренных операций	Отсутствуют "поправки" на сопутствующие заболевания (хронический статус)
MODS (Multiple organ dysfunction score) (Marshall J., Cook D., Cristou N. и соавт., 1985)	SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score Sequential Organ Failure Assessment) (Vincent J. L., Moreno R., Takala J. и соавт., 1996; Antonelli M., Morreno R., Vincent J. L. и соавт., 1999)
<i>Шкала оценки полиорганной дисфункции</i>	<i>Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом. Динамическая оценка недостаточности органной</i>
Оценка степени дисфункции 6 систем: дыхание, почки, печень, гемокоагуляция, ЭКГ, сердечно-сосудистая – $PAR = ЧСС \cdot ЦВД/АД_{ср}$	Оценка степени дисфункции 6 систем: упрощена оценка сердечнососудистой системы – АД или применение катехоламинов; оценка функции почек – либо по уровню креатининемии, либо по объему мочеотделения

Таблица 2.

Различия между шкалами оценки состояния больных и шкалами оценки ПОД/ПОН

Шкалы оценки состояния больных (APACHE II, SAPS)	Шкалы оценки полиорганной дисфункции (MODS, SOFA)
Оценка риска летального исхода	Оценка осложнения
Цель прогноза	Цель – описание синдрома
Достаточно сложны для практического использования	Просты для практического использования
Прогностически значимы для группы больных, но не позволяют оценить прогноз у отдельного больного	Приемлемы для динамического наблюдения за больным
Не дают возможности определить степень дисфункции/недостаточности отдельных систем и органов	Позволяют оценить степень дисфункции/недостаточности отдельных систем и органов

Шкала SOFA, включающая всего 6 параметров – коэффициент оксигенации, тромбоциты, билирубин, креатинин, АД, оценку уровня сознания по шкале Глазго – не уступает по прогностической значимости ни одной из систем оценки тяжести состояния и позволяет определять наличие дисфункций по 6 системам [256]. Начиная с 1995 г. она прошла широкую валидацию в многих странах Европы. При сумме баллов не более 12 предполагаются множественные органые дисфункции; 13-14 баллов – переход дисфункции в полиорганную недостаточность. Сумма баллов от 17 до 24 указывает на высокую вероятность летального исхода.

Система SOFA проста в работе и дает четкие и легко воспроизводимые данные, позволяет во-первых, объективно оценить эффективность мер ИТ и лекарственных средств, во-вторых, определять в динамике тяжесть состояния каждого больного, в третьих – классифицировать больных на группы для дальнейшего анализа. Система SOFA может быть использована для оценки ПОД не только при сепсисе, но и при других патологических процессах и критических состояниях (травма, шок любого генеза, инфаркт миокарда, отравления и др.) при минимуме составляющих клинико-лабораторных параметров, поэтому в последнее время аббревиатуру SOFA

расшифровывают как «organ sequential failure assessment» («последовательная оценка органной недостаточности») или «оценка органной недостаточности в динамике».

Несмотря на высокую информативность и системность оценки состояния больного, большинство этих шкал выполнимо только при соответствии лабораторно-диагностических возможностей клиники. В связи с этим, как полагают ряд авторов [66, 67, 68, 73], необходим поиск новых, быстрых и высокоинформативных методов и средств диагностики начальных признаков проявления ПОД, пока она еще не перешла в ПОН и пока шансы на выживание достаточно высоки.

Стадии полиорганной дисфункции/недостаточности. Классификация больных по шкальной системе дает возможность идентифицировать состояние больных с развертыванием известных стадий эндогенной интоксикации, лежащей в основе ПОД/ПОН [107, 111].

На I стадии клинические проявления носят характер дисфункций; обнаруживаются умеренные изменения со стороны сердечно-сосудистой, выделительной систем, умеренный алкалоз и др.

На II стадии присутствуют очевидные клинические симптомы; обнаруживаются значительные гемодинамические расстройства, обусловленные гипердинамической реакцией сердечно-сосудистой системы, гипоксия, незначительная азотемия, катаболические сдвиги; лейкоцитоз, тромбоцитопения, лимфопения, различные расстройства ЦНС и др.

IV стадия – терминальная; все клинические и биохимические нарушения углубляются и приобретают необратимый характер.

III стадия характеризуется нарастанием указанных выше нарушений, присоединяются тяжелые поражения печени, почек, дыхательной системы, метаболический ацидоз, гипергликемия, снижается АД, сердечный выброс, нарастают признаки поражения ЦНС и др.

Характер клинико-биохимических изменений у больных, находящихся на различных стадиях ПОД/ПОН, подтверждают теорию параллельного повреждения органов и систем при ее развитии [66, 67, 68].

Физиологическая роль свободнорадикального окисления

Еще в 1931 г. появились работы L.Michaelis, в которых было показано, что свободные радикалы являются важнейшими участниками большинства реакций,

происходящих в живых клетках. Помимо нормальных окислительных ферментативных реакций, в тканях, хотя и с очень малой скоростью, непрерывно протекают процессы СРО с образованием АФК, ГПЛ, альдегидов, кетонов и др. (рис. 1). Все они в физиологических концентрациях или при умеренном повышении обуславливают ряд приспособительных реакций [189, 190, 191, 207, 219, 242].

Ведущая роль в изучении проблемы свободнорадикального окисления принадлежит российскому исследователю Б.Н.Тарусову [56, 134], который показал, что липиды, в основном неэстерифицированные жирные кислоты, являются наиболее доступным субстратом для реакций ПОЛ. В связи с универсальной и уникальной ролью липидов в структуре клеточных мембран [21, 22] многие авторы уделяют пристальное внимание реакциям ПОЛ и защищающим от продуктов свободнорадикального окисления антиоксидантным системам.

Основные представления о свободнорадикальных процессах сформулированы академиком Н.М.Эмануэлем (1975-1987); теоретические основы ПОЛ хорошо изучены [21, 22, 76]. ПОЛ представляет собой цепной механизм, включающий инициирование, продолжение, разветвление и обрыв цепи окисления с образованием свободных радикалов токсичных интермедиатов – альдегидов, кетонов и др. [250]. Большое значение в этом процессе придается ион-радикалу кислорода [18, 218, 219, 226] и ионам Fe^{+2} , инициирующим ПОЛ [22, 76, 219, 237].

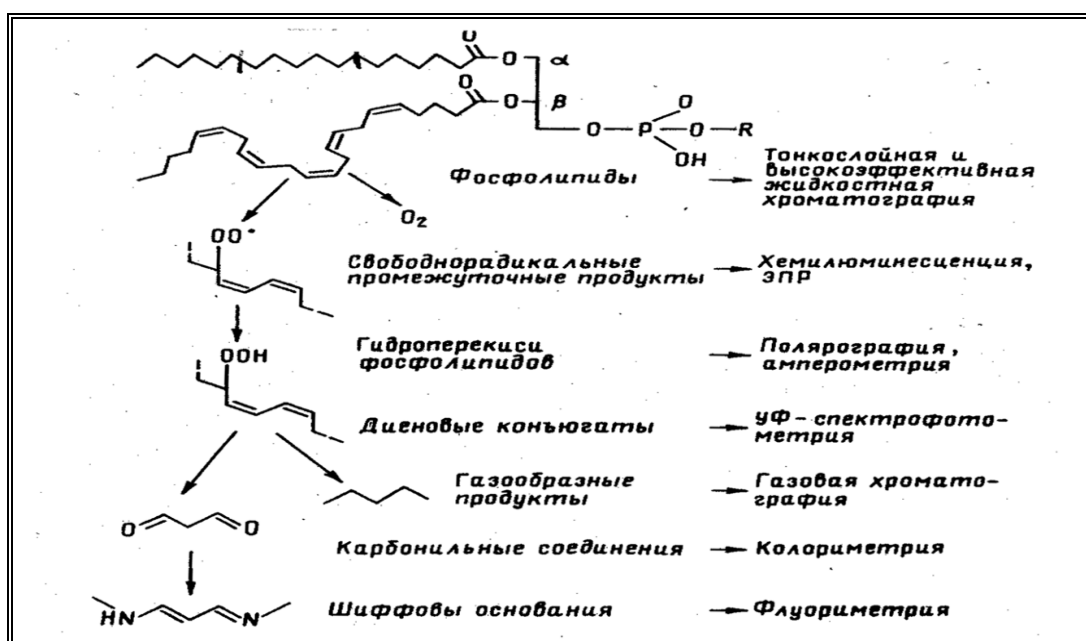


Рис. 1. Образование характерных продуктов ПОЛ и методы их определения [Козлов Ю.П., 1973]

Подобно активированным фагоцитам и В-лимфоцитам АФК и H_2O_2 способствуют очищению зоны повреждения ткани [110, 123]; сами фагоциты для уничтожения микроорганизмов и расщепления детрита используют оксигенные радикалы. [190, 194, 205]. Продукты ПОЛ нейтрализуют повреждающее действие на ткани избытка катехоламинов, повышают устойчивость организма к гипоксии, стимулируют активность некоторых ферментов тканевого дыхания (например, сукцинатдегидрогеназы) и мембраносвязанных ферментов (например, Ca^{2+} – АТФ-фазы) [206], участвуют в клеточной сигнализации [242]. Умеренная активация свободнорадикальных окислительных реакций лежит в основе обновления липидов биологических мембран и модификации их функций. Эта особенность используется клетками в процессе адаптации и отражает защитно-приспособительные реакции организма на молекулярном уровне [17, 95, 97, 106, 121, 196, 243, 245]. Мягкая активация ПОЛ, увеличение концентрации АФК в пределах физиологической нормы, оказывают стимулирующее действие на организм и не вызывают патологических процессов. В последние годы широко обсуждается участие СРО в механизмах апоптоза, имеющего важное физиологическое значение [130, 221, 225].

Таким образом, СРО непрерывно протекает в норме во всех тканях живых организмов и при определенной интенсивности является одним из типов нормальных метаболических процессов [18, 64, 69, 74, 76, 129, 191]. Имеется вполне определенный стационарный физиологический уровень липоперекисления, причем для активно метаболизирующих тканей (мозг, печень, почки, сердце) характерна более высокая активность свободнорадикальных реакций [171, 198]. Они являются жизненно важным звеном в регуляции проницаемости эндотелия [245] и транспорта веществ через мембраны, участвуют в синтезе простагландинов и лейкотриенов, метаболизме катехоламинов и стероидных гормонов, в дифференцировке и делении клеток [242], транспорте электронов в цепи дыхательных ферментов [207]. Низкий уровень пероксидов, свойственный нормальным тканям, объясняется сбалансированностью в организме процесса их образования и распада [186, 188, 193, 214], т. е. равновесием окислительных и антиоксидантных систем.

Повреждающее значение свободнорадикального окисления

Как уже говорилось, процессы ПОЛ всегда протекают в норме, но под влиянием агрессивных факторов могут резко усиливаться (рис. 2).

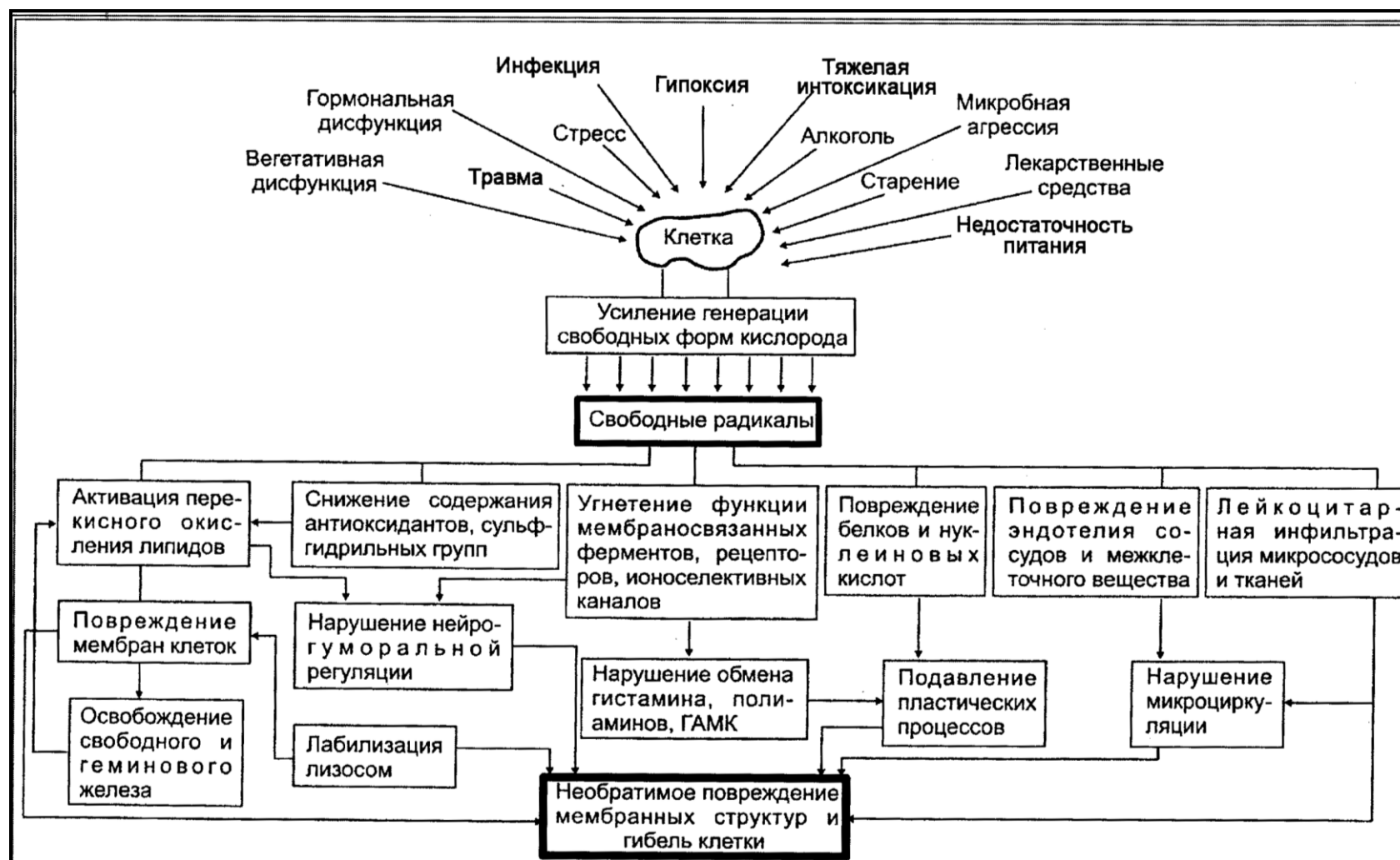


Рис. 2. Источники и механизмы повреждающего действия свободных радикалов [по В.Г.Подопригоровой, 2004]

Примечание: «Клетка» – активированные фагоциты, В-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги

Образующиеся при усилении генерации АФК гидроперекиси неустойчивы; их распад приводит к накоплению вторичных и конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты, малоновый альдегид, Шиффовы основания и др.), обладающие повреждающим действием прежде всего на мембраны клеток и субклеточные структуры [76, 39, 155, 180]. Конечные продукты ПОЛ разрыхляют гидрофобную область липидного бислоя мембран, что делает белковые компоненты более доступными для протеаз [134, 163, 168]; вызывают конформационные изменения фосфолипидного и липопротеидного комплексов, что изменяет биофизические свойства мембран [166, 240]; разрушают вещества, обладающие антиоксидантной активностью – витамины, стероидные гормоны, убихинон [171, 172] и др. По мере накопления способствуют образованию трансмембранных перекисных кластеров, являющихся каналами патологической проницаемости для ионов, в частности кальция. Формирование таких каналов играет важную роль в избыточном накоплении кальция в клетках и реализации повреждающего действия этого катиона, например, на сердце [199, 207, 210]; изменяют функциональные свойства белков, входящих в состав мембран и связанных с ферментами и рецепторами – от их активации до полного ингибирования [227].

ГПЛ способны также трансформировать активность ряда ферментов, например моноаминоксидаз с моноаминов на другие амины, а малоновый диальдегид может образовывать ковалентные связи со многими амидами; весьма высокотоксичным и относительно стабильным является супероксидный анион. Он взаимодействует с молекулами белков, липопротеидов, вызывает разрыв спиралей ДНК, окисление тиоловых групп, инициирует ПОЛ, вызывая структурные нарушения биологических мембран [190, 245, 254]. С прямым или опосредованным (через другие АФК) действием супероксидного аниона связывают мутагенные и канцерогенные эффекты, нарушение генеративных функций, иммунитета, механизмы воспалительных процессов и мн. др.

При патологических процессах баланс между ПОЛ и АО-системой нарушается и, как правило, увеличивается концентрация пероксидов, которые меняют физические и биологические свойства мембран – микровязкость, текучесть, гидрофильность, степень олигомеризации мембранных белков и их взаимодействие с липидами [21, 22, 23, 39, 156], повышают ионную и молекулярную проницаемость [169, 180, 227], что ведет к выходу из лизосом и митохондрий ферментов и накоплению в клетках Na^+ и Ca^{2+} , разобщает окислительное фосфорилирование, вызывает через повреждение нуклеиновых кислот мутации, нарушает работу встроенных в мембрану ферментов [22, 166, 218, 219], повреждает мембранные белки [112, 246].

При этом разрушаются только клетки, не способные к выполнению своих функций. Однако при чрезмерном накоплении продуктов ПОЛ их разрушающее действие может распространяться на здоровые ткани, что ведет к расширению зоны повреждения [216, 218, 219, 227]. Следствием избыточного ПОЛ являются не только повреждение тканевых структур, но и торможение процесса регенерации [18, 56, 115].

Антиоксидантная защита

Для поддержания стационарного уровня липоперекисления в процессе эволюции сформировались антиокислительные механизмы, направленные на защиту от разрушающего действия продуктов ПОЛ [60, 137]. Многостадийность процесса АО-защиты позволяет осуществлять его регуляцию в клетке на разных этапах системами ферментной и неферментной природы (рис. 3).

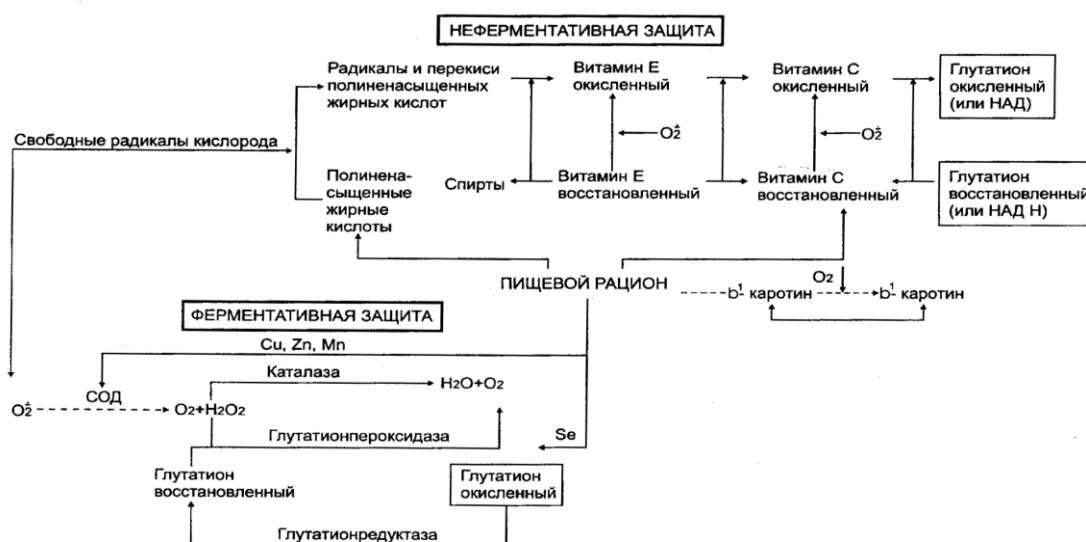


Рис.3. Системы естественной антиоксидантной защиты

В целом механизм действия антиоксидантов на ГПЛ и свободные радикалы заключается в замене активного радикала на малоактивный радикал антиокислителя, и инактивации его [19, 21, 22, 76]. Существует и опосредованный эффект через уменьшение степени активации гипофизарно-адреналовой системы. Система ПОЛ-антиоксидант хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. Увеличение содержания антиоксиданта приводит к торможению свободнорадикальных реакций, а это в свою очередь изменяет свойства самих липидов: в них появляются более легко окисляемые фракции, что ускоряет ПОЛ. При этом идет усиленный расход эндогенных антиоксидантов, и система возвращается к исходному состоянию. Постоянство естественной антиокислительной активности служит одним из основных показателей нормального гомеостаза [80, 98, 99, 101, 113].

Интенсивность ПОЛ регулируется соотношением факторов, активизирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс. К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко самоокисляющиеся соединения, индуцирующие образование свободных радикалов – избыток витаминов А, D, липоевая кислота и др., а также метаболиты, образующиеся при гипоксии, интоксикациях и др. [6, 9, 10, 15, 16, 27, 105, 111]. Скорость ПОЛ контролируют системы неферментативной и ферментативной защиты – антиоксидантные *системы*, способные тормозить его, не вызывая необратимой инактивации ферментативных и генетических систем [56]. Антиоксиданты делят на естественные и искусственные.

Естественные антиоксиданты широко представлены в организме человека и делятся на внутриклеточные (по значимости) – СОД, каталаза, пероксидаза, глутатион, аскорбиновая кислота; мембранные (α -токоферол, β -каротин, убихинон) и внеклеточные, или сывороточные – ЦП, ТФ, лактоферрин, альбумин, гаптоглобин, аскорбиновая кислота, мочевиная кислота, витамин Е, α -токоферол [137, 153, 184, 218, 219].

Наибольшую значимость имеют природные антиоксиданты, ингибирующие реакции иницирования ПОЛ: внутриклеточные – СОД, внеклеточные – ЦП и ТФ, которые в сумме образуют единую АО-систему [5, 7, 11, 13, 38, 79, 126, 136, 150, 162, 202]. В составе внеклеточной жидкости ЦП и ТФ проникают в межклеточные пространства и по мнению ряда авторов [214, 215, 218], и в клетки, защищая мембраны от повреждения продуктами ПОЛ. Вклад других антиоксидантов в защитные функции крови незначителен.

Церулоплазмин – медьсодержащий сывороточный гликопротеид, обладающий мультиферментными свойствами; его синтез и катаболизм осуществляется в печени. ЦП участвует в утилизации свободных радикалов, генерируемых фагоцитами [115]. Показаны также нейротрансмиссивные свойства ЦП в коррекции концентрации норадреналина, серотонина и дофамина в головном мозге [7, 38, 79, 126].

Исследования Я.И.Ярополова и соавт. [162] позволили предположить, что он имеет ярко выраженные электронно-акцепторные свойства, что предотвращает накопление супероксид-аниона кислорода – активатора ПОЛ. ЦП нейтрализует супероксидные радикалы с образованием воды, что более физиологично, чем, например, действие СОД, конечным продуктом активности которой является перекись водорода. Антиоксидантная способность церулоплазмينا проявляется также феррооксидазной активностью [214, 215], т.е. способностью окислять Fe^{2+} в Fe^{3+} , после чего Fe^{3+} захватывается трансферрином, что важно для предотвращения инициации ПОЛ Fe^{2+} .

В модельных системах *in vitro* были получены данные о дозозависимой способности ЦП ингибировать ПОЛ и усиливать АОА плазмы крови; установлено также, что ЦП более эффективно проявляет свое антиоксидантное действие при значительном усилении действия свободных радикалов [79]. В работах А.В.Хужиной, Р.Р.Фархутдинова, Ю.А.Медведева [150] также показано, что ЦП в модельных системах, генерирующих АФК, и в средах, в которых протекают реакции ПОЛ, обладает выраженной АОА. Установлено, что ЦП противодействует инактивации ингибиторов протеаз, что предохраняет ткани от деструкции.

По мнению А.Б.Сорокина и соавт. [132], ЦП является интегральным показателем общего уровня АО-защиты, характеризует компенсаторные возможности организма и является важным прогностическим показателем. В норме возрастание ЭПР-сигнала церулоплазмينا является компенсаторной реакцией на усиление генерации анион-радикалов кислорода на общеорганизменном уровне и показателем усиления компенсаторного антиоксидантного эффекта сыворотки крови в ответ на снижение содержания тканевых антиоксидантов. Снижение ЭПР-сигнала церулоплазмينا свидетельствует об истощении компенсаторной супероксидустраняющей способности сыворотки крови, что обуславливает ухудшение состояния больного и развитие осложнений [115, 132].

Трансферрин является другим белком сыворотки крови, обладающим антиоксидантными свойствами, [11, 38]. ТФ как антиоксидант действует косвенно, через взаимодействие с ионами железа. Антиоксидантные свойства его объясняют способностью захватывать Fe^{2+} необходимые для инициирования ПОЛ. Однако по мере насыщения трансферрина железом способность его ингибировать ПОЛ уменьшается: чем больше он насыщен железом, тем меньше его антиоксидантная способность [206, 214, 215]. По их мнению это связано с тем, что насыщаемый железом трансферрин теряет способность, с одной стороны, акцептировать эндогенное железо, а с другой – по мере насыщения трансферрина увеличивается вероятность высвобождения из него Fe^{3+} и восстановление их до Fe^{2+} ; последние могут инициировать ПОЛ. В физиологических концентрациях церулоплазмин и трансферрин ингибируют ПОЛ каждый примерно на 50%, причем чем больше ЭПР-сигнал церулоплазмينا, тем больше его активных центров, содержащих медь, тем выше его антиоксидантная способность. В то же время чем меньше ЭПР-сигнал трансферрина (измеряется только связанное в трансферрине железо), тем выше его АО-активность. Отношение ЭПР-сигналов церулоплазмينا и трансферрина отражает суммарную АО-активность этих белков. Увеличение этого отношения

свидетельствует о росте активности данной АО-системы сыворотки крови [76, 115]; уменьшение – о ее подавлении.

Таким образом, контролируемый антиоксидантами уровень интенсивности ПОЛ является ведущим биохимическим процессом, определяющим барьерную, структурную и матричную функции клеточных мембран, их обновление и целостность.

В последние годы различные показатели продуктов ПОЛ и АО-системы предлагают в качестве интегральных критериев в токсикологических исследованиях, при апробации новых лекарственных средств [23, 40, 49, 137].

Методы изучения перекисного окисления липидов и антиоксидантных систем

В условиях клинической практики самым доступным объектом для изучения ПОЛ и АОС является сыворотка крови, которая по мнению Ю.А.Теселкина и соавт. [135, 136] отражает состояние перекисного гомеостаза всего организма. Несмотря на широкий спектр продуктов, образующих в процессе ПОЛ, лишь некоторые из них используют в качестве количественных индикаторов этого процесса.

В большинстве исследований свободнорадикальных процессов, начиная с 70-х гг. XX в., использовали химические методы определения интенсивности ПОЛ, которые позволяют определять продукты, образующиеся на различных стадиях его: первичные - диеновые конъюгаты (ДК), вторичные - ГПЛ, малоновый диальдегид (МДА); и конечные – Шиффовы основания [41, 62, 64, 70, 74, 253, 257, 258]. Вместе с тем все представленные ниже методы имеют некоторые ограничения к их использованию в практике ИТ и реанимации.

Определение ДК проводят спектрофотометрическим методом [23], однако точность измерения в зависимости от вида экстрагирующих веществ (гептан или изопропанол) существенно варьирует; кроме того, все манипуляции должны проводиться в струе инертного газа, что существенно усложняет исследование.

ГПЛ определяют йодометрическим титрованием, спектрофотометрическим методом, сущность которого заключается в окислении перекисями Fe^{+2} в Fe^{+} и др. Нестойкость перекисей липидов, большая скорость их распада и утилизации создают значительные трудности в их определении. Общим недостатком описанных методов является их низкие чувствительность и достоверность, в связи с чем широкое внедрение этих методов в клинику проблематично из-за отсутствия удобных и простых способов измерения содержания гидроперекисей в плазме.

МДА наиболее часто используется для определения интенсивности ПОЛ. Считают [22, 80], что изменение его содержания хорошо коррелирует с кинетикой образования ПОЛ и поглощением кислорода. Определение концентрации МДА проводят методом спектрофотометрии; простота метода позволяет использовать его в любой лаборатории, но требует значительного времени.

Основания Шиффа - конечные продукты ПОЛ, образующиеся при взаимодействии МДА с аминокислотами, определяют методом флуоресценции [209], однако результаты интерпретации затруднительны, так как более или менее достоверно определяются лишь жирорастворимые основания.

Несмотря на информативность, каждый из описанных биохимических методов в отдельности не дает достаточно полного представления о ключевых механизмах патологического процесса, а в ряде случаев их результаты «запаздывают» по отношению к его развитию.

Согласно мнению ряда авторов [66, 67], только быстрый интегральный мониторинг состояния больного позволяет врачу-интенсивисту активно вмешиваться и решать вопрос о патогенетической терапии не только при уже развивающейся ПОН, когда надежды на благоприятный исход минимальны, но и при первых признаках ПОД, когда шансы выживаемости выше [18, 23, 25, 72, 73]. В связи с этим более раннее интенсивное вмешательство врача требует более точных, быстрых, высокоинформативных прямых методов исследования.

Методы прямого биофизического контроля процессов свободнорадикального окисления

ЭПР-спектроскопия и ХЛ позволяют оценить окислительные и антиоксидантные свойства сыворотки крови, являются скрининговыми, не требуют разрушения тканей и дорогостоящих реактивов, дают высоко воспроизводимые результаты в течение короткого времени.

ЭПР-спектроскопия представляет собой разновидность магнитной радиоспектроскопии [2, 11]. Сущность метода заключается в определении парамагнитных свойств, которыми обладают молекулы с неспаренными электронами металлов с переменной валентностью, путем регистрации характерных для них ЭПР-сигналов. В частности, в крови регистрируется ряд ЭПР-сигналов в широком диапазоне магнитного поля, наиболее интенсивные из которых, по мнению Я.И.Ажипы [2], С.М.Бахрамова и соавт. [11] – сигналы двух сывороточных белков – ЦП и ТВ. Определение их методом ЭПР-спектроскопии в сыворотке крови проводили ряд авторов [7, 13, 38, 126, 136, 202]. Их одновременное определение является важным для диагностики, прогнозирования течения

заболевания и контроля за ходом лечения. Быстрота (результат получают через 10 мин), точность и одновременность количественного определения ЦП и ТФ делает метод ЭПР-спектроскопии удобным для исследования [2, 11] и выгодно отличает от прочих методов, например, иммуноферментных, иммунохимических и биохимических, результаты которых получают через 2-14 сут.

Хемилюминесцентный метод основан на выявлении открытого в 1961 г. Б.Н.Тарусовым и соавт. [134] спонтанного непрерывного сверхслабого свечения тканей и биологических сред в видимой части спектра. Установлено, что биохемилюминисценция возникает в результате ПОЛ [57]. Показано, что если методы определения первичных, промежуточных и вторичных продуктов ПОЛ регистрируют уже существующий уровень окисления липидов, то ХЛ, особенно индуцированная Fe^{+2} , свидетельствует и о потенциальной, т.е. резервной, способности липидов к перекислению [21, 22, 23, 43, 86]. Установлена прямая зависимость между уровнем окислительных процессов в биологических средах и концентрацией в них свободных радикалов [22, 23, 57, 100, 136]. В клинической практике нашла применение методика оценки ПОЛ и АО-активности биологических проб с помощью регистрации активированной родамином хемилюминесценции в присутствии Fe^{2+} [140, 156]. Эта методика может быть использована для оценки степени тяжести состояния больных, стадии и формы заболевания. Она позволяет оценивать скорость процессов ПОЛ в отдельной пробе и в организме в целом [226].

Измерение спонтанного сверхслабого свечения осуществляется хемилюминометрами, в которых в качестве детектора слабых световых потоков служит фотоэлектронный умножитель [57] и др. Показано, что ХЛ – высокочувствительный скрининговый метод, предпочтительный для практического использования при различных видах патологии. При различных заболеваниях наблюдается как повышение спонтанной ХЛ, что свидетельствует об усилении процессов ПОЛ, так и ее уменьшение, свидетельствующее об их угнетении [7, 11, 15, 27, 31, 38, 41, 61, 70, 74, 86, 100, 103]. По мнению этих авторов, метод наиболее полно отражает состояние биологических мембран, обеспечивает высокую точность результатов и может использоваться как экспресс-метод для выявления действия повреждающих факторов различного происхождения.

Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия

Критические состояния любого происхождения, как уже упоминалось, сопровождаются окислительным стрессом, характерным признаком которого является нарушение прооксидантно-оксидантного состояния в связи с чрезмерной выработкой

свободных радикалов и повреждением АО-систем. Перекисная концепция патогенеза и лечения антиоксидантами различных заболеваний представлена в литературе в многочисленных публикациях [18, 19, 46, 202, 206, 213, 214, 215, 219, 224, 226, 254, 257], особенно при патологии сердечно-сосудистой системы [135, 181, 199], при заболеваниях бронхолегочной системы [8, 25, 32], неврологических заболеваниях [3, 45, 48, 132, 164, 182, 183, 187, 196, 208, 240], стрессе [10], алкоголизме [70, 106, 259], воспалительных заболеваниях парадонта [78], панкреатите [237], язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [27, 131], сахарном диабете [195, 246], других эндокринных заболеваниях [62, 179], облучении [18] и др. Свободнорадикальный статус и возможности антиоксидантной терапии изучаются также в реаниматологии и ИТ [39, 40, 41, 45, 117, 157], при различных критических состояниях [44, 52, 188] и др.

В настоящее время хорошо изучены и освещены в литературе многочисленные положительные стороны действия синтетических отечественных антиоксидантов, в том числе Мексидола [18, 19, 23, 32, 38, 40]. Он является антиоксидантом – ингибитором СРО, обладает выраженным антигипоксическим эффектом, который реализуется через активацию энергосинтезирующей функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетках. Как показал анализ работ, содержащих рекомендации к применению синтетических антиоксидантов и впечатляющие данные об их универсальной положительной терапевтической эффективности, ни в одной из них нет указаний на какие-либо противопоказания или ограничения их использования. Вместе с тем существующие данные литературы указывают на чрезвычайную лабильность и зависимость показателей СРО от многих факторов, в том числе длительности заболевания, характера его течения, состояния морфологических структур и др. [15, 19, 21, 27, 31, 35, 36, 39, 44, 54, 55, 58, 62, 63, 64, 70, 157, 164, 174, 180, 227], что необходимо учитывать при оценке ПОД/ПОН и назначении патогенетического антиоксидантного лечения.

Изучение особенностей перекисного гомеостаза методами ЭПР и ХЛ и морфологической картины ткани печени при экспериментальном гепатите показало увеличение общей АОА сыворотки крови на 1-е сутки после воздействия, связанное с компенсаторно-адаптивным эффектом ПОЛ в ответ на введение ксенобиотика, с последующим истощением его по мере усугубления морфологической деструкции ткани печени [115, 116]. Степень деструкции мембран гепатоцитов при хронических заболеваниях печени традиционно оценивают по активности ферментов сыворотки АЛТ и АСТ. В этих работах показано, что на фоне традиционного лечения, несмотря на положительную клиническую динамику и снижения активности АСТ и АЛТ, перекисный дисбаланс оставался достаточно высоким за счет снижения АОА, что свидетельствует о

включении мощных адаптивных механизмов на фоне сохраняющегося клеточного повреждения. Парадоксальное снижение уровня ГПЛ при утяжелении состояния и развития ПОН коррелировало, как показано в этих работах с резким возрастанием ферментов цитолиза – АЛТ и АСТ, что можно объяснить уменьшением пула функционирующих клеток печени в случаях цирроза.

Синтетические антиоксиданы оказывают непосредственное влияние на физико-химические свойства и функциональную активность биологических мембран, воздействуя на рецепторную функцию и активность мембраносвязанных ферментов. Вместе с тем показано, что на фоне истощения антиоксидантной защиты развивается функциональная неполноценность рецепторного аппарата клеток [79], что может существенно извратить терапевтический эффект антиоксиданта. Кажется очевидным, что широкое биологическое (полезное) действие антиоксидантов возможно только при относительной сохранности «мишеней» – клеточных субстратов ПОЛ.

В работах Д.М.Габитова, Р.Р.Фархутдинова, М.А.Рыжикова [25] методом ХЛ показано, что увеличение срока болезни вело к снижению светосуммы (ХЛ) плазмы и крови, что могло быть связано с двумя причинами – антиоксидантным действием комплексной патогенетической терапии, либо истощением оксидантных ферментных систем организма, срывом защитно-приспособительных реакций организма и развитием вторичного иммунодефицита.

В других работах, посвященных изучению СРО при воспалительных заболеваниях придатков матки [147], показано, что при острых формах имеет место ускорение СРО, ПОЛ и снижение АОА. Вместе с тем при вялотекущих формах заболевания генерация АФК угнетается, вследствие чего снижается микробицидная активность фагоцитарных клеток крови, что характерно вообще для всех вялотекущих процессов.

В работах В.Г.Подопригоровой [115] показана зависимость выраженности дисбаланса процессов ПОЛ и защитных АО-систем у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от течения и сроков заболевания. Оказалось, что коэффициент дисбаланса ($K_{\text{дисбаланса}}$), отражающий интегральную зависимость отношения уровня ГПЛ и АОА в сыворотке крови, снижался по мере увеличения продолжительности заболевания.

Исследование влияния немедикаментозных методов лечения на свободнорадикальные процессы у больных неспецифическими заболеваниями легких [8, 25, 140] выявило как усиление ХЛ, характерное для высокой активности воспаления, так и

ее угнетение при вялотекущих и деструктивных процессах с повышением содержания эндотоксинов в кровотоке.

Особого внимания заслуживает вопрос о целесообразности АО-терапии у больных с длительно протекающими процессами ПОЛ, каковыми являются большинство пациентов с ПОД/ПОН. Работами В.Г.Зайцева, О.В.Островского, В.И.Закревского и др. [58] с использованием липосомальной модельной системы [150] длительного окисления показано, что эффект влияния антиоксидантов существенно изменяется в зависимости от его вида и стадии ПОЛ. Одни из антиоксидантов (ионол, пробукол) проявляли тем бóльший антиоксидантный эффект, чем ниже была начальная интенсивность ПОЛ. В высоких концентрациях они были наиболее эффективны на отсроченных этапах ПОЛ; в низких – практически не эффективны либо проявляли на отсроченных этапах окисления противоположное – прооксидантное действие. Другие антиоксиданты (ретинилацетат, эргокальциферол) подавляли накопление продуктов ПОЛ на его ранних этапах, но проявляли прооксидантное действие при большой длительности периода окисления липосом.

Тиолы (глутатион, цистеин, унитиол) оказались эффективным антиоксидантами в течение первого часа окисления, но в дальнейшем АО-эффект либо уменьшался, либо трансформировался в прооксидантный. Другие хелаторы (сукцинат, тартран и др.) в зависимости от их концентрации, способа инициации и длительности периода ПОЛ также проявляли как антиоксидантное, так и прооксидантное действие.

Аналогичные данные получены и в отношении β -каротина: в зависимости от введенной дозы он проявляет в тканях млекопитающих *in vivo* как оксидантный, так и прооксидантный эффекты [75].

Вместе с тем показано [150], что в клинических условиях некоторые препараты, неактивные в модельных системах, при введении в организм вызывают существенное изменение СРО или, наоборот, теряют эту способность.

Значительный интерес представляют работы О.Н.Кравца, Р.Р.Фархутдинова, Х.М.Шайдулина по изучению ХЛ ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным парадонтитом [78]. Ими установлено, что светосумма ХЛ от 1,5 до 37 усл. ед. свидетельствовала о низкой активности СРО; для лечения таких больных рекомендованы препараты, обладающие прооксидантным действием. При высокой активности СРО светосумма составляет от 61,0 (68,0) до 497,0 усл. ед.; таким больным рекомендованы препараты с антиоксидантным действием. Светосумма от 61,0 (68,0) до 60 усл. ед. свидетельствовала о том, что активность СРО находится в пределах

физиологической нормы, что делает применение антиоксидантов нецелесообразным. Авторы делают вывод о том, что для назначения патогенетического лечения необходимо знать характер и выраженность нарушений СРО, и предлагают пересмотреть показания к применению антиоксидантов.

Подтверждения полученным перечисленными выше авторами проявлениям прооксидантных свойств веществ, обладающих антиоксидантной активностью, имеются в работах и иностранных авторов [173, 178, 184, 193, 201, 260].

Таким образом, анализ экспериментальных данных литературы выявил феномен метаморфозы антиоксидантного действия одного и того же лекарственного средства в прооксидантное, т.е. способствующее усилению СРО, в зависимости от сроков заболевания и характера его течения. Вместе с тем указаний на этот феномен в клинических исследованиях полиорганной дисфункции/недостаточности нами не обнаружено.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что развиваясь в силу различных этиологических факторов, ПОН представляет собой совершенно новый вид тяжелой патологии, часто приводящий к фатальным исходам. В ее развитии существенную роль играет окислительный стресс, нарушения ферментативных процессов, тяжелые метаболические расстройства.

Исследования, проведенные в течение последних десятилетий показали, что ПОН не является простой суммой последовательных дисфункций жизненно важных органов и систем при критических состояниях больных, а развивается в следствие их параллельного повреждения, поэтому при развитии критических состояний любого происхождения необходима полифункциональная оценка организма больного, прежде всего с использованием высокотехнологичных прямых методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И.* Объективная оценка тяжести травмы у пострадавших с сочетанными повреждениями // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160. – № 6. С. 42–45.
2. *Ажипа Я.И.* Медико-биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса. – М.: Наука, 1983. – 527 с.
3. *Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В.* . Применение мексидола при тревожных расстройствах // Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». М., 1997. С. 242.
4. *Альес В.Ф., Степанова М.А., Гольдина О.А., Горбачевский Ю.В.* Патифизиологические механизмы нарушений доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии // Вестн. инт. тер. – 1988. – № 2. – С. 8–12.

5. Андрианова М.Ю., Палюлина М.В. и соавт. Перекисное окисление липидов и содержание средних молекул при операциях на сердце с искусственным кровообращением // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – С. 33–35.
6. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма // Вестник АМН СССР. № 3. С. 21–28.
7. Асельдерова А.Ш. Иммунопротекторный эффект церулоплазмина в остром периоде у больных, перенесших критические состояния различного генеза // Анестезиол. и реаниматол. – № 2. – С. 43–45.
8. Баимбетов Ф.Л., Фархутдинов Р.Р. // Свободнорадикальный статус у больных обструктивными заболеваниями легких // Сб. трудов «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2002. – 141–142.
9. Балашова Т.С., Багирова Н.И., Зверев Д.В. Гемолитико-уремический синдром как клиническое проявление оксидантного стресса // Вестник РАМН. – 1996. – С. 20–23.
10. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. – СПб.: Наука, 1992. – 142 с.
11. Бахрамов С.М., Казакбаева Х.М., Бугланов А.А. Трансферрин: роль в обмене железа и некоторые клинические аспекты // Гематол. и трансфузиологии. – 1987. – № 3. – С. 39–42.
12. Безручко Н.В., Васильков В.Г., Келина Н.Ю. Доказательные критерии биохимической оценки выраженности эндотоксикоза у больных с абдоминальной патологией в раннем послеоперационном периоде // Вестн. инт. тер. – 2005. – № 5. – С. 202–205.
13. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В. Прогнозирование течения эндогенной интоксикации в неотложной хирургии // Вест. хирургии. – 1991. – № 6. – С. 3–7.
14. Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Малахова М.Я., Изотова О.Г. Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1. – № 2. – С. 14–19.
15. Беляевский А.Д., Исаян Л.А. Окислительный стресс как компонент ожоговой болезни // Вестн. инт. тер. – 2005. – Приложение к № 5. – С. 13–14.
16. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
17. Бичун А.Б. Коррекция нарушений функций мембран эритроцитов при эндогенной интоксикации и синдроме полиорганной недостаточности // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – С.-Пб. – 1999.
18. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра // Сборник трудов V Международн. конфер. «Биоантиоксиданты». – М., 1998. С. 3–6.
19. Васильева О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Действие антиоксидантов на кинетику цепного окисления липидов в липосомах // Биол. мембраны. – 1998. – Т. 15. – № 2. – С. 177–183.
20. Васильков В.Г., Шikuнова Л.Г. К вопросу о построении прогностической модели перитонита для оценки степени тяжести СЭИ и состояния пациента // Тезисы докладов VII Всеросс. съезда анест. и реаним., – Сиб. – 2000. – С. 40–41.
21. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологического процесса // Патол. физиол. – 1989. – № 4. – С. 7–19.
22. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорос. образоват. журнал. – 2000. – С. 13–19.

23. *Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К.* Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов с помощью железоинициированной хемилюминисценции // *Биофизика*. – 1992. – Вып. 6, № 37. – С. 1041–1047.
24. *Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П.* Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии // *Анестезиология и реаниматология*. – 1987. – № 2. – С. 37–41.
25. *Габитова Д.М., Фархутдинов Р.Р., Рыжикова М.А.* // Свободнорадикальный статус крови больных бронхиальной астмой. // *Сб. трудов национальной научно-практической конференции*. – Смоленск. – 2001. – С. 142–143.
26. *Габриелян Н.И., Дмитриев А.А., Севастьянова О.А., Кижасева Е.С.* Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных // *Анестезиол. и реаниматол.* – 1985. – № 1. – С. 36–38.
27. *Гавриленко Г.А., Кубышкин В.А., Тарасенко В.С.* Перекисное окисление липидов при острых хирургических заболеваниях брюшной полости. // *Хирургия*. – 1999. – № 9 – С. 16–21.
28. *Галактионов С.Г., Николайчик В.В., Цейтлин В.М., Гельфанд Е.Б.* Средние молекулы – эндотоксины пептидной природы // *Химю–фарм. журн.* – 1983. – С. 1286–1288.
29. *Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гиткович В.Е. и др.* Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему // *Вест. инт. тер.* – 1996. – № 4. – С. 29–36.
30. *Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Абдоминальный сепсис; интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2000. – № 3. – С. 29–34.
31. *Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Давыдов Б.В.* Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда // *Кардиология*. – 1989 – № 7. – С. 53–59.
32. *Голиков П.П., Матвеев С.Б., Логинов Л.П.* // Применение антиоксиданта мексидола в коррекции процессов перекисного окисления липидов у больных с ингаляционной травмой. – «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, 2003. – С. 209–210.
33. *Голиков П.П., Матвеев С.Б., Мычко-Мегрин В.В. и др.* Регуляция кислородного обмена у больных перитонитом в остром периоде // *Анест. и реаниматол.* – 1985. – № 1. – С. 30–34.
34. *Гологорский Б.А., Багдатьян В.Е., Гельфанд В.Р. и др.* Изменения метаболических функций легких и содержание биологически активных веществ в крови больных РДСВ // *Анест. и реаниматол.* – 1992. – № 1. С. 20–26.
35. *Горбунов Н.В., Волгарев А.Л., Брайловская И.В.* Активация свободнорадикальных реакций и изменение состояния системы антиоксидантной защиты в крови при токсической экспериментальной гриппозной инфекции // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1992. – № 7. – С. 42–44.
36. *Горошинская И.А., Ровда Г.А., Голотина Л.Ю.* Особенности свободнорадикального окисления в крови при онкопатологии до и после химиотерапии. / *Сб. трудов нац. научно-практич. конф. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека»*. – Смоленск. – 2001. – С. 275–277.
37. *Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., Закс И.О.* Альбумины крови: свойства, функции и их оценки при неотложных состояниях // *Новости науки и техн. Сер. мед. вып. реанимат. и интенс. терапия / ВИНТИ*. – 1997. – № 3. – С. 3–18.

38. Гуляева Н.В., Левшина И.П., Обидин А.В. Супероксидустраняющая активность и антиоксидантная система трансферрин–церулоплазмин в сыворотке крови при хроническом эмоционально–болевым стрессе у крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1988. – № 8. – С. 159–160.
39. Дементьева И.И., Мильчаков В.И., Дземешкевич С.Л. Оценка реперфузионного повреждения миокарда свободными радикалами кислорода у пациентов с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. // Анес. и реанимтол. – 1993. – № 3. – С. 14–18.
40. Долгих В.Т. Предупреждение постреанимационных метаболических нарушений антиоксидантом 3-оксипиридином // Вопр. мед. хим. – 1991. – Т. 37. – № 5. – С. 12–16.
41. Долгих В.Т., Кочетов М.А., Еремеев С.И. и др. Активация процессов перекисного окисления липидов в постреанимационном периоде // Анест. и реаниматол. – 1988. – № 1. – С. 24 – 29.
42. Дорохин К.М., Спас В.В. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // Анест. и реаниматол. – 1994. – № 1. С. 56 –60.
43. Дрёмина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. Использование кинетики Fe^{2+} индуцированной хемилюминесценции в трис–буферной суспензии липосом для исследования антиоксидантной активности плазмы крови // Биофизика. – 1993. – Т. 38, вып. 6. – С. 1047–1052.
44. Дынько Ю.В., Павлюченко И.И., Басов А.А. Димника показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации у нефрологических больных до и после гемодиализа // Вестн. инт. тер. – 2004. – № 5. – С. 93 –96.
45. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. – 272 с.
46. Евстегнеева Р.П., Волков И.М., Чудинова В.В. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран // Биол. мембраны. – 1998. – Т. 15. – № 2. – С. 119–136.
47. Еремеева Л.Ф., Арзуманян В.М. Балльная оценка АРАСНЕ II и III у больных с почечной и полиорганной недостаточностью. – Вестн. инт. тер. – 2000. – Приложение к № 5. – С. 22.
48. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1994. – № 10. – 343–348.
49. Ермолов А.С., Богницкая Т.Н. Современные представления о классификации перитонита и оценке тяжести состояния больных // Объективные методы оценки тяжести состояния больных и пострадавших. Материалы городского семинара – Москва, 2000. – С. 19–41.
50. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической практике. СПб., 1995. – 303 с.
51. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма. «Эскулап», СПб., 1997. – 304 с.
52. Жданов Г.Г. Метаболическая реанимация – основа интенсивной терапии полиорганной недостаточности. // Материалы VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов, Омск, 2002. – С. 173–175.
53. Жданов Г.Г. Основы инфузионной терапии и геотрансфузии. М., 2002, 85 с.
54. Жданов Г.Г., Женило В.М., Ващенко В.Г. и др. Биохимические критерии оценки тяжести хирургического стресса у торакальных больных с онкологической патологией // Вестн. инт. тер. – Приложение к № 5. – 2005. – С. 31 –32.

55. *Жданов Г.Г., Нодель М.Л.* Проблемы гипоксии у реанимационных больных в свете свободнорадикальной теории // Анест. и реаниматол. – 1995. – № 6. – С. 53–59.
56. *Журавлёв А.И.* Развитие идей Б.Н.Тарусова о роли цепных процессов в биологии // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М.: Наука, 1982. – С. 3–37.
57. *Журавлев А.И.* Спонтанная биохемилюминисценция животных тканей // Биохемилюминисценция. М.: – Наука, 1983. – С. 3–30.
58. *Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И.* Антиоксидантное и прооксидантное действие химических соединений в модельной системе в условиях длительно протекающего процесса перекисного окисления липидов. // «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, Россия, 19–22 сентября 2001., Сборник тезисов. С. 30–31.
59. *Закс И.О., Габриелян Н.Н.* Токсическая активность плазмы крови в раннем постреанимационном периоде // Бюлл. экспер. биол. 1984. – № 5. – С. 545–547.
60. *Зборовская И.А., Банникова М.В.* Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме, клинические аспекты // Вестн. Рос. Акад. Наук. – 1995. – № 6. – С. 53–60.
61. *Зейналлы Э.М., Абдуллаев Г.М.* Перекисное окисление липидов и антиоксиданты в крови больных циррозом печени и железодефицитной анемией // Гематол. и трансфузиол. – 1985. – № 9. – С.15–18.
62. *Зелинский Б.А., Власенко М.В.* Состояние перекисного окисления липидов у больных хронической недостаточностью коры надпочечников // Пробл. Эндокринолог. – 1990. – № 1. – С. 3740.
63. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: Наука // Интерпериодика, 2001. – 340 с.
64. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б.* Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем. Биологии. – 1993. Т. 113, вып. 3. – С. 286–296.
65. *Зильбер А.П.* Дыхательная недостаточность / Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
66. *Зильбер А.П.* Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика. // Актуал. проблемы медицины критических состояний. – 2000. – № 7. – С. 71–91.
67. *Зильбер А.П.* Новые идеи и методы медицины критических состояний // Там же. – С. 125–143.
68. *Зильбер А.П.* Этюды критической медицины. Кн. I. Общие проблемы. // Медицина критических состояний. Петрозаводск, 1995. – 360.
69. *Зинчук В.В., Глебов А.Н., Мальцев А.Н.* // Механизмы поддержания прооксидантно-оксидантного состояния при окислительном стрессе. // «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск, Россия, 19–22 сентября 2001., Сборник тезисов. С. 32–33.
70. *Золотая Р.Д., Варфоломеев В.Н., Евсеенко Л.С.* Перекисное окисление липидов и эндогенная антиокислительная система при хроническом алкоголизме // Сов. Мед. – 1987. – № 4. – С. 36–38.
71. *Келина Н.Ю.* Иммунобиохимические механизмы интоксикационного синдрома при остром разлитом перитоните // Анест. и реаниматол. – 1996. – № 5. – С. 24–26.

72. *Келина Н.Ю., Васильков В.Г.* Оценка развития синдрома эндогенной интоксикации при токсической стадии разлитого перитонита в ранний послеоперационный период. // Вестн. интенс. терапии. – 2001. – № 3. – С. 51–54.
73. *Кижасева Е.С., Закс И.О.* Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии // Вест. интенс. терапии. – 2004. – № 1. – С. 12–24
74. *Кожевников Ю.Н.* О перекисном окислении липидов в норме и патологии // Вопр. мед. химии. – 1985. – № 5. – С. 2–7.
75. *Козаченко А.И., Наглер А.П., Гуревич С.М.* // Влияние β -каротина на свободнорадикальное окисление жирных кислот с разной степенью насыщенности. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. – Сборник трудов. – Смоленск, 2001.
76. *Козлов Ю.П.* Свободные радикалы и их роль в нормальных и патологических процессах. – Изд. Моск. Университета. 1973. – 268 с.
77. *Кон Е.Н.* Полиорганная дисфункция и недостаточность при остром деструктивном панкреатите // Вестник интенс. терапии. – 2000. – № 2. – С. 8–12.
78. *Кравец О.Н., Фархутдинов Р.Р., Шайдуллина Х.М.* Хемилюминисценция ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта / Сб. трудов нац. научно-практич. конф. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск. – 2001. – С. 226–228.
79. *Кузьмина Е.И., Перетягин С.П., Костина О.В.* Изучение влияния препарата церулоплазмينا на свободнорадикальные процессы в модельных системах *in vitro*. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. – Сборник трудов национальной научно-практической конференции – Смоленск, 2001. – С. 43–45.
80. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Козаченко А.И.* Концентрационная инверсия антоксидантного и прооксидантного действия β -каротина в тканях *in vivo* // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, вып. 9. – С. 314–316.
81. *Левит А.Л., Прудков М.И. и соавт.* Шкала оценки полиорганной дисфункции у хирургических больных // Анестезиол. и реаниматол. – 2000. – № 3. – С. 26–29.
82. *Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К.* Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестн. инт. тер. – 1997. – № 3. – С. 17–22.
83. *Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В.* Синдром полиорганной недостаточности // Вестник интенсивн. терапии. – 1999. – № 3. – С. 17–23.
84. *Лобаков А.И., Пшеничина Р.С., Ватазин А.В. и др.* Влияние гемофильтрации на показатели перекисного окисления липидов и липидограммы при синдроме полиорганной недостаточности у больных перитонитом // Анест. и реаниматол. – 1996. – № 3. – С. 41–43.
85. *Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М.* Эфферентные методы в медицине. – М.: Медицина, 1989. – 352 с.
86. *Лопухин Ю.М., Владимиров Ю.А., Молоденков М.И.* Регистрация составных частей хемилюминисценции сыворотки крови в присутствии ионов двухвалентного железа. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1983. – Т. 95. – С. 61–63.
87. *Лужников Е.А., Остапенко Ю.М.* Неотложные состояния при острых отравлениях. М.: Медицина. – 2002. – 368 с.
88. *Лукач В.Н.* Нарушение метаболизма пуринов и антиоксидантной системы при акушерско-гинекологическом сепсисе. // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. № 4. – С. 26–28.

89. *Лукомский Г.И., Алексеева М.Е.* Волемиические нарушения при хирургической патологии. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
90. *Лукьянова Л.Д.* Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. – 2000. – № 9. – С. 3–12.
91. *Маеда Х., Акаике Т.* Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 1007–1019.
92. *Малахова М.Я.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6. – № 4. – С. 3–14.
93. *Мальцева Л.А., Усенко Л.В.* Влияние НЭХО на кинетику медиаторов воспаления у септических больных с полиорганной недостаточностью // Вестник интенсивн. терапии. – 2000. – № 1. – С. 6–11.
94. *Мамонтов В.В., Папулов В.Г., Полянский С.А.* Объективная оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом с помощью модифицированной шкалы J.Ranson // Вестник интенсивн. терапии. – 2001. – № 4. – С. 7173.
95. *Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В.* Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник РАМН. 2000. – № 4. – С. 16–21.
96. *Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А.* Характеристика стадий эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1 – № 2. – С. 26–27.
97. *Меерсон Ф.З., Лапшин АВ., Мордвинцев П.И.* Увеличение генерации оксида азота в тканях животных при адаптации к кратковременным стрессорным воздействиям // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1994. – № 3. – С. 242–244.
98. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К.* Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов. // Успехи соврем. Биологии. – 1993. – Т. 113, вып. 4 – С. 442–455.
99. *Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К.* Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М., 2006. – 553 с.
100. *Мирхайдаров А.Р.* Исследование хемилюминисценции крови и мочи у больных в критических состояниях. – «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск 2004. – С. 212–214.
101. *Михайлович В.А., Марусанов АВ.Е., Бичун А.Б. и др.* Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации // Анестезиол. и реаниматол. – 1993. – № 6. – С. 66 –70.
102. *Мороз В.В., Кравченко–Бережная Н.Р.* Эффективная концентрация альбумина – маркер эндотоксемии при тяжелой механической травме // Анестезиол. и реаниматол. – № 6. – 2000. – С. 7–10.
103. *Моррисон В.В., Кудин Г.Б. и соавт.* Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в динамике экспериментальной синегнойной интоксикации // Анестезиол. и реаниматол. – 2000. – № 3. – С. 41–43.
104. *Мумладзе Р.Б., Чудных С.М., Василев И.Т. Тувина Е.П.* Антиоксидантная терапия острого панкреатита // Хирургия. – 1997. – №1. – С. 67–70.
105. *Никоноров А.А., Твердохлиб В.П.* Роль умеренной активации ПОЛ при адаптации к циклам гипоксии – реоксигенация в изменениях жидкостных характеристик биомембран и повышении работоспособности спортсменов / Сб. трудов нац.

- научно-практич. конф. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск. – 2002. – С. 312–314.
106. *Нужный В.П.* Проблема алкогольной болезни. // Новости науки и техн. Сер. мед. вып. Алкогольная болезнь // ВИНТИ. – 1998. – № 6. – С. 1–7.
 107. *Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л.* Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестн. хир. – 1991. – № 3. – С. 95–100.
 108. *Онищенко Н.А., Сускова В.С.* Полиорганная недостаточность как проявление иммунной дисрегуляции репаративных процессов в органах при критических состояниях. // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – № 3. – С. 54–58.
 109. *Оноприев В.И., Заболотских И.Б., Голубцов В.В.* Зависимость развития полиорганной дисфункции от функционального состояния организма при кровопотере и сепсисе // Вестн. инт. тер. – 2005. – № 5. С. 214–221.
 110. *Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А.* Активированные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. – 1990. – Т. 31. – С. 180–208.
 111. *Островский Ю.М.* // Этанол и обмен веществ – Минск. – 1982. – С. 6–41.
 112. *Пасечник И.Н., Азизов Ю.М., Кулабухов В.В.* Влияние окислительного стресса на белки плазмы крови у больных в критических состояниях. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск 2004. – С. 218–220.
 113. *Петров Е.Е.* Антиоксидантная обеспеченность организма и перекисное окисление липидов у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Врач. дело. – 1996. – № 7–9. – С. 13–18.
 114. *Петрович Ю.А., Гуткин Д.В.* Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса. // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1986. – № 5. – С. 85–92.
 115. *Подопригорова В.Г.* Оксидативный стресс и язвенная болезнь. // М., – 2004. – 172 с.
 116. *Подопригорова В.Г., Иванишкина Е.В., Янковская Т.Н.* // Хемилюминисцентные и ЭПР-тесты перекисного и антиоксидантного гомеостаза у доноров и принципы формирования групп контроля. – Мат. нац. научно-практ. конф. с международным участием. // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. – Смоленск – 2001. – С. 15–16.
 117. *Разумов А.С., Евтушенко А.Я.* // Влияние ограничения гиперперфузии на постреанимационные изменения перекисного окисления липидов. // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – № 6. – С. 49–51.
 118. *Руднов В.А.* Сепсис: терминология, патогенез, оценка тяжести и интенсивная терапия // Вестн. инт. тер. – 1997. – № 3. – С. 33–38.
 119. *Рябов Г.А.* Гипоксия критических состояний / М.: Медицина, 1998. – 288 с.
 120. *Рябов Г.А.* Синдромы критических состояний / М.: Медицина, 1994. – 368 с.
 121. *Рябов Г.А., Азизов Б.М.* Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности. // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – № 1 – С. 8–13.
 122. *Рябов Г.А., Лодыгин С.С., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. и др.* Коррекция нарушений тканевой перфузии у хирургических больных в критических состояниях и их оценка по динамике кислородрастворимых фракций плазмы крови // Анест. и реаниматол. – 1991. – № 6. – С. 11–14.

123. *Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М.* Активированные формы O₂ и их роль при некоторых патологических состояниях // *Анест. и реаниматол.* – 1996. – № 1. – С. 63–69.
124. *Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнев С.Ю.* Системы объективной оценки тяжести состояния больных // *Хирургия.* – 2002. – № 9. – С. 51–57.
125. *Семенов В.П., Пасечник И.Н.* Апоптоз и его роль в патогенезе критических состояний. – *Вестн. инт. тер.* – № 1 – 2004. – С. 3–7.
126. *Сенюк Д.Ф., Скоробогатько О.В., Тарасенко П.Ф.* Исследование физиологических функций церулоплазмينا человека. // *Биохимия.* – 1994. – № 10. – С. 1503–1510.
127. *Симбирцев С.А., Беляков Н.А., Коньчев А.В.* Синдром полиорганной недостаточности // *Анест. и реаниматол.* – 1988. – С. 73–78.
128. *Сирота Г.В., Хундерякова Н.В., Вишневский Е.А.* // *Определение индивидуального антиоксидантного статуса человека. / «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека».* – Смоленск, Россия. 2001. – С. 14–15.
129. *Скулачев В.П.* Кислород в живой клетке: добро и зло // *Сорос. образоват. журн.* – 1996. № 3. – С. 4–10.
130. *Скулачев В.П.* Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // *Сорос. образоват. журн.* – 2001. – № 6. – С. 4–10.
131. *Смирнов Д.А.* Острый панкреатит и биоантиоксиданты // *Хирургия.* – 1994. – № 3. – С. 30–32.
132. *Сорокин А.Б., Бубнова В.И., Русаков В.И. и др.* Активность церулоплазмينا сыворотки крови при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Вестн. хир.* – 1990. – № 12. – С. 11–13.
133. *Суслина З.А., Федорова Т.Н.* Антиоксиданты в терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // *Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство».* М., 1997. – С. 296.
134. *Тарусов Б.Н.* Физико-химические механизмы биологического действия ионизирующих излучений // *Успехи соврем. биологии.* – 1957. – Т. 44, вып. 2. – С. 171–185.
135. *Теселкин Ю.О.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная терапия при ишемической болезни сердца. – *Горький.* – 1988. – С. 55–65.
136. *Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Комаров О.С.* Оценка антиокислительных свойств плазмы крови и фармакологических препаратов хемилюминисцентным методом // *Антиоксидантные системы организма при экспериментальной и клинической патологии: Сб. научн. тр.* – Свердловск. – 1987. – С. 9–27.
137. *Тиунов Л.А.* Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // *Вестн. Рос. Акад. мед. наук.* – 1995. – № 3. – С. 9–13.
138. *Тишенина Р.С., Калинин А.Л., Козлова Н.К.* Болезнь Иценко-Кушинга и перекисное окисление липидов // *Пробл. эндокринол.* – 1988. – № 4. – С. 32–36.
139. *Толкач А.Б., Долгих В.Т.* Использование плазмафереза для коррекции метаболических нарушений у больных с хирургическим сепсисом // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2001. – № 2. – С. 51–55.
140. *Фархутдинов Р.Р.* Клиническое применение метода регистрации хемилюминисценции крови // *Клин. мед.* – 1994. – № 12. – С. 18–22.
141. *Федоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С.* Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных. // *Хирургия.* 2000. – № 4. – С. 58.–62.

142. Федорова Т.Н. Перекисное окисление липидов при ишемии мозга и возможность его фармакологической коррекции. // Дис...канд. биол. наук. – 1995.
143. Федоровский Н.М., Каперская Н.А. и др. Альбумин сыворотки крови в клинической практике / М.: ГЭОТАР, 1998. – 121 с.
144. Федоровский Н.М., Сергиенки И.И., Шилов В.Н. и др. Динамика перекисного окисления липидов у больных с эндотоксикозом при детоксикации гипохлоритом натрия // Анест. и реаниматол. – 1997. – № 4. – С. 38–40.
145. Фрейдин Б.Л. Эффективность газообменной функции легких при развитом перитоните // Анест. и реаниматол. – 1990. – № 3. – С. 40–42.
146. Фрейдин Б.Л., Пушкарев В.С., Сумин Ю.А. Нарушения кислотно-основного равновесия при разлитом перитоните // Анест. и реаниматол. – 1987. – № «. – С. 64–66.
147. Хамадьянова А.У., Фархутдинов Р.Р. Влияние лекарственных препаратов, используемых в гинекологии на процессы свободнорадикального окисления / Сб. трудов нац. научно-практич. конф. «Свободные радикалы, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». – Смоленск. – 2003. – С. 255–256.
148. Харланова Н.Г., Бардахчян Э.А. Синдром шокового легкого, вызванный эндотоксином // Анест. и реаниматол. – 1997. – № 4. – С. 37–39.
149. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г., Сафронова В.Г. // Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании панкреатита, возможности для диагностики и лечения. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск 2004. – С. 163–164.
150. Хужина А.В., Фархутдинов Р.Р., Медведев Ю.А. // Влияние церулоплазмينا на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах. Сб. трудов нац. научно-практич. конф. «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск. – 2002. – С. 68–69.
151. Цветтих В.Е., Крылов В.И., Лернер Г.Я. Активность процессов перекисного окисления липидов и состояние нейрогуморальных механизмов регуляции у больных хроническим пиелонефритом // Тер. архив. – 1992. № 11. С. 80–82.
152. Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике // Вестник хирургии. – 1980. – № 9. – С. 62–67.
153. Чудинова В.В., Алексеев С.М., Захарова Е.И., Евстигнеева Р.Л. Перекисное окисление липидов и механизм антиоксидантного действия витамина Е // Биоорг. химия. – 1994. – № 10 № С. 1029–1046.
154. Шабанов А.К., Картавенко В.И., Свирская Л.М., Недоросткова Т.Ю. Оценка тяжести повреждения при сочетанной травме // Неотложная медицина в мегаполисе. Международный Форум. Научные материалы. Москва, 13–14 апреля 2004 г. – М.: ГЕОС, 2004. – С. 186–187.
155. Шаронов Б.Л., Говорова Н.Ю. Антиокислительные свойства и деградация белков сыворотки активными формами кислорода, генерируемыми стимулированными нейтрофилами // Биохимия. – 1988. – Т. 53, вып. 5. – С. 816–825.
156. Шерстнев М.П. Методика регистрации активированной родамином Ж хемилюминисценции плазмы и сыворотки крови в присутствии ионов двухвалентного железа // Вопр. хемилюминисценции. – 1990. – № 1. – С. 19–20.
157. Шихунова Л.Г., Келина Н.Ю. Антиоксидантный статус больных с перитонитом реактивной и токсической стадии в раннем послеоперационном периоде // Тезисы докладов VII Всероссийского съезда анестезиологии и реаниматологии. СПб. – С. 309–310.
158. Эндер Л.А., Лобаков А.И. Экстрокорпоральная дедоксикация в терминальной фазе разлитого гнойного перитонита // Актуал. вопросы абдоминальной хирургии.

- Л.: 1989. – С. 141–142.
159. Яковлева И.П., Тимохов В.С. Патогенез и лечение респираторного дистресс-синдрома взрослых у больных с полиорганной недостаточностью // Анест. и реаниматол. – 1996. – № 1. – С. 75–81.
 160. Яковлева И.П., Тимохов В.С. Кинетика лактата при постоянной гемодиализации у критически тяжелых больных с синдромом системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточностью // Анестезиол. и реаниматол. – 2000. – № 3. – С. 34–38.
 161. Ямпольский А.Ф. Современные мембранные технологии в оптимизации интенсивной и заместительной терапии почечной и полиорганной недостаточности // Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Москва. – 2001. – 43 с.
 162. Ярополов А.И., Сергеев А.Г., Басевич В.В. и др. Механизм антиоксидантного действия церулоплазмينا // Докл. АН СССР. – 1986. – Т. 291. – № 1. – С. 237–241.
 163. Adams J.D., Lauterburg B.H., Mitchell J.R. Plasma glutathione disulfide as an index of oxidant stress in vivo: Effect of carbon tetrachloride, dimethylnitrosamine, nitrofurantoin, metronidazole, doxorubicin and diquatil Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 1984. – Vol. 46. – P. 401–410.
 164. Agardh C.D., Zhang H., Smith M.L. et al. Free radical production and ischemic brain damage: influence of postischemic oxygen tentation // Intern. J. Develop. Neurosci. – 1991. – Vol. 20. – № 2. – P. 127–138.
 165. Ames B.N., Shigenaga M.K. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90/ – № 6. – P. 7915–7922.
 166. Aruoma O.I., Halliwell B., Gajewski E., Dizdaroglu M. Copper-ion-dependent damage to bases in DNA in the presence of hydrogen peroxide // Biochem. J. – 1991. – Vol. 273. – P. 601–604.
 167. Babior B.M. Microbicidal oxidant production by phagocytes // Oxy-Radicals in Molecular Biology and Pathology. – N.Y.: Liss, 1988. – P. 39–51.
 168. Bagchi M., Hassoun E.A., Bagchi D., Stohs S.J. Production of reactive oxygen species by peritoneal macrophages and hepatic mitochondria and microsomes from endrin-treated rats // Free Radic. Biol. Med. – 1993. – Vol. 14. – P. 149–155.
 169. Baker J.E., Felix C.C., Kalyanaraman B. Detection of free radicals by direct ESR during myocardial cell injury – a critical evaluation // Oxy-Radicals in Molecular Biology and Pathology. – N.Y.: Liss, 1988. – P. 343–351.
 170. Bandy B., Davison A.J. Mitochondrial mutations may increase oxidative stress: Implications for carcinogenesis and aging // Free Radic. Biol. Med. – 1990. – Vol. 8. – P. 523–535.
 171. Barja G. Oxygen radicals, a failure or a success of evolution? // Free Radic. Res. Commun. – 1993. Vol. 18. – P. 63–70.
 172. Bast A., Goris R.J.A. Oxidative stress. Biochemistry and human disease // Pharm. Weekbl. Sci. – 1989. – Vol. 3. – P. 117–127.
 173. Bast A., Haenen G.R.M.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: State of the art // Am. J. Med. – 1991. – Vol. 91, Suppl. 3C. – P. 2S–13S.
 174. Beal M.F. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Ann. Neurol. 1965. – Vol. 38. – P. 357–366.
 175. Beckman K.B., Ames B.N. Oxidative decay of DNA // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 19633–19636.
 176. Beckman K.B., Bruce N.A. The free radical theory of aging matures // Physiol. Rev. – 1998. – Vol. 78. – P. 547–581.
 177. Berry C.E., Hare J.M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and pathophysiological implications // J. Physiol. – 2004. – Vol. 555. – P.

- 589–606.
178. *Beyer R.E.* The analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant // *Biochem. Cell Biol.* – 1992. – Vol. 70. – P. 390–403.
 179. *Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V.* Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment // *Horm. Metab. Res.* – 1999. – Vol. 31. – P. 620–624.
 180. *Boes M., Debye C., Pincemail J.* Degradation of membrane phospholipids by direct nucleophilic action of superoxide anion // *Free Radicals, Lipoproteins and Membrane Lipids.* – N.Y.: Plenum Press, 1989. – P. 105–113.
 181. *Bolli R.* Oxygen derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium") // *J. Am. Col. Cardiol.* – 1998 – № 12. – P. 239–249.
 182. *Bonnefont-Rousselot D., Lacomblez L., Jaudon M. et al.* Blood oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 178. – P. 57–62.
 183. *Bowen R.S., Moodley J., Dutton M.F., Theron A.J.* Oxidative stress in pre-eclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol. 80. – P. 719–725.
 184. *Bowry V.W., Ingold K.U., Stocker R.* Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant // *Biochem. J.* – 1992. – Vol. 288. – P. 341–344.
 185. *Brealey D., Singer M.* Multiorgan dysfunction in the critically ill: epidemiology, pathophysiology and management // *J. of the Royal College of Physicians of London.* – 2000. – Vol. 34. – № 5. – P. 424–427.
 186. *Brunk U.T., Jones C.B., Sohal R.S.* A novel hypothesis of lipofuscinogenesis and cellular aging based on interactions between oxidative stress and autophagocytosis // *Mutat. Res.* – 1992. – Vol. 275. – P. 395–403.
 187. *Buhmann C., Arlt S., Kontush A., et al.* Plasma and CSF markers of oxidative stress are increased in Parkinson's disease and influenced by antiparkinsonian medication // *Neurobiol. Dis.* – 2004. – Vol. 15. – P. 160–170.
 188. *Bulger E.M., Maier R.V.* Antioxidants in critical illness // *Arch. Surg.* – 2001. – Vol. 136. – P. 1201–1207.
 189. *Burdon R.H.* Released active oxygen species as intercellular signals: their role in regulation of normal and tumour cell proliferation // *Biol. Chem./Hoppe-Seyler.* – 1992. – Vol. 373. – P. 739–740.
 190. *Byczkowski J.Z., Gessner T.* Biological role of superoxide ion-radical // *Int. J. Biochem.* – 1988. – Vol. 20. – P. 569–580.
 191. *Cabrera C., Bohr D.* The role of nitric oxide in the central control of blood pressure // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol. 206. – P. 77–81.
 192. *Cadenas E., Davies K.J.A.* Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 29. – P. 222–230.
 193. *Cao G., Sofic E., Prior R.L.* Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 22. – P. 749–760.
 194. *Caro A.A., Cederbaum A.I.* Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1 // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 27–42.
 195. *Ceriello A., Bortolotti N., Motz E. et al.* Mea1-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1529–1533.
 196. *Choi J.H., Yu B.P.* Brain synaptosomal aging: free radicals and membrane fluidity // *Free Radical Biol. Med.* – 1995. – Vol. 18. – P. 193–200.

197. *Cohen M.S., Britigan B.E., Hassett D.J., Rosen G.M.* Do human neutrophils form hydroxyl radical? Evaluation of an unresolved controversy // *Free Radic. Biol. MOO.* – 1988. – Vol. 5. – P. 81–88.
198. *Cristol J.P., Vela C., Maggi M.F. et al.* Oxidative stress and lipid abnormalities in renal transplant recipients with or without chronic rejection // *Transplantation.* – 1998, – Vol. 65. – P. 1322–1328.
199. *Das D.K., Engelman R.M.* Mechanism of free radical generation during reperfusion of ischemic myocardium 11 *Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes.* – Basel; L.: Karger, 1990. – P. 97–128.
200. *De Zwart L., Meerman J.H. et al.* *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 26. – № ½. – P. 202–226.
201. *Decker E.A.* Phenolics: prooxidants or antioxidants? // *Nutr. Rev.* – 1997 – Vol. 55. – P. 396–407.
202. *Denisov E.T., Denisova T.G.* *Handbook of antioxidants.* – Boca Raton: CRC Press LLC, 2000. – 289 P.
203. *Dierckx N., Horvath G., van Gils C. et al.* Oxidative stress status in patients with diabetes mellitus: relationship to diet // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 57. – P. 999–1008.
204. *DiPaula-B., Tommasello-A., Solounias-B.* // An avalnation of intravenous ethanol in hospital patient. – *J. Subst. Abuse. Treat.* –1998. – Vol. 5. – № 5. – P. 437–442.
205. *Djossou P.P., Receveur M.C., Peuchant E. et al.* Oxidative stress and malaria. Apropos of 24 cases of *Plasmodium falciparum* malaria // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* – 1996. – Vol. 89. – P. 17–23.
206. *Dormandy T.L.* Free-radical oxidations and anti-oxidants // *Lancet.* – 1978. – N 11. – P. 647 – 650.
207. *Dröge W.* Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* – 2002– Vol. 82. – P. 47–95.
208. *Fahn S., Cohen G.* The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it // *Ann. Neurol.* – 1992. – Vol. 32. – P. 804–812.
209. *Favier A.E.* How to demonstrate the occurrence of an oxidative stress in human? // *Analysis of Free Radicals in Humans.* – Basel: Birkhauser Verlag, 1995. – C. 99–117.
210. *Ferrari R., Alfieri J., Curello S.* Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 201–211.
211. *Gewirtz A.M., Hoffman R.* Transitory hypoinnegakaryocytic trombocytopenia: Aetiological assiotion wich ethanol abuse and implications regarding of human megakaryocytopoiesis. *Br. J. Haematol.*, – 1986. – Vol. 62. – P. 333–334.
212. *Giammarioli S., Fi1esi C., Sanzini E.* Oxidative stress markers: specificity and measurement techniques // *Ann. Ins. Super. Sanita.* – 1999. – Vol. 35. – P. 563–576.
213. *Guerra E.J.* Oxidative stress, deseases, and antioxidant treatment // *An Med Int.* – 2001. – N 6. – P. 326 –335.
214. *Gutteridge J.M.C, Halliwell B.H.* Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future // *Ann. N.Y. Acad. SCI.* – 2000. – Vol. 899. – P. 136–147.
215. *Gutteridge J.M.C., Quinlan G.J.* Antioxidant protection against organic and inorganic oxygen radicals by normal human plasma: The important primary role for iron-binding and iron-oxidising proteins // *Biochim. Biophys. Ada.* – 1992. – Vol. 1159. – P. 248–254.
216. *Hall E.D., Braughler J.M., Pazara K.E.* Hydroxyl radical production and lipid peroxidation parallels selective post-ischemic vulnerability in gerbil brain // *J. Neurisci. Res.* – 1993. – Vol. 34. – № 1. – P. 107–112.

217. Halliwell B.H. Superoxide iron, vascular endothelium and reperfusion injury // Free Radical Res. Commun. – 1989. – N. 5/ – P. 315–318/
218. Halliwell B., Vasil M., Grootveld M. The antioxidants of human extracellular fluids // Arch. Biochem. Biophys. – 1990. – Vol. 280. – P. 1–8.
219. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause, or consequence? // – Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 721–724.
220. Halonen A.I., Leppantemi F.R., Pettila V. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis // Crit. Care Med.. – 2002. – Vol. 30. – № 6. – P. 1274–1279.
221. Hansson M., Asea A., Erssoll U. et al. Induction of apoptosis in NK cells by monocyte-derived reactive oxygen metabolites // J. Immunol. – 1995. – Vol. 156. – P. 42–47.
222. Hebert P.C., Wells G., Bjajclvnan M.A. et al. A multicenter, randomised, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in critical care investigators, Canadian Critical Care, Trials Group // N. Engl. J. Mod. – 1999. – Vol. 340. – P. 409–417.
223. Huang X., Dai J., Feumier J. at al. Ferrous ion autoxidation and its chelation in iron-loaded human liver HepG2 cells // Free Radio. Biol. Med. – 2002. – Vol. 32– P. 84–92.
224. James A.M., Smith R.A.J., Murphy M.P. Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial Coenzyme Q // Arch. Biochem. Biophys. – 2004. – Vol. 423. – P. 47–56.
225. Johnson T.M., Yu Z.X., Ferrans V.J. et al. Reactive oxygen species are downstream mediators of p53-dependent apoptosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 11848–11852.
226. Kahl R., Weimann A., Weinke S., Hildebrandt A.G. Detection of oxygen activation and determination of the activity of antioxidant forwards reactive oxygen species by use of the chemiluminogenic probes luminol and lucigenin // Arch. Toxicol. – 1987. – Vol. 60. – P. 158–162.
227. Kehrer J.P. Free radicals as mediators of tissue injury and disease // Crit. Rev. Toxicol. – 1993. – Vol. 23. – P. 21–48.
228. Ken-ichi Isobe. Stress and aging // Current Genov – 2000. – Vol. 1. – P. 1–10.
229. Kim Y., Jung K.Y., Kim C.Y. Validation of the International Classification of Diseases 10th Edition-based Injury Severity Score (ICISS). // J. Trauma. – 2000. – Vol. 48, N2. – P. 280–285.
230. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. The APACHE III prognostic System: // Chest. – 1991. – Vol. 100, № 6. – P. 1619–1636.
231. Knaus W.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. et al. Variation in mortality and length of stay in intensive care units. // Ann Intern Med. – 1993. – Vol. 118. – P. 753–761.
232. Le Gall J.P., Klar J. // Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine // Ed. J. – L. Vincent. – Berlin. – 1997. P. 180–197.
233. Le Gall J.R. Scores: Are they useful in clinical practice? // Euroanaesthesia. Anesthesia Glasgow Scotland. Refresher Course Lecture. – 2003. May-June. – P. 201–205.
234. Leca G., Benichou G., Bensussan A. et al. Respiratory burst in human B lymphocytes. Triggering of surface Ig receptors induces modulation of chemiluminescence signal // J. Immunol. – 1991. – Vol. 146. – P. 3542–3549.
235. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology // IUBMB Life. – 2001. – Vol. 52. – P. 159–164.
236. Marshall J.C., Cook D., Crismon N. Multiple Organ Dysfunction Score : a reliable descriptor of a complex clinical outcome. // Crit Care med. – 1995. – Vol. 23. – P. 1638–1652.

237. *Musil P., Zadak Z., Solichova D. et al.* Dynamics of antioxidants in patients with acute pancreatitis and in patients operated for colorectal cancer: a clinical study // *Nutrition*. – 2005. – Vol. 21. – P. 118–124.
238. *Nagashima K., Yamazaki M., Sugiya H. et al.* Ferric (III) ions inhibits copper (II)/hydrogen peroxide – catalyzing lipid peroxidation in human erythrocyte membranes // *Int. J. Biochem.* – 1992. Vol. 24. – P. 795–798.
239. *Nordmann R., Ribiere C., Rouach H.* Implications of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury // *Free Radic. Biol. Med.* – 1992. – Vol. 12. – P. 219–240.
240. *Parker L.* Free radical scavengers and antioxidants in prophylaxy and treatment of brain diseases // *Free radicals in the brain*. Berlin: Springer. – 1992. – P. 1–20.
241. *Pinskey M.R.* // *Year book of Care and Emergency Medicine* // Ed. J. – L. Vincent. – Heidelberg. 1996. – P. 3–10.
242. *Poli G., Leonarduzzi G., Biasi F., Chiarotto E.* Oxidative stress and cell signaling // *Current Med. Chem.*–2004. – Vol. 11. – P. 1163–1182.
243. *Poon H.F., Calabrese V., Scapagnini G., Butterfield D.A.* Free radicals: Key to brain aging and heme oxygenase as a cellular response to oxidative stress // *J. Oerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* – 2004. – Vol. 59A. – P. 478–493.
244. *Quinn M.T., Gauss K.A.* Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 76. – P. 760–781.
245. *Redimond E.M., Cahill P.A., Hodges R. et al.* Regulation of endothelin receptors by nitric oxide in cultured rat vascular smooth muscle cells // *J. Cell. Physiol.* – 1996. – Vol. 166. – P. 469–479.
246. *Rosen P., Zink S., Tschope D.* Vascular damage due to oxidative stress: A pathogenetic concept for diabetic macro- and microangiopathy? // *Structural and Functional Abnormalities in Subclinical Diabetic Angiopathy*. – Basel/Karger, 1992. – Vol. 22. – P.23–31.
247. *Rutledge R., Osler T., Emery S.* The end of the Injury Severity Score (ISS) and the Trauma and Injury Severity Score (TRISS): ICISS, an International Classification of Diseases, ninth revision-based prediction tool, outperforms both ISS and TRISS as predictors of trauma patient survival, hospital charges, and hospital length of stay. // *J.Trauma*. – 1998. – Vol. 44, № 1. – P. 41–49.
248. *Shatos M.A., Doherty J.M., Hoak J.C.* Alterations in human vascular endothelial cell function by oxygen free radicals; platelet adherence and prostacyclin release // *Atheroscler. Thromb.* – 1991. – Vol. 11. – P. 594–601.
249. *Sibbald W.J., Martin C.M., Piper R.J.* – Multiple organ distiction syndrome. – Ed R.Bone. // *Pulmonary and critical care medicine*. – ch 10.–St. Louis e.a.: «Mosby». – 1998.
250. *Sies H.* Oxidation stress – From basic research to clinical application // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91, Suppl. 3C. – P. S31–S38.
251. *Tilney N.L., Bayley G.L, Morgan A.P.* Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurism: an unsolved problem in postoperative care // *Am. Surg.* – 1973. – Vol. 178. –P.117–122.
252. *Tsai K., Wang S.–S., Chen T.–S. et al.* Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis // *Gut*. – 1998. – Vol. 42. – P. 850–855.
253. *Tsai L.Y., Tsai S.M., Lee K.T., Yu H.S.* Levels of plasma lipid peroxides before and after choledo–cholithotomy in patients with obstructive jaundice // *J. UOEH*. – 1992. – Vol. 14. – P. 261–269.

254. Varga S.I., Novak Z., Pataki L. *et al.* The influence of antioxidants on the oxidative stress of red blood cells // Clin. Chem. Acta. – 1992. – Vol. 205. – P. 241–244.
255. Vassar M.J., Lewis F.R. Jr, Chambers J.A. Prediction of outcome in intensive care unit trauma patients: a multicenter study of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Trauma and Injury Severity Score (TRISS), and a 24-hour intensive care unit (ICU) point system. // J. Trauma. – 1999. – Vol. 47, № 2. –P. 324–329.
256. Vincent J.L., Moreno R., Takala *et. al.* // Intens. Care Med. – 1996. – V. 22. – P. 707–710.
257. Westenberger U., Thanner S., Ruf H.H. *et al.* Formation of free radicals and nitric oxide derivative of hemoglobin in rats during shock syndrome // Free Radic. Res. Commun. – 1990. – Vol. 11. – P. 167–178.
258. Winterbourn C.C. Free radical reactions of the blood. // Chem. N.Z. – 1989. – Vol. 53. – P. 10–11.
259. Zhou J.F., Chen P. Studies on the oxidative stress in alcohol abusers in China // Biomed. Environ. Sci. –2001. –Vol. 14. – P. 180–188.
260. Halliwell B. Zingg J.–M., Azzi A. Non-antioxidant activities of vitamin E // Curr. Med. Chem. – 2004. – Vol. 11. – P. 1113–1133.