

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ШОКА И СПОСОБАХ ЕГО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

РЕМИЗОВА М. И.

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Росмедтехнологии»,
Санкт-Петербург

Ремизова М. И. Современные представления о механизме развития реперфузионного синдрома при инфузионной терапии шока и способах его предупреждения // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 1. С. 33–42. ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Росмедтехнологии», Санкт-Петербург, 191024, ул. 2-ая Советская, 16.

Обзор литературы, в котором рассматривается вопрос о развитии реперфузионных повреждений, происходящих при инфузионной терапии шока. На основании данных литературы и исследований, выполненных сотрудниками лаборатории экспериментальной патологии Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, показано, что в постишемическом периоде, несмотря на восстановление кровообращения, в ранее ишемизированных тканях (печени, легких, кишечнике) возникает состояние «относительной гипероксии», создаются условия для активации процессов перекисного окисления липидов и повреждения клеточных структур. Представлен механизм развития реперфузионных повреждений, на основании которого обоснована необходимость применения при инфузионной терапии шока антигипоксантов, антиоксидантов, ингибиторов синтеза оксида азота, средств, предупреждающих образование супероксида.

Ключевые слова: геморрагический шок, ишемия, реперфузия, инфузионная терапия, антигипоксанты, антиоксиданты, ингибиторы ксантинооксидазы, ингибиторы синтеза оксида азота.

Remizova M. I. Current views about reperfusion injury mechanism in infusion therapy of shock and methods its prevention // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 1. P. 33–42. Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, St. Petersburg, 191024.

A review of the literature concerning the mechanism of the reperfusion injury in the infusion therapy of the haemorrhagic shock. On the bases of literature data and own investigations were shown that after restoration of circulation develops oxygen paradox, activates peroxidation, damages of cells membranes. The biochemical mechanism of the reperfusion injure was described. Antihypoxants, antioxidants, inhibitors of xanthineoxidase-catalyzed production of superoxide radical, inhibitors of nitric oxide synthesis are effective for treatment of the reperfusion injury in the infusion therapy of the haemorrhagic shock.

Key words: haemorrhagic shock, infusion therapy, ischemia, reperfusion, antihypoxants, antioxidants, inhibitors of xanthine oxidase, inhibitors of nitric oxide.

Медицинская энциклопедия определяет перфузию как «метод питания биологических тканей или подведения биологически активных веществ путем пропускания физиологических растворов, крови, кровезамещающих растворов через кровеносные сосуды какого-либо органа, части тела или всего организма» [12]. Под реперфузией понимают процесс восстановления кровообращения в ишемизированном органе, ткани. Таким образом, реперфузии предшествует ишемия, которая характеризуется нарушением трех основных функций локального кровообращения, а именно: 1) доставки в ткани кислорода, 2) доставки субстратов окисления и 3) удаления из тканей продуктов метаболизма. В результате этого развивается тяжелый симптомокомплекс, приводящий к повреждению структуры и нарушению функции органа, крайней стадией которого является гибель органа.

В настоящее время термин «реперфузия» употребляется, как правило, вместе с термином «ишемия» (ишемия/реперфузия). Но чаще говорят об

ишемическом реперфузионном повреждении или о реперфузионном повреждении, а в клинике – о реперфузионном синдроме.

Концепция реперфузионного повреждения была сформулирована еще в 1935 году, когда R. Jennant и C. Wiggers наблюдали желудочковую фибрилляцию, связанную с реперфузией ишемического миокарда собаки, известную сейчас как индуцированная реперфузией аритмия [33]. С. Barnard в своей книге «Одна жизнь» также описал индуцированную реперфузией фибрилляцию желудочков в восстановительном периоде после проведенной им первой пересадки сердца человека. В последующие годы это направление продолжало развиваться, особенно в связи с успехами в области кардиохирургии и трансплантологии. Впервые повреждения были названы реперфузионными D. Hearse с сотрудниками [37], которые продемонстрировали освобождение внутриклеточных ферментов в ишемическом реперфузированном сердце. Это было первое эксперимен-

тальное исследование, убедительно доказывающее, что реперфузия сопровождается повреждениями. В дальнейшем было выявлено, что не только сердце, но любая ткань или клетка может быть подвергнута реперфузионному повреждению. В нашей стране в 70-х гг. под руководством В. В. Кованова изучались процессы повреждения тканей, связанные с восстановлением кровотока в ишемизированных органах [8, 18]. Эти исследования были продолжены в последующие годы под руководством профессора М. В. Биленко и обобщены в монографии [2].

Сейчас известно, что реперфузионное повреждение является сложным феноменом, при котором клеточные изменения, развивающиеся при ишемии, становятся еще более тяжелыми после восстановления кровообращения. В раннем реперфузионном периоде в длительно ишемизированных органах наблюдается неполное восстановление органного кровотока, перераспределение крови между разными функциональными отделами и ее шунтирование, очаговые нарушения кровотока на уровне микроциркуляторного русла [10]. Таким образом, возникает так называемый реперфузионный парадокс, т.е. реперфузия должна быть выполнена, чтобы преодолеть ишемию, а в конечном итоге она приводит к дополнительному повреждению. Именно поэтому в настоящее время ишемия рассматривается как двухэтапный процесс, при котором повреждения, возникающие при острой ишемии, усугубляются, а часто и приобретают необратимый характер при восстановлении кровообращения в органе [2].

Однако реперфузионный синдром может развиваться не только в изолированном органе при его реперфузии, но и в тканях целостного организма при восстановлении кровообращения после ишемии. Таким образом, реперфузионный синдром включает осложнения как местного, так и общего характера. Местные осложнения – отек частей тела, «compartment-синдром» и инфаркт скелетных мышц – рабдомиолиз. Наиболее частые осложнения общего характера – ацидоз, гиперкалиемия, гепатолиенальные и легочные повреждения, повреждения кишечника, т.е. множественная органная дисфункция [34, 72].

Известно, что при проведении инфузионной терапии кровопотери, травматического, ожогового шока улучшается центральная и регионарная гемодинамика, восстанавливается тканевая перфузия. Однако мозг и другие жизненно важные органы, вследствие централизации кровообращения, оказываются в состоянии нерегулируемой гиперперфузии [4], что приводит к избыточному поступлению кислорода к тканям этих органов. Содержание кислорода значительно превышает потребность и антиоксидантные возможности органов (возникает состояние «относительной гипероксии»), что создает условия для активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в постишемическом периоде [55].

Результаты наших экспериментов [7] показали (табл. 1), что в печени собак, которым после тяжелой кровопотери вводили солевой раствор (изотонический раствор натрия хлорида в объеме, превышающем в 2 раза объем кровопотери), содержание диеновых конъюгат (ДК) достоверно увеличивалось (III серия) по сравнению с опытами II серии, а в почках и в сердечной мышце отмечалась тенденция к увеличению. Иными словами, процессы перекисидации, несмотря на проведение инфузионной терапии, продолжали нарастать.

Таким образом, в ряде ранее ишемизированных тканей возникает состояние «относительной гипероксии» [10]. Тем самым создаются условия для активации процессов ПОЛ и повреждения структуры клеток.

Alam H. et al. доказывают, что после проведения инфузионной терапии шока в результате восстановления кровотока в ранее ишемизированных тканях развиваются такие же клеточные повреждения, как и в изолированном органе при ишемии – реперфузии [25, 54]. Эти повреждения носят оксидативный характер, хотя антиоксидантный резерв организма может даже увеличиваться [46].

Каков биохимический механизм реперфузионных повреждений? Ишемия, предшествующая реперфузии, стимулирует продукцию гипоксантина (рис. 1), а также активность фермента ксантиноксидазы. Во время реперфузии, когда в ткани начинает поступать кислород, рост его концентрации усили-

Таблица 1

Содержание диеновых конъюгат (усл.ед./мг белка 10^{-7}) в тканях собак при геморрагическом шоке и введении изотонического раствора натрия хлорида

Серия опытов	Ткани		
	сердце	печень	почки
I. Здоровые животные (n=6)	1,53±0,21	3,09±0,12	4,56±0,23
II. Геморрагический шок (n=4)	1,55±0,12	5,26±0,18*	7,02±0,29*
III. Геморрагический шок и инфузия изотонического раствора натрия хлорида (n=4)	1,96±0,20	6,12±0,19**	7,91±0,31*

Примечание. Достоверность различий по сравнению с нормой обозначена знаком *, между данными II и III серий опытов – +.

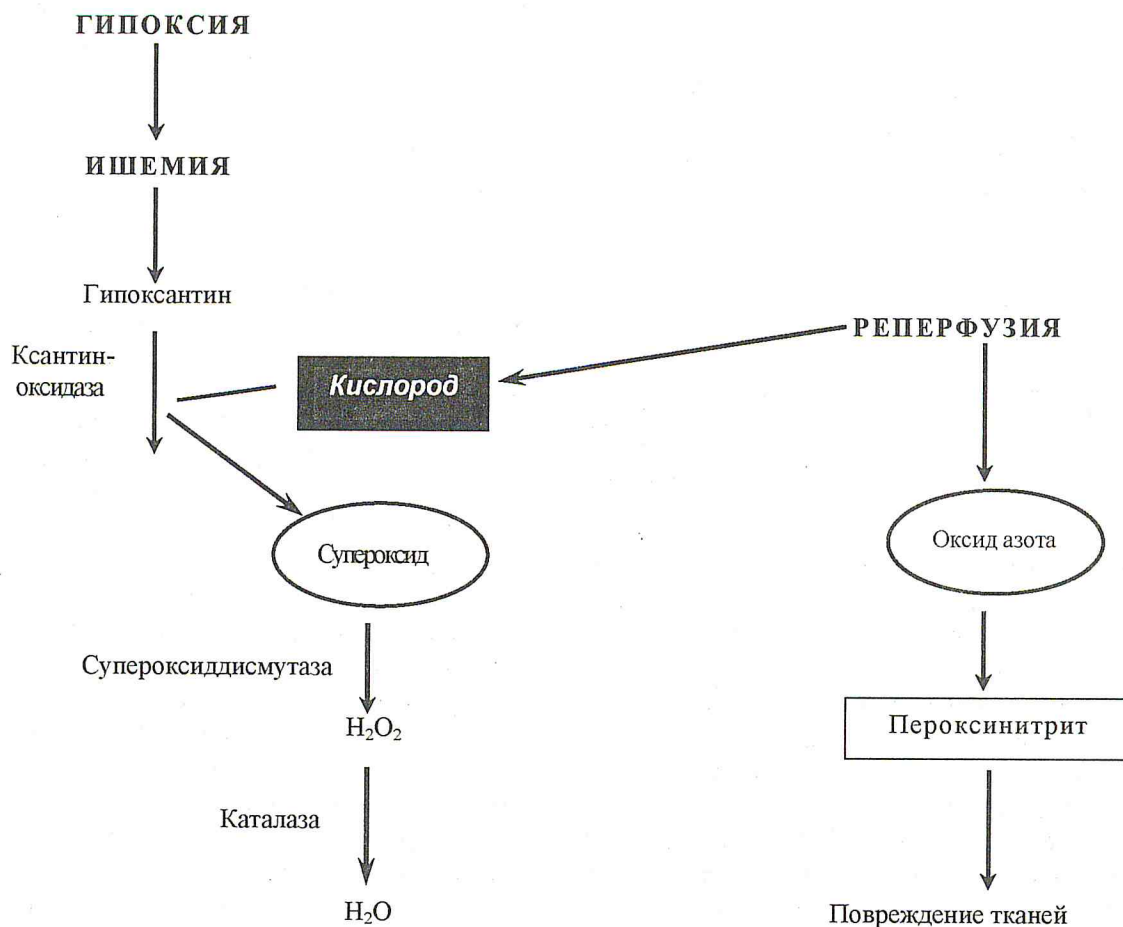


Рис. 1. Механизм развития ишемического реперфузионного повреждения

вает образование супероксида [80], ксантинооксидаза обращает гипоксантин в супероксид. (В нормально функционирующем организме супероксид под влиянием супероксиддисмутазы (СОД) превращается в перекись водорода, а затем, благодаря каталазе, – в воду.) При реперфузии ишемизированных органов и тканей образуется также оксид азота (NO) – регулятор сосудистого тонуса. Супероксид и NO могут взаимодействовать друг с другом, в результате чего образуется пероксинитрит [26]. Скорость формирования пероксинитрита зависит от соотношения концентрации NO и супероксида. В условиях реперфузии происходит конкуренция между NO и СОД за супероксид (рис. 2). Однако скорость реакции NO с супероксидом в 3,5 раза выше, чем скорость реакции супероксида с СОД (рис. 2). Необходимо также учитывать, что при ишемии активность СОД, как правило, снижена. Вследствие этих причин конкурентную борьбу за супероксид выигрывает NO, в результате образуется пероксинитрит [11, 26, 31]. Реакция образования пероксинитрита играет критическую роль в реперфузионном повреждении [64, 73], поскольку это токсическое для организма соединение. Пероксинитрит способен прямо нитровать тирозиновые остатки в белках, окислять сульфгидрильные груп-

пы, повреждать ДНК, инициировать процессы перекисного окисления липидов. Распадаясь, он может продуцировать другие мощные оксиданты [32, 78].

Исходя из патогенеза развития реперфузионного синдрома, можно заключить, что борьба с реперфузионными повреждениями должна проводиться на различных этапах их развития (рис. 1). Она включает:

1. Предупреждение развития гипоксии.
2. Влияние на синтез оксида азота.
3. Предупреждение образования супероксида.
4. Антиоксидантную терапию.
5. Экстракорпоральную коррекцию детоксикации.
6. Вдыхание газовых смесей с низким содержанием кислорода.

1. *Предупреждение развития гипоксии.* Очевидно, что этот путь борьбы с реперфузионными повреждениями является наиболее предпочтительным. Поэтому инфузионную терапию шока, начиная с догоспитального этапа, необходимо проводить со средствами фармакологической защиты от реперфузионных повреждений, т.е. с антигипоксантами.

В Российском НИИ гематологии и трансфузиологии создан кровезаменитель антигипоксического

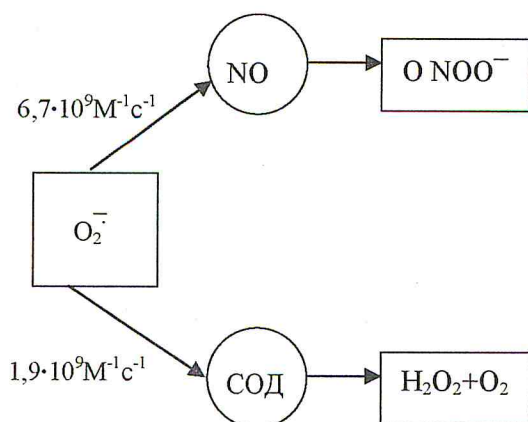


Рис. 2. Конкуренция NO и СОД за супероксидный радикал

действия – мафусол. Введение мафусола при инфузионной терапии тяжелой кровопотери в эксперименте позволило выявить его высокую эффективность. Включение естественного антигипоксанта фумарата натрия в состав эквивалированного по солям плазмы раствора способствует существенному улучшению кардиогемодинамики путем воздействия, по-видимому в первую очередь, на окислительный метаболизм в тканях при шоке [22]. Как показали эксперименты, при геморрагическом шоке после инфузии мафусола окислительный метаболизм митохондрий кардиомиоцитов, действительно, восстанавливался практически до уровня нормы, т.е. улучшались процессы тканевого дыхания [7]. Важно отметить, что вследствие этого происходила и стабилизация мембран лизосом клеток миокарда. О состоянии лизосомальных мембран судили по коэффициенту «хрупкости лизосом» (отношение свободной активности маркерного фермента лизосом – кислой фосфатазы – к общей активности фермента). У здоровых животных он составлял 59,5%, к концу кровопотери увеличивался до 77,2%. В раннем реперфузионном периоде (через 2 ч после окончания введения кровезаменителя) коэффициент хрупкости лизосом в контроле (инфузия изотонического раствора натрия хлорида) равнялся 89%, а при инфузии фумарат-содержащего раствора снижался до уровня нормы – 57,6%. Таким образом, применение антигипоксанта способствовало восстановлению и энергетического метаболизма миокарда, и лизосомальных мембран кардиомиоцитов. Вследствие этого, как показали эксперименты, значительно улучшались показатели сердечного выброса, ударного объема сердца.

2. Влияние на синтез оксида азота. Эндогенный NO играет важную роль в сосудистом гомеостазе, включающем регуляцию сосудистого тонуса и сохранение фильтрационной функции микрососудов [30, 42, 52]. Роль NO в развитии реперфузионных повреждений оценивается неоднозначно [56]. С одной

стороны, нарушение продукции базального уровня NO в условиях ишемии/реперфузии вызывает эндотелиальную дисфункцию, что подтверждается данными ряда исследований, демонстрирующих защитное действие эндогенного NO при ишемии/реперфузии сердца собак, кроликов, морских свинок [57,66,76], печени крыс [30], слизистой желудка [42] и тонкого кишечника кошек [48]. Однако в ряде других работ показано, что торможение биосинтеза эндогенного NO оказалось благоприятным при ишемии/реперфузии сердца мышей [36,44,45], проксимальных канальцев почек крыс [77], скелетных мышц кроликов [63], мозга кошек [61]. Неоднозначные эффекты, наблюдаемые при реперфузии ишемизированных органов, могут объясняться реакцией NO с индуцированным ишемией-реперфузией образованием супероксида, что ведет к формированию пероксинитрита, о чем говорилось выше. Синтез NO является кислородзависимым процессом. Поэтому образование как NO, так и супероксида зависит от содержания кислорода в ишемизированной ткани, которую затем подвергли реперфузии. Показано, что в условиях нормоксической ишемии в перфузированной легочной ткани NO не играет существенной роли в развитии реперфузионных повреждений. Но при ишемической реперфузии восстановление синтеза эндогенного NO вносит существенный вклад в нарушения сосудистой проницаемости [67].

В настоящее время не вызывает сомнений факт усиления генерации NO при геморрагическом шоке и в восстановительном периоде, при реперфузии [35, 41, 49, 59, 69]. В экспериментах на животных показано, что вследствие избыточной продукции NO при геморрагическом шоке и в реперфузионном периоде происходит поражение сердца, легких, желудка, печени, кишечника и нарушение функции этих органов [38, 39, 41, 69, 73]. Большинство исследователей полагают, что избыточная продукция NO при ишемии/реперфузии связана с экспрессией индуцибельной изоформы синтазы NO (iNOS) и в связи с этим предлагают использовать селективные ингибиторы активности iNOS [38, 69, 71, 73, 79] с целью ограничения синтеза NO и уменьшения или предотвращения цитотоксического действия пероксинитрита.

Однако вопрос о целесообразности и эффективности применения ингибиторов iNOS при инфузионной терапии геморрагического шока довольно сложен. Известно, что степень ишемии в тканях после кровопотери неодинакова вследствие перераспределения кровотока или так называемой централизации кровообращения. При этом в жизненно важных органах нарушения кровообращения менее выражены, чем в периферических тканях (например, в коже, кишечнике). Это означает, что в легочной ткани, головном мозге, сердечной мышце сохраняется

некоторое количество кислорода и поэтому последующая реоксигенация может не приводить к тяжелым последствиям, чего нельзя сказать о кишечнике, коже, мышцах. Кроме того, необходимо принимать во внимание и состояние антиоксидантной системы различных тканей при ишемии/реперфузии, от активности которой (особенно активности СОД) зависит образование свободных радикалов.

Существует и другое мнение, а именно, что пероксинитрит в низких концентрациях может оказывать защитное действие, в частности уменьшать сердечную аритмию, вызванную ишемией/реперфузией [27]. Таких же взглядов придерживается и А. М. Lefter, считающий, что те концентрации пероксинитрита, которые вызывают цитотоксическое действие *in vitro*, вряд ли образуются *in vivo* [51].

Следует учесть также и тот факт, что образование NO при геморрагическом шоке может, по крайней мере, частично происходить независимым от NO-синтаз путем [52, 53].

Таким образом, роль ингибиторов iNOS в уменьшении реперфузионных повреждений нельзя считать окончательно выясненной. Дальнейшие исследования в этой области будут способствовать решению вопроса о необходимости их применения в восстановительном периоде геморрагического шока.

3. Предупреждение образования супероксида. Реакции, катализируемые ксантиноксидазой, являются центральными в механизме окислительных повреждений (рис. 1) [62]. Поэтому одним из способов профилактики реперфузионных повреждений может быть предупреждение образования супероксида путем воздействия на ксантиноксидазу ее ингибиторами [29, 50, 75]. Селективным блокатором фермента является аллопуринол, введение которого за 24 ч до моделирования острого инфаркта миокарда снижало размер инфарктной зоны до 18% вместо 58% в контроле [2, 74]. Защитный эффект аллопуринола был установлен при ишемии кишечника [28], печени, почек [2]. Исследуются новые ингибиторы ксантиноксидазы – оксипуринол [70]; препарат В 103U (4-гидрокси-6- меркаптопиразолопиридин) – ингибитор ксантиноксидазы человека, который в 3 раза более активен, чем оксипуринол [71]. Рассматривается как представитель потенциально нового класса препаратов для предупреждения ишемии/реперфузии метиленовый синий, ингибирующий ксантиноксидазу [47, 65]. В экспериментах *in vitro* выявлен ингибирующий эффект пищевых флавоноидов [60].

4. Антиоксидантная терапия. Как было указано выше, при реперфузии в различных органах и тканях активируются процессы ПОЛ. Из этого следует, что для обеспечения выживаемости организма необходимо повысить уровень антиоксидантной защиты (АО). Наиболее распространенные ферменты АО-за-

щиты – СОД и каталаза, которые сейчас интересуют как экспериментаторов, так и клиницистов с целью применения их для лечения, в частности, различных видов шока и предупреждения реперфузионных повреждений.

Ведущая роль в патогенезе шока различной этиологии принадлежит изменениям функции системы кровообращения, особенно сердца. Среди причин нарушения функции сердца при шоке и смертельной кровопотере значительное место отводят инициации процессов свободнорадикального окисления, возникающей при гипоксии и усиливающейся при последующей реоксигенации [5]. Возможно, возникновение синдрома низкого сердечного выброса в восстановительном периоде после шока происходит вследствие активизации процессов ПОЛ в мембранах кардиомиоцитов, как указывают представленные выше результаты. Поэтому инфузионная терапия, сочетающаяся с предварительным введением антиоксидантных средств, способна обеспечить при шоке более стойкую коррекцию показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и других функций организма. Действительно, введение крысам препарата СОД (препарат разработан научно-производственной группой «Биоантиоксидант» Института биохимии Армении) перед началом лечения пролонгированной кровопотери коллоидным кровезаменителем обеспечивало более выраженное и стойкое улучшение системной гемодинамики, микроциркуляции, кислородного режима и кислотно-основного состояния организма по сравнению с инфузией только кровезаменителя [21]. Авторы полагают, что значительный рост минутного объема кровообращения (МОК) при введении СОД связан с уменьшением интенсивности процессов ПОЛ в мембранах кардиомиоцитов, что предотвращает реоксигенационную депрессию сократимости миокарда [15, 16, 17, 19]. В результате отмечается более стойкое восстановление функции сердечно-сосудистой системы, чем при инфузии одного кровезаменителя. Улучшение же микроциркуляции в стенке тонкого кишечника, по их мнению, могло происходить как вследствие восстановления системной гемодинамики, так и, вероятно, благодаря дезагрегирующему действию СОД на форменные элементы крови. В свете современных представлений, дезагрегирующее действие связано не с прямым действием СОД, а с тем, что благодаря ее введению, конкурентную борьбу между NO и СОД за супероксидный радикал выигрывает СОД (рис. 2), в результате чего не связанный с супероксидом радикал NO проявляет свою дезагрегирующую способность.

Природным препаратом антиоксидантного действия является также α -токоферол (витамин E). Показано, что при острой кровопотере уровень α -токоферола в сердечной мышце снижается в 1,5 раза

по сравнению с нормой [14], что объясняется интенсивным вымыванием его из миокарда под влиянием катехоламинов. Поэтому введение его совместно с синтетическим антигипоксантом дибунолом, снижающим содержание катехоламинов в крови, оказывается эффективным при острой кровопотере. Помимо ингибирования процессов ПОЛ, α -токоферол оказывает прямое мембраностабилизирующее действие, изменяя состав мембранных липидов, а также активирует энергетический обмен при ишемии [1].

Защита мембран от продуктов свободнорадикального окисления при шоке может происходить и при введении в организм фосфолипидов. В Российском НИИ гематологии и трансфузиологии создан препарат липосом с α -токоферолом (липоферол), основным компонентом которого являются фосфолипиды [24]. Известно, что фосфолипиды липосом могут встраиваться в пораженные участки липидных структур клеточных мембран; под влиянием фосфолипидов липосом происходит ослабление интенсивности процессов перекисидации [23].

Указанные свойства липоферола послужили основанием для применения его при инфузионной терапии ожогового шока в эксперименте [6]. Введение липоферола с изотоническим раствором натрия хлорида через 30 мин после термической травмы привело к существенной коррекции системной гемодинамики по сравнению с контролем (инфузия только изотонического раствора натрия хлорида). Уже через 1½ ч после начала инфузии МОК увеличивался с $56\pm 4\%$ до $67\pm 3\%$ (табл. 2). В последующие часы МОК несколько снижался, однако был значительно выше, чем в контрольной серии. Системный транспорт кислорода к окончанию наблюдения был выше, чем в контрольной серии. Потребление тканями кислорода при введении липоферола на протяжении всего периода наблюдения оставалось достоверно

более высоким, чем в контроле. Кислотно-основное состояние крови не отличалось от контроля, но не ухудшалось после прекращения инфузии липоферола, тогда как при переливании изотонического раствора натрия хлорида явления метаболического ацидоза нарастали. Ожоговая травма приводила к активации процессов ПОЛ, о чем свидетельствовало увеличение в крови конечных продуктов перекисидации – оснований Шиффа (ОШ). Вследствие инициации процессов свободнорадикального окисления нарушалась целостность клеточных мембран, в том числе лизосомальных, о чем можно было судить по увеличению в крови лизосомальной протеазы – катепсина Д (табл. 2).

В раннем реперфузионном периоде после введения изотонического раствора натрия хлорида продолжалось увеличение в крови ОШ, активности катепсина Д, из чего следовало, что процессы перекисидации нарастали, происходила деструкция клеточных мембран. Причиной роста активности лизосомального фермента могло быть также поступление его в сосудистое русло из ранее ишемизированных тканей после увеличения их перфузии.

После введения липоферола содержание ОШ в крови снижалось, в отличие от экспериментов I серии. Антиоксидантный эффект липоферола можно объяснить как действием входящего в его состав α -токоферола, так и прямым ингибированием ПОЛ за счет фосфатидилхолина липосом, обладающего антиоксидантными свойствами [20]. В результате введения липосом уменьшалась проницаемость клеточных мембран, в том числе и лизосомальных, о чем свидетельствовала более низкая, чем в I серии, активность катепсина Д в крови животных. Это могло происходить вследствие того, что α -токоферол является стабилизатором клеточных мембран и, кроме того,

Таблица 2

Изменения системной гемодинамики, кислотно-основного состояния организма, процессов ПОЛ, активности катепсина Д при лечении ожогового шока изотоническим раствором натрия хлорида (I серия, n=18) и изотоническим раствором натрия хлорида в сочетании с липоферолом (II серия, n=10)

Показатели	Серии	Исходное состояние	Время после ожога, ч		
			1/2	2	4
АД, мм рт.ст.	I	113±2	88±2 ⁺	87±2 ⁺	79±2 ⁺
	II	113±1	86±2 ⁺	96±2 ^{***}	93±2 ^{***}
МОК, % к исх.	I	100 (191±9 мл/кг · мин)	62±4 ⁺	50±5 ⁺	43±5 ⁺
	II	100 (192±8 мл/кг · мин)	56±4 ⁺	67±3 ^{***}	58±3 ^{***}
рН	I	7,329±0,015	7,270±0,024 ⁺	7,256±0,019 ⁺	7,197±0,017 ⁺
	II	7,301±0,028	7,249±0,023 ⁺	7,195±0,019 ⁺	7,199±0,026 ⁺
ОШ, усл.ед./мг липидов	I	13,5±0,6	17,9±0,4 ⁺	—	19,8±0,9 ⁺
	II	15,8±0,8	20,5±0,1 ⁺	—	17,1±0,6 ⁺
Активность катепсина Д, нМ тирозина · мин ⁻¹ · мл плазмы ⁻¹	I	0	3,82±0,21 ⁺	—	5,08±0,18 ^{***}
	II	0	2,88±0,24 ⁺	—	2,21±0,16 ^{***}

Примечание. Инфузию начинали через 30 мин после нанесения термической травмы; достоверность различий (p<0,05) с данными до ожога отмечена +, между данными I и II серии – знаком *.

фосфолипиды липосом способны встраиваться в поврежденные участки клеточных мембран [3, 13].

5. *Экстракорпоральная коррекция детоксикации.* Методы экстракорпоральной коррекции детоксикации (гемосорбция, плазмаферез) подробно описаны в многочисленных монографиях и статьях и широко используются клиницистами. Хотелось бы подчеркнуть лишь необходимость более широкого и раннего использования методов эфферентной терапии, обладающих выраженным детоксикационным и антигипоксическим воздействием, в борьбе с реперфузионными повреждениями.

6. *Вдыхание газовых смесей с низким содержанием кислорода.* Механизмы влияния различного содержания кислорода в крови в раннем постишемическом периоде на тяжесть реперфузионных повреждений в органах подробно описаны М. В. Биленко [2]. Выявлено, что ингаляция животным газовых смесей с различным содержанием кислорода, ведущая к возникновению умеренной гипоксемии или гипероксемии, оказывает выраженное влияние на функцию органа, изменяя структуру и функцию мембран, активность процессов ПОЛ. В результате этого меняется тяжесть реперфузионных повреждений в органах. Показано, что ингаляция животным обогащенной кислородом газовой смеси оказывает неблагоприятное действие на здоровые и кратковременно ишемизированные органы и усугубляет повреждения длительно ишемизированных органах по сравнению с дыханием воздухом. Ингаляция гипоксических газовых смесей при длительной ишемии оказывает защитное действие. Причем выявлено ингибирующее влияние вдыхания гипоксических газовых смесей на процессы ПОЛ, что, по-видимому, связано с предотвращением возникновения в органе «относительной гипероксии» и приведением в некоторое соответствие поступающего кислорода в поврежденный орган со способностью его к утилизации кислорода.

Метод ингаляции газовых смесей, обедненных кислородом, получил применение в онкологической практике для повышения эффективности радиационных методов лечения и уменьшения повреждений в окружающих опухоль тканях. Полученные рядом исследователей экспериментальные данные свидетельствуют о целесообразности разработки оптимальных режимов ингаляции газовых смесей с низким содержанием кислорода в клинике в ранние сроки после восстановления кровотока в длительно ишемизированных органах [2].

Наиболее сложным вопросом практической медицины является соотношение между количеством кислорода, поступающего в организм, и количеством кислорода, необходимого для потребления тканями после восстановления в них кровотока. Ответить на этот вопрос пока не представляется возможным. Од-

нако совершенно определенно можно считать, что избыток кислорода явно не благоприятен. Можно полагать, что применение уже известных фармакологических средств и разработка новых для воздействия на механизмы развития реперфузионного синдрома, несомненно, приведет к значительному прогрессу в его лечении.

Литература

1. Артамонов С.Д., Данилов М.А., Лубяко А.А., Онищенко Н.А. Действие витамина Е на энергобаланс миокарда в норме, при ишемии и реоксигенации // Фармакол. и токсикол. 1985. № 6. С. 28–32.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. 368 с.
3. Бородин Е.А., Арчаков А.И., Лопухин Ю.М. Теоретическое обоснование использования ненасыщенных фосфолипидов для восстановления структуры и функции поврежденных биологических мембран // Вестн. АМН СССР. 1985. № 3. С. 84–90.
4. Коваленко Н.Я., Мацневский Д.Д., Архипенко Ю.В. Органоспецифические особенности кровоснабжения печени, почек и мозга при острой кровопотере у крыс с различной устойчивостью к циркуляторной гипоксии // Патол. физиол. и эксп. тер. 2001. № 2. С. 20–22.
5. Кочетыгов Н.И., Гербут К.А., Горкун А.В. Кислородный режим организма и функция сердца при лечении массивной кровопотери кровезаменителями // Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии. СПб., 1995. С. 248–249.
6. Кочетыгов Н.И., Макеев А.Б., Ремизова М.И. и др. Изучение лечебной эффективности липосом при ожоговом шоке в эксперименте // Вестн. службы крови России. 1999. № 2. С. 45–49.
7. Кочетыгов Н.И., Селиванов Е.А., Ремизова М.И. и др. Функция сердца, метаболизм при геморрагическом шоке и его инфузионной терапии // 1-й Российский конгресс по патофизиологии. М., 1996. С. 229–300.
8. Левандовский И.В., Ляхович В.В., Оксман Т.М., Цырлов И.Б., Кованов В.В. К характеристике внутриклеточного действия ишемического токсина // Докл. АН СССР. 1974. Т. 291. № 4. С. 996–998.
9. Лукаш А.И., Горошинская И.А., Виноградов А.Ю. Хемилюминесцентный анализ и некоторые показатели азотистого катаболизма в плазме крови крыс при гипоксии с последующей гипероксией // Вопр. мед. химии. 1994. № 4. С. 28–30.
10. Льюис Д.Х. Постишемический статус // Вестн. АМН СССР. 1988. № 2. С. 10–16.
11. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. 1998. Т. 63. Вып. 7. С. 1007–1019.
12. Макарычев В.А., Загвоздкин В.А. Большая медицинская энциклопедия / Ред. Б.В. Петровский. М.: Советская энциклопедия, 1982. Т. 19. С. 121–122.

13. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. М.: Наука, 1986. 240 с.
14. Матвеев С.Б., Марченко В.В., Голиков П.П. Влияние дибунола на ПОЛ и уровень α -токоферола в сердце крыс при острой кровопотере // Патол. физиол. и эксп. тер. 1992. № 5–6. С. 28–29.
15. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 269 с.
16. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Архипенко Ю.В. и др. Предупреждение активации перекисного окисления липидов и повреждения антиоксидантных систем миокарда при стрессе и экспериментальном инфаркте // Кардиология. 1981. Т. XXI. № 12. С. 55–60.
17. Мильчаков В.И., Герасимов А.Н., Колосков Ю.Б. и др. Изменение реакции сердца на постгипоксическую реоксигенацию при введении супероксиддисмутазы и ее ингибитора // Докл. АН СССР. 1985. Т. 280. № 3. С. 766–768.
18. Оксман Т.М., Мурашева О.Б., Левандовский И.В. и др. К механизму нарушений периферического кровообращения в органах при острой ишемии // Вестн. Акад. мед. наук СССР. 1975. № 7. С. 20–27.
19. Петровский Б.В., Ефунди С.И., Демуров Е.А., Родионов В.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. М.: Наука, 1987. 326 с.
20. Сергеев С.Г., Гилев А.Ф., Устьянцева И.М., Голубчикова Н.А. Влияние подкожного введения липосом на функциональное состояние органов и систем экспериментальных животных // Вестн. АМН СССР. 1990. № 6. С. 32–36.
21. Сергиенко В.Ю., Кочетыгов Н.И., Агаджанов М.И., Симонян М.А. Применение супероксиддисмутазы при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте // Патол. физиол. и эксп. тер. 1992. № 1. С. 29–31.
22. Слепнева Л.В., Ремизова М.И., Кочетыгов Н.И. Состояние митохондрий и лизосомального аппарата печени кроликов при ожоговом шоке // Патол. физиол. и эксп. тер. 1985. № 2. С. 32–36.
23. Стефанов А.В., Пожаров В.П., Меняйленко Т.Д. и др. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии // Вестн. АМН СССР. 1990. № 6. С. 47–51.
24. Шанская А.И., Криворучко Б.И., Булушева Е.В. и др. Перспективы использования лекарственных препаратов в форме парентеральных эмульсий и липосом // Тезисы докладов Рос. конф. «Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии». СПб., 1995. С. 279–280.
25. Alam H., Kim D., Hamilton I. et al. Does resuscitation produce a reperfusion injury? // Am. Surg. 1998. Vol. 64. № 2. P. 132–136.
26. Alayash A.I., Cashion R.E. Hemoglobin and free radicals: implications for the development of a safe blood substitute // Mol. Med. Today. 1995. Vol. 1. № 3. P. 122–127.
27. Altug S., Demiryurek A.T., Cakici I., Kanzik I. The beneficial effects of peroxyntirite on ischaemia-reperfusion arrhythmias in rat isolated hearts // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 19. № 2–3. P. 157–162.
28. Canada A.T., Werkman R.F., Mansbach C.D. 2nd, Rosen J.M. Biochemical changes in the intestine associated with anoxia and reoxygenation: in vivo and in vitro studies // J. Free Radic. Biol. Med. 1986. № 2. P. 327–334.
29. Canas P.E. The role of xanthine oxidase and the effects of antioxidants in ischemia reperfusion cell injury // Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam. 1999. Vol. 49. № 1. P. 13–20.
30. Cottart C.H., Do L., Blans M.C. et al. Hepatoprotective effect of endogenous nitric oxide during ischemia-reperfusion in the rat // Hepatology. 1999. Vol. 29. P. 809–813.
31. Chang T.M.S. Artificial cells, blood substitutes and immobilization biotechnology // Intern. J. 1997. № 25. P. 1–24.
32. Chang T.M.S. Depletion of endothelial Nitric Oxide and peroxyntirite: a mechanism for the vasoreactivity of hemoglobin solution // Blood Substitutes: Principles, Methods, Products and Clinical Trials. Vol. 2 / Ed. T.M.S. Chang. Kargen Landes Systems, 1998. P. 184–196.
33. Das D.K. Introduction // Cellular, biochemical, and molecular aspects of reperfusion injury / Ed. D. K. Das. New York, 1994. P. XIII–XVI.
34. Defraigne J.O., Pincemail J. Local and systemic consequences of severe ischemia and reperfusion of the skeletal muscle. Physiopathology and prevention // Acta Chir. Belg. 1998. Vol. 98. № 8. P. 176–186.
35. Denizbasi A., Yegen C., Ozturk M., Yegen B. Role of nitric oxide in gastric injury induced by hemorrhagic shock in rats // Pharmacology. 2000. Vol. 61. № 2. P. 106–112.
36. Flögel U., Decking U.K., Gödecke A., Schrader J. Contribution of NO to ischemia-reperfusion injury in the saline-perfused heart: a study in endothelial NO synthase knockout mice // J. Mol. Cell. Cardiol. 1999. Vol. 31. P. 827–836.
37. Hearse D.J., Humphrey S.M., Chain E.B. The effect of reoxygenation on enzyme release from the anoxic isolated perfused rat heart // Biochem. Soc. Trans. 1973. Vol. 1. № 4. P. 871–873.
38. Hierholzer C., Harbrecht B.G., Billiar T.R., Twardy D.J. Hypoxia – inducible factor-1 activation and cyclo-oxygenase-2 induction are early reperfusion-independent inflammatory events in hemorrhagic shock // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2001. Vol. 121. № 4. P. 219–222.
39. Hierholzer C., Harbrecht B., Menezes J.M. et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock // J. Exp. Med. 1998. Vol. 187. № 6. P. 917–928.
40. Hierholzer C., Kalff J.C., Billiar T.R. et al. Induced nitric oxide promotes intestinal inflammation following

- hemorrhagic shock // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 286. P. 225-233.
41. *Hierholzer C., Menezes J.M., Ungeheuer A.* et al. A nitric oxide scavenger protects against pulmonary inflammation following hemorrhagic shock // *Shock*. 2002. Vol. 17. № 2. P. 98-103.
 42. *Iwata F., Joh T., Yokoyama Y., Itoh M.* Role of endogenous nitric oxide in ischemia-reperfusion injury of rat gastric mucosa // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998. Vol. 13. P. 997-1001.
 43. *Johnston B.J., Gaboury P., Suematsu M., Kubes P.* Nitric oxide inhibits microvascular protein leakage induced by leucocyte adhesion-independent and adhesion-dependent inflammatory mediators // *Microcirculation*. 1999. № 6. P. 153-162.
 44. *Jones S.P., Greer J.J.M., Kakkar A.K.* et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 286. H276-H282.
 45. *Kanno S., Lee P.C., Zhang Y.* et al. Attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury by superinduction of inducible nitric oxide synthase // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 2742-2748.
 46. *Kapoor R., Kalra J., Prasad K.* Cardiac depression and cellular injury in hemorrhagic shock and reinfusion: role of free radicals // *Mol. Cell. Biochem.* 1997. Vol. 176. № 11. P. 291-301.
 47. *Kelner M.J., Bagnell R., Hale B., Alexander N.M.* Potential of methylene blue to block oxygen radical generation in reperfusion injury // *Basic Life Sci.* 1988. Vol. 49. P. 895-898.
 48. *Kubes P., Granger D.N.* Nitric oxide modulates microvascular permeability // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. H611-H616.
 49. *Laroux F.S., Pavlick K.P., Hines I.N.* et al. Role nitric oxide in inflammation // *Acta Physiol. Scand.* 2001. Vol. 173. № 1. P. 113-118.
 50. *Lee C.I., Liu X., Zweier J.L.* Regulation of xanthine oxidase by nitric oxide and peroxynitrite // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. № 13. P. 9369-9376.
 51. *Lefer A.M.* Peroxynitrite as a cytoprotective agent in myocardial ischemia/reperfusion injury // *Pathophysiology. The official Journ. Intern. Soc. Pathophysiol. III Intern. Congress of Pathophys.* 1998. Vol. 5. P. 38.
 52. *Lhuiller F., Parmantier P., Goudable J.* et al. Hepatic ischemia is associated with an increase in liver parenchyma nitric oxide that is in part enzyme-independent // *Anesthesiology*. 2003. Vol. 98. P. 373-378.
 53. *Lhuiller F., Robert M.-O., Crova P.* et al. Nitric oxide and liver microcirculation during autoregulation and haemorrhagic shock in rabbit model // *Br. J. Anaesth.* 2006. April 13. P. 1-10.
 54. *Lindsay T.F., Luo X.P., Lehotay D.C.* et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm, a "two-hit" ischemia / reperfusion injury: evidence from an analysis of oxidative products // *J. Vasc. Surg.* 1999. Vol. 30. № 2. P. 219-228.
 55. *Makarewicz-Plonska M., Skrzydlewska E., Farbiszewski R.* Role of reperfusion with polyelectrolyte solution and BN 52021 in hemorrhagic shock-induced changes in rat lungs // *Pol. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 51. № 2. P. 137-142.
 56. *Masini E., Bani D., Sardi I., Baronti R.* et al. Dual role of nitric oxide in myocardial ischemia-reperfusion // *Inflam. Res.* 2000. Vol. 49 (Suppl 1). S. 78-79.
 57. *Masini E., Salvemini D., Ndisang J.F.* et al. Cardioprotective activity of endogenous and exogenous nitric oxide on ischemia reperfusion injury in isolated guinea pig hearts // *Inflam. Res.* 1999. Vol. 48. P. 561-568.
 58. *Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 1991. Vol. 43. P. 109-142.
 59. *Menezes J.M., Hierholzer C., Watkins S.C.* et al. The modulation of hepatic injury and heat shock expression by inhibition of inducible nitric oxide synthase after hemorrhagic shock // *Shock*. 2002. Vol. 17. № 1. P. 13-18.
 60. *Nagao A., Seki M., Kobayashi H.* Inhibition of xanthine oxidase by flavonoids // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1999. Vol. 63. № 10. P. 1787-1790.
 61. *Nishikawa T., Kirsch J.R., Koehler R.C.* et al. Nitric oxide synthase inhibition reduces caudate injury following transient focal ischemia in cats // *Stroke*. 1994. Vol. 25. P. 877-885.
 62. *Nishino T., Nakanishi S., Okamoto K.* et al. Conversion of xanthine dehydrogenase into oxidase and its role in reperfusion injury // *Biochem. Soc. Trans.* 1997. Vol. 25. № 3. P. 783-786.
 63. *Phan L.H., Hickey M.J., Niazi Z.B., Stewart A.G.* Nitric oxide synthase inhibitor, nitro-iminoethyl-L-ornithine, reduces ischemia-reperfusion injury in rabbit skeletal muscle // *Microsurgery*. 1994. Vol. 15. P. 703-707.
 64. *Rivera Chavez F.A., Toledo-Pereyra L.H., Dean R.E.* et al. Exogenous and endogenous nitric oxide but not iNOS inhibition improves function and survival of ischemically injured livers // *J. Invest. Surg.* 2001. Vol. 14. № 5. P. 267-273.
 65. *Salaris S.C., Babbs C.F., Voorhees W.D.* 3rd. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. A potential new drug for the attenuation of ischemia // *Reperfusion injury*. 1991. Vol. 42. № 3. P. 499-506.
 66. *Sato H., Zhao Z.Q., Jordan J.E.* et al. Basal nitric oxide expresses endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997. Vol. 113. P. 399-409.
 67. *Schütte H., Mayer K., Burger H.* et al. Endogenous nitric oxide synthesis and vascular leakage in ischemic-reperfused rabbit lungs // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. P. 412-418.
 68. *Skimming J.W., Nasiroglu O., Huang C.-J.* et al. Dexamethasone suppresses iNOS yet induced GTPCH and CAT-2 mRNA expression in rat lungs // *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2003. Vol. 285. L. 484-491.

69. *Smail N., Catania R.A., Wang P.* et al. Gut and liver: the organs responsible for increased nitric oxide production after trauma-hemorrhage and resuscitation // *Arch. Surg.* 1998. Vol. 133. № 4. P. 399–405.
70. *Spector T.* Oxypurinol as an inhibitor of xanthine oxidase-catalyzed production of superoxide radical // *Biochem. Pharmacol.* 1998. Vol. 37. № 2. P. 349–352.
71. *Spector T., Hall W.W., Porter D.J.* et al. Inhibition of xanthine oxidase by 4-hydroxy-6-mercapto-pyrazolo[3,4-d] pyridine // *Biochem. Pharmacol.* 1989. Vol. 38. № 23. P. 4315–4320.
72. *Sun Z., Wang X., Deng X.* et al. The influence of intestinal ischemia and reperfusion on bidirectional intestinal barrier permeability cell membrane integrity, proteinase inhibitors, and cell death in rats // *Shock.* 1998. № 10. P. 203–212.
73. *Tsukada K., Hasegawa T., Tsutsumi S.* et al. Effect of uric acid on liver injury during hemorrhagic shock // *Surgery.* 2000. Vol. 127. № 4. P. 439–446.
74. *Xia M., Ilich P., Dempski R., Hille R.* Recent mechanistic studies of xanthine oxidase // *Biochem. Soc. Trans.* 1997. Vol. 25. № 3. P. 768–773.
75. *Xia Y., Khatchikian J., Zweier J.L.* Adenosine deaminase inhibition prevents free radical-mediated injury in the postischemic heart // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. № 17. P. 10096–10102.
76. *Williams M.W., Taft C.S., Ramnauth S.* et al. Endogenous nitric oxide (NO) protects against ischemia-reperfusion injury in the rabbit // *Cardiovasc. Res.* 1995. Vol. 30. P. 79–86.
77. *Yu L., Gengaro P.E., Niederberger M.* et al. Nitric oxide: a mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. P. 1691–1695.
78. *Zhao K.S., Liu J., Yang G.Y.* et al. Peroxynitrite leads to arteriolar smooth muscle cell membrane hyperpolarization and low vasoreactivity in severe shock // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2000. Vol. 23. № 2–4. P. 259–267.
79. *Zingarelli B., Hake P.W., Yang Z.* et al. Absence of inducible nitric oxide synthase modulates early reperfusion-induced NF- κ B and AP-1 activation and enhances myocardial damage // *FASEB.* 2002. Vol. 16. P. 327–342.
80. *Zingarelli B., Scott G.S., Hake P.* et al. Effects of nicaraven on nitric oxide-related pathways and in shock and inflammation // *Shock.* 2000. Vol. 13. № 2. P. 126–134.

Представлена членом-корреспондентом РАМН Е. А. Селивановым