

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОВЕДЕННЯ АДЕКВАТНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ В КЛІНІЦІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ КРИТИЧНИХ СТАНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*В.М.Мельник, О.О.Бугай,
Б.А.Пліш, І.В.Затовський*

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»
Київ, Україна

Наведений огляд літератури, присвячений універсальності метаболічних змін в організмі людини у відповідь на пошкоджуючі фактори та методам їх вивчення. Наведено дані про ефективність стратегії антиоксидантного захисту у хворих у критичних станах.

Ключові слова: ендогенна антиоксидантна система, кисень, індекс ендогенної інтоксикації, антиоксиданти, інтенсивна терапія.

Вступ

Проведений нами системний аналіз сучасних літературних джерел та власного набутого досвіду засвідчив, що універсалізм основних ланок патогенезу більшості патологічних станів або захворювань при всій їх поліетіологічності та багатогранності функціональних змін дозволяє застосовувати навіть в дечому схожу тактику лікування (Бабак О.Я., 1998; Подимова С.Д., 1999; Чекман І.С., 2001; Харченко Н.В., 2003-2004). З медико-біологічної точки зору, більшість патоморфологічних та функціональних розладів людини об'єднує дещо спільне — синдром ліпопероксидації, або перекисного окислення ліпідів (далі — ПОЛ). Процес метаболічних зсувів в організмі виникає внаслідок впливу негативних чинників екзогенного та ендогенного походження, що призводить до порушень гомеостазу, клітинних потенціалів, активації ПОЛ та ВР-реакцій, що призводить до пошкодження клітинних мембран, ДНК, мітохондріопатій,

розвитку цитолізу, підвищення рівня низки маркерів та ферментів тощо. Унаслідок розвитку каскаду вищевказаних порушень виникає зменшення функціональних резервів організму та виникнення значних зрушень його компенсаторних можливостей (Бабак О.Я., 1998; Меєрсон Ф.З., 1984; Соколовський В.В., 1988; Лук'янова Л.Д., 1989; Тимочко М.Ф. та співавт., 1996; Зборовська І.А., Банніковва М.В., 1995; Braganza J.M. et al., 1995; Calzada C. Et al., 1997, Воєков, 2001).

Сьогодні вже достеменно відомо, що спосіб включення більшості регулюючих антиоксидантних систем достатньо універсальний, а адаптогенна відповідь організму формується відповідними механізмами стреслітуючих систем на всіх рівнях організації, серед яких чи не головну роль відіграє потужність ендогенної антиоксидантної системи (АОС). Така система носить переважно енергоінформаційний характер, сигналізуючи організму про небезпеку, напруженість, і, незалежно від природи діючого агента, включає стереотипну реакцію — відповідь організму — мобілізацію стрес-реалізуючих систем: гіпоталамо-гіпофізарної, кортикоадrenalової, симпатoadrenalової та ін. У свою чергу метаболічна система активації ПОЛ і реактивної мобілізації антиоксидантного потенціалу (АОП) представлена наступними складовими:

I. Кисень як основний ініціатор вільнорадикальних реакцій (ВР) і термінальний акцептор електронів в окисно-відновних процесах здатний до утворення активних кисневих метаболітів (АКМ) при одно-, дво- чи трьохелектронному відновленні (O_3 , OH , NO , N_2O_3) і до утворення молекули N_2O при чотирьохелектронному відновленні цитохромоксидазою дихального ланцюга мітохондрій (МХ).

II. Крім цих відновлених продуктів кисню, до АКМ відносять синглетний кисень (O_2), оксид азоту (NO), пероксиднітрид та ін., а також продукти ПОЛ — пероксидні (KO_2) і алкоксильні (KO) радикали. АКМ утворюються у рідинному середовищі організму в результаті спонтанної дисмутації між собою і часто за участю металів змінної валентності, а також під час функціонування багатьох ферментних систем (мітохондріального дихального ланцюга, мікросомального окислення, переходу оксигемоглобіну в метгемоглобін, ксантиноксидазної реакції, метаболізму катехоламінів, функціональної активності фагоцитарних та тромбоцитарних факторів крові тощо. Як правило, АКМ є нестабільними сполуками, але час їх життя в біологічних системах суттєво відрізняється (від 10-9с для OH , 7 с для KO_2 , 1-10 с для NO і аж до 24 год. для радикалу семіхінону, утвореного

при окисленні катехоламінів), а, відповідно, радіус дифузії кожного з них у живих системах і біологічні ефекти, утворені їх взаємодією з ліпопротейдними структурами клітин, суттєво відрізняються. Усі АМК є надзвичайно реакційно активними, але головним ініціатором перекисного окислення поліненасичених високомолекулярних жирних кислот (ПНВМЖК) біомембран є супероксиданіон. Цей радикал одноелектронного відновлення запускає ланцюг ВР, утворюючи первинні (дієнові, триспові, тетраєнові кон'югати гідропероксидів ліпідів) та вторинні (малоновий діальдегід) продукти ПОЛ. Усі ВР, маючи неспарений електрон на зовнішній орбіті й надзвичайно високу окисну активність, здатні ініціювати ланцюгові реакції окислення нуклеїнових кислот, білків та ліпідів [27].

Інтенсифікація ВР насамперед активізує неферментні (вітаміни С, Е, К, А, Р-каротиноїди, глутатіон відновлений, сірковмісні амінокислоти тощо) і відповідні ферменти системи, які, в свою чергу, можна розподілити ще на дві групи. До першої слід віднести фермент супероксиддисмутази, яка блокує супероксиданіон і каталазу, що розщеплюють перекис водню, а до другої відносяться ферменти окисно-відновних перетворень аскорбату і глутатіону. Глутатіонзалежна антиоксидантна система включає такі ферменти, як глутатіонпероксидазу і глутатіон-8-трансферазу, які відновлюють гідроперекиси ліпідів, а також глутатіонредуктазу, що підтримує рівень відновленого глутатіону в клітинах організму. Антиоксидантний вплив на процеси клітинного обміну надзвичайно важливий сьогодні як для профілактики, так і для усунення можливого розвитку ступеневого некрозу, оскільки макрофаги здатні продукувати токсичні медіатори запалення, цитокіни та ін., що призводить до розвитку гіпоксичних та гіпоксемічних порушень, появи ішемічних та некротичних уражень, ендогенної інтоксикації, тромбоземорагічного або сальж-синдрому, агрегації формених елементів крові в клітинні конгломерати, погіршення показників загального та електрокоагуляційного гомеостазу тощо. З іншого боку, здатність низки досліджуваних нами сполук стабілізувати клітинні структури, нормалізувати біопотенціали, міжклітинні контакти та взаємозв'язки, активізувати процеси біосинтезу дозволила виявити суттєвий позитивний ефект та запровадити нові підходи в комплексному лікуванні критичних станів.

Сьогодні для визначення рівня ендогенної інтоксикації та метаболічних порушень широко використовують низку інтегральних показників. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою

Кальф-Каліфа, що в нормі становить 0,5-1,5 у.о. відображає характер та стан запального процесу й ендогенної токсемії. Зростання показника ЛП до 3 у.о. може свідчити про обмежений характер запального процесу, а його збільшення до 4 у.о. та більше — на виражену ендогенну токсемію. Неспецифічним маркером ендогенної інтоксикації будь-якого походження є наявність у крові людини молекул середньої маси (МСМ). У крові здорової людини МСМ присутні в межах 0,25-0,28 у.о. Діагностичну цінність цей показник проявляє при перевищенні більш ніж 0,32 у.о., а при концентрації понад 0,4 у.о. свідчить про загрозливий стан. Індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ) — інтегральний показник, що відображає співвідношення концентрації первинних продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів) до рівня середньомолекулярних пептидів (МСМ). ІЕІ більш адекватно відображає рівень ендогенної інтоксикації та в нормі становить 1,2-1,3 у.о., а його перевищення 3,0 у.о. є поганим прогностичним показником, що може свідчити про низьку ефективність лікувальних заходів. Зниження індексу до 2,0 на фоні інтенсивної терапії та нижче свідчить про адекватність комплексу лікувальних заходів.

Кров — це не простий колоїдний розчин з його фізико-хімічними властивостями, а біологічна тканина, яка постійно реалізовує свої біоенергетичні резерви та структурні особливості для підтримання життєздатності. Кров являє собою складну водну колоїдну біологічну систему, котра містить складний набір білків, формених елементів та таке інше. Якщо процес осідання еритроцитів відображає біологічну реакцію крові при певних умовах впливу на кров, то визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) з достатньо високою інформативністю в часі може відображати особливості цієї реакції, яка показує не лише структурні зміни та особливості функціонування біологічної системи, але й особливості протікання в крові біофізичних, біохімічних та метаболічних процесів.

Динаміка осідання крові (ДОК) відображає динамічне спостереження за рухом границі між еритроцитами і чистою плазмою крові у вертикально розміщених капілярах, з високим часовим та просторовим розрішенням. На практиці дослідження ДОК здійснюється за допомогою методу ШОЕ-графії (Воєков, 2001). Визначення ШОЕ — широковживаний та загальновідомий діагностичний тест. Системне дослідження зображень на ШОЕ-грамах показало, що коливання показників ШОЕ («пульсація швидкості») зумовлені розмитістю границі між непрозорим стовпчиком еритроцитів і плазмою крові.

Звісно, що ШОЕ як діагностичний критерій окремо не може повною мірою відображати фізіологічний стан крові чи її біоенергетичні властивості, але саме він тонко реагує на зміну фізіологічного статусу організму: так, наприклад, прийом ліків чи харчових продуктів, тип патологічного процесу та таке інше (Бурчинський, 1962; Буравльова, 2001). Для пояснення механізму осідання еритроцитів зазвичай використовують закон Стокса, який описує осідання частинок у в'язкому середовищі. У той же час закон Стокса не повною мірою враховує низку суттєвих біоенергетичних та фізико-хімічних властивостей крові як системного біологічного об'єкта. Ще в 20-ті рр. минулого століття було помічено, що відразу після заповнення кров'ю вертикально встановленої камери еритроцити збирались у «монетні стовпчики» й утворювали трьохмірний «кров'яний остов», у петлях якого знаходиться плазма (Балаховський, 1928). До сих пір достеменно невідомий весь механізм асоціації еритроцитів у «монетні стовпчики», хоча «Фазова гіпотеза» здатна пояснити процес асоціації-дисоціації еритроцитів та здатність їх до утворення «монетних стовпчиків» регулярної структури або хаотичних агрегатів еритроцитів в окрему фазу в результаті критичних фазових переходів, але не шляхом їх «склеювання» один з одним гіпотетичними молекулярними клеями.

Параметри ШОЕ-грам у здорових людей мало змінюються протягом довгого часу, характеризуються довгим лаг-періодом до початку відриву еритроцитів від границі середовищ кров — повітря (до десятків хвилин), пізнім виходом максимуму ШОЕ та його невеликими відносними величинами (рис. 1.), а також низькими показниками динаміки зміни ШОЕ — інтенсивності пульсації (ІП). Кров у хворих відрізняється коротким лаг-періодом або навіть його відсутністю, раннім виходом на максимум швидкості, а також значними величинами ІП («миттєвих швидкостей»). Моніторинг за станом здоров'я з використанням ШОЕ-графії показав, що навіть у продромальному періоді захворювання відмічались достеменні зміни в параметрах ШОЕ-грам.

Аналіз ІН «миттєвих швидкостей» і ступінь розмитості границі тісно взаємопов'язані з фізіологічним станом крові. Таким чином, метод ШОЕ-графії треба впроваджувати в клінічну практику сучасний діагностичний критерій, який здатний відображати особливості фізико-хімічних процесів взаємодії елементів крові, тісно пов'язаних з фізіологічним станом крові.

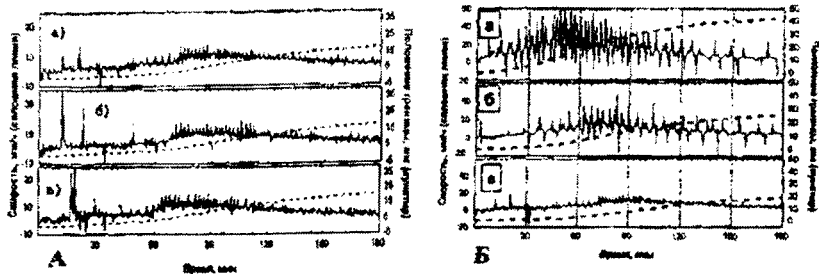


Рис. 1. ШОЕ-грами і седиментограми (Воєков, 2001): А — здоровий донор; Б — пацієнт з інсулінозалежним діабетом та ІХС (два інфаркти міокарда в анамнезі; а) 27.04.99; б) 24.09.99; в) 18.10.99.

Медико-біологічні аспекти сучасних антиоксидантів широко висвітлені в роботах J.M.Braganza (1995), С.Calzada (1997), E.Ginter (1982), G.N.Burton (1994), A.James (1995), B.Gassman (1998), Ф.З.Меєрсон (1984), В.В.Соколовський (1988), Л.Д.Лук'янова (1989), М.Ф.Тимочко та співавт. (1996-98); І.А.Зборовська, М.В.Баннікова (1995) та ін. Значну лікувальну та профілактичну дію автори обґрунтовують стосовно таких клітинних антиоксидантів, як коензиму Ко Q-10 (убіхінону), цитохрому С та Р-450, біоактивних форм амінокислот та дикарбонових кислот, похідних біологічно активних сполук природного та штучного походження. Так, сьогодні в медичній практиці переважає використання лікарських засобів з антиоксидантною активністю рослинного походження — понад 50%, у той час як на фосфоліпідні препарати припадає всього лише близько 15%, а на інші антиоксидантні засоби (похідні амінокислот, синтетичні, органопрепарати, цитокіни тощо), у т.ч. і біологічно активні (або дієтичні) добавки (БАДи), — лише 30% (Машковський М.Д., 1999; Довідник Відаля, 2000; Чекман І.С, 2001; Буєверов А.О., 2001; Харченко Н.В., Бородіна Т.В., 2002; Харченко Н.В., 2004).

Висока біологічна доступність та ефективність сучасних антиоксидантів прямої енергетичної дії, що з'явилися за останні десятиліття на фармацевтичному ринку України, таких як мексидол, реамберін, тіотриазолін, цитофлавін, картол, ноокарб, убінекс та деяких інших, здебільшого зумовлені регулюючим впливом біологічно активних компонентів цих засобів на окисно-відновні реакції в організмі (окисно-відновлювальний потенціал — ОВП, або red/ox потенціал), здатністю покращувати показники нуклеарної біоелект-

рокінетики, енергетичного та коагуляційного потенціалу крові, суттєво коригувати надмірну активацію вільнорадикальних механізмів, ПОЛ і блокувати їх негативний вплив. Завдяки високій біологічній доступності та безпечності для людського організму даний клас біологічно активних речовин здатний виступати активатором окисно-відновних процесів на мітохондріях, бути високоефективними скаверджерями (гасниками) активних кисневих та перекисних метаболітів і, з іншого боку, акцепторами відновлених еквівалентів та електронів у разі надмірної активації ВР процесів та ПОЛ. У залежності від рівня гомеостатичного та енергетичного статусу організму деякі сучасні антиоксиданти здатні швидко та ефективно впливати на оптимізацію процесів мікросомального окислення на мітохондріях, репродукції та клітинної проліферації, неспецифічної регуляції (корекції) імунного статусу, позитивно впливати на якісний та кількісний склад крові та її біохімічні показники, посилювати засвоєння та, зрештою, і дію інших біологічно активних речовин, стабілізувати біологічні мембрани та мембранні структури, підвищити сумарно антитоксичний потенціал печінки, серця, нирок, головного мозку тощо. Птивертають особливу увагу найбільш значущі елементи (прямої та непрямої) антиоксидантної дії деяких сучасних біологічно активних речовин, що надзвичайно важливі для організації універсального захисту організму, підвищення його енергетичного, а відповідно, і захисного потенціалу до несприятливих чинників середовища. Ефективне та своєчасне усунення проявів цитолітичного та тромбогеморагічного синдрому, що виникає у хворих, — надзвичайно важливий компонент комплексної патогенетичної терапії більшості захворювань. Зважаючи на вищезазначене, доцільність широкого застосування стратегії антиоксидантного захисту в клінічній практиці не викликає сумнівів та продиктована потребою активної корекції порушень окисно-відновних процесів та біоенергетичних потенціалів. (Виговський В.П., Олійник Т.С., Макеєва Е.О. та ін., 1993; Иванников С.В., Малоштан А.В., 1993; Мазур І.А., Сирбу І.Ф., Ярешко Н.О., 1995 та ін.).

Значний інтерес для сучасної практичної медицини має створення та використання сучасних антиоксидантів з високою антигіпоксичною здатністю (кантігіпоксанти). Відновлення та поліпшення клініко-лабораторних показників у хворих в критичному стані спостерігалось нами при застосуванні складно заміщених похідних амінокислот та дикарбонових кислот (мікст-солей типу БМ), як в експ-

периментах на тваринах (Ярешко Н.О., 1995; Фомочкин И.И., 1998; Хворостинка В.Н., 1998; Харченко Н.В., Бородин Т.В., 2001; Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Мельник І.І., Лазарчук Т.Б., 2002), так і в клініці інтенсивної терапії у хворих з тяжкою політравмою, тяжкими постгеморагічними кровотеч на фоні оперативного втручання тощо. У цих випадках спостерігалась стала тенденція до нормалізації відповідних біохімічних показників — сечовини, цукру крові, ЦІК, Т-лімфоцитів, знижувався індекс токсичності крові (Гусак И.В., 1992; Виговський В.П., Олійник Т.С., Макеєва Е.О. та ін., 1993; Мазур І.А., Сирбу І.Ф., Ярешко Н.О., 1995; Фомочкин И.И., 1998; Хворостинка В.Н., 1998). Відомо, що відновлення функції гепатоцитів на фоні антиоксидантної терапії та збалансованого харчування супроводжується позитивними змінами жирового обміну, при цьому нормалізується загальний рівень ліпідів, холестерину, бета-ліпопротеїдів, тригліцеридів (Виговський В.П., Олійник Т.С., Макеєва Е.О. та ін., 1993; Хворостинка В.Н., Хвисяк С.С., Посиєшвили Л.М. и др., 1993; Харченко Н.В., Бородин Т.В., 2001; Стародуб Є.М., Самогальська О.Є., Мельник І.І., Лазарчук Т.Б., 2002).

Завдяки низці універсальних механізмів дії та впливу на ключові базисні ланки патогенезу більшості захворювань та патологічних станів, що супроводжуються значними порушеннями кровообігу, гомеостазу, гіпоксією, інтоксикацією тощо у досліджуваного нами класу сполук метаболічної спрямованості дії достовірно виявлений широкий спектр фармакологічних ефектів (ноотропний, гепатопротекторний, кардіопротекторний, гіполіпідемічний, анксиолітичну, антистресову, антитоксичну, вазотропну та іншу активність), а з іншого боку — надзвичайно низькі показники токсичності (майже втричі нижчі, ніж у відомого на ринку СНГ антигіпоксанта прямої енергезуючої дії мексидолу: так, DL50 при внутрішньоочеревинному шляху введення у тварин (мишей) в експерименті складав від $1410 \pm 140,8$ до $1430 \pm 54,1$ мг/кг для мікст-солей типу БМ та 475 (365-617) мг/кг для мексидолу; DL50 при пероральному введенні склав від 4000 ± 170 мг/кг до 5600 ± 700 мг/кг для мікст-солей типу БМ і 2010 (1608-2513) мг/кг для мексидолу відповідно), відсутність випадків суттєвих побічних проявів під час застосування. Окрім того, досліджувані сполуки виявили високу здатність потенціювати дію низки біологічно активних речовин (вітамінів тощо), особливо тих, що реалізують свою дію як прямі агоністи мембранних рецепторів.

Порівняльна характеристика сучасних антиоксидантів на ринку України в залежності від фармакологічних ефектів

Антиоксиданти	Фармакологічні ефекти										
	антиоксидантний	антиоксидний	мембрано-стабілізуючий	репаративний	протизапальний	імунотропний	реологічний	ерогенний	кардіотропний	гепатотропний	ноотропний
Алеметіонін	+	+	-	+	+	-	+	-	+	++	+
Антраль	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+
Біметил	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+
Гспабене	+	+	++	++	+	+	+	-	+	+++	+
Глутаргін	++	+	+	+	+	-	+	+	+	++	+
Емоксипін	++	+	++	++	+	-	+	+	+	++	+
Еперіон	++	+	+	+	+	-	+	++	+	+	++
Ербісол	+	+	+	+	+	-	-	-	+	++	+
Есенціале	+	+	++	++	-	+	-	-	+	+++	+
Кавінтон (вінпоцетин)	++	+	++	+	+	-	++	+	+	+	+++
Каргол	+++	+++	++	+	++	+	+++	+++	++	++	++
Ко Q10 (убіхінон, убінон, убінекс)	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	++	+
Лецитин	+	+	++	++	+	+	+	-	+	++	+
Ліпін	++	+	++	++	+	+	+	-	+	++	+
Мексидол	+++	+++	++	++	++	+	++	++	+	++	++
Міддронат	++	+	++	+	+	-	++	+	++	+	+
Мемоплант (GINKO BILOBA)	++	-	++	++	+	++	+	+	++	++	+
Ноокарб	+++	+++	++	++	++	+	+++	++	++	+++	++
Пентоксифілін	+	++	+	-	+	-	++	-	+	+	+
Поліфітол	++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+
Реамбірін	++	++	+	+	+	+	+	++	+	++	++
Серміон	++	+	+	+	+	-	++	+	+	+	+++
Суфан	++	++	++	++	+	+	+	+	+	++	+
Тіотриазолін	++	++	++	++	++	+	++	+	+	++	+
Теком	++	+	++	+++	+	++	+	+	++	+	+
Токоферола-ацетат	++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+
Цитофлавін	++	+	++	++	+	++	+	+	++	++	++

Примітки: «+» — слабо виражений ефект; «++» — помірно виражений ефект; «+++» — виражений ефект.

Головні вимоги стосовно створення «ідеальних» антиоксидантів сьогодні сформульовані та полягають у наступному: екологічність та безпечність з позицій ендоекології людини; повна адсорбція; висока біологічна доступність та наявність ефекту «першого проникнення»; висока здатність блокувати та попереджувати утворення високоактивних факторів пошкодження (ВР, продукти ПОЛ тощо); здатність зменшувати надто виражений запальний процес: сприяння репаративним та регенеративним процесам, блокування фібронеогенезу; відновлення гомеостазу та енергетичного потенціалу організму; відсутність токсичності та ін. На сьогоднішній день жоден з існуючих та широко уживаних зареєстрованих фармакологічних препаратів на ринку України не відповідає в повній мірі цим вимогам, хоча останнім часом арсенал сучасних антиоксидантів суттєво розширився як за рахунок створення нових препаратів, так і за рахунок появи натуральних, синтетичних або напівсинтетичних біологічно активних сполук (Стец В.Р., 1988; Дроговоз С.М., Сербаш Т.Ф., 1991; Виговський В.П., Олійник Т.С., Макеєва Е.О. та ін., 1993; Деримедвідь Л.В., 1993; Дроговоз С.М., Погорилец Е.А., Сальникова С.И., 1993; Сальникова С.И., 1993; Бабаджанян Е.И., 1995; Нейко Є.М., Шевчук І.М., 1998; Оленицька О.С., 1996; Коломонець М.Ю., Хухлина О.С., 1998; Піняжко О.Р., Стец В.Р., 1998; Харченко Н.В., Бородіна Т.В., 1999; Бадинов А.В., 2002; Бобырев В.Н., Островская Г.Ю., 2004).

Як видно з табл. 1, саме група вищенаведених антиоксидантів прямої енергетичної дії вигідно вирізняється за своїм спектром дії.

Висновки

Таким чином, узагальнені дані сучасної наукової літератури та результати власних досліджень впевнено засвідчили, що даний напрям розробок має велике прикладне значення для створення нових класів засобів та сполук, що підвищують безпечність існування людини, покращують якість життя, показники працездатності, стійкості організму до фізичних та психоемоційних навантажень, за умов впливу несприятливих чинників навколишнього середовища або при функціонуванні організму людини в екстремальних умовах, для попередження розвитку та в лікуванні патологічних станів. Проведений нами системний аналіз підтвердив доцільність та обґрунтованість широкого впровадження стратегії антиоксидантного захисту в широку клінічну практику, що робить даний клас

сполук препаратом вибору та складовою комплексної метаболітно-дезінтоксикаційної терапії у хворих в критичному стані. Такі сучасні концептуальні підходи є зваженими, а крім того, сприятимуть формуванню повноцінної вищої адаптаційної реакції шляхом активації ендогенних фізіологічних резервів, що сьогодні вимагає значно більшої уваги з боку медичного загалу. Ефективність таких сучасних лікувально-профілактичних заходів визначається оптимізацією функціонування фізіологічних систем та процесів, а тому необхідно враховувати певні діагностичні критерії, які оперативно інформували б щодо змін біохімічного та енергетичного гомеостазу та повною мірою відображали стан органів та систем, їх функціональні резерви. Із цієї точки зору, надзвичайно важлива роль у клінічній практиці сьогодні повинна приділятися відповідному клініко-лабораторному дослідженню функціональних резервів організму та ступеня його порушення до проведення антиоксидантної терапії, під час та за її результатами, для того щоб вчасно коригувати лікувальну тактику. Незважаючи на відому безпечність, для широкого впровадження сучасних антиоксидантів сьогодні необхідне глибоке розуміння у практикуючих лікарів особливостей протікання в організмі процесів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, дуальності природи засобів антиоксидантної дії та залежності цих процесів від ендогенних функціональних резервів організму.

Література

1. Амагуни В.Г., Сафарьян М.Д. Определение соотношений между оксидантной й антиоксидантной системой при хроническом течении бронхиальной астмы // *Терапевт.* — 1984. — №8. — С. 81-85.
2. Барабой В.А., Сутковой ДА. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. — Киев, 1997. — Ч. I, 202 с.; Ч. II, 220 с.
3. Барабой В.А., Шестакова О.М., Ягчеико О.О. Биорегулятори-адаптогени. Можливості протипроменевого застосування // *Фармац. Журнал.* — 1998. — №3. — С. 30-35.
4. Борисюк М.В., Зинчук В.В., Корнейчик В.Н. Кислород и свободные радикалы. *Мат. междунар. симп. «Кислород и свободные радикалы».* — Гродно, 1996. — С. 4-7.
5. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М., Пальмина Н.П., Храпова Н.Г. (1975) Биоантиокислители в лучевом поражений и злокачественном росте. *Наука, Москва*, с. 1—211.
6. Бурлакова Е.Б., Сторожок Н.М., Храпова Н.Г. О взаимосвязи активности антиоксидантов и окисляемости субстратов в липидах природного происхождения // *Биофизика.* — 1988. — №33 (5). — С. 781-786.

7. Галанцев В.Н., Баранова Т.И., Залесова З.С., Коваленко Р.Н., Кузьмин Д.А., Январева М.Н. Включение механизмов адаптации к гипоксии у млекопитающих и человека во время ныряния. Мат. міжнар. конф. «Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія», 10-12 червня, Київ; 6-12 серпня, Тернополь, 1998. — С. 55-56.
8. Галенко-Ярошевський П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии метаболитных средств. — М.: Медицина, 2002. — 280 с.
9. Губский Ю.И., Горюшко А.Г., Вистунова И.Е. и др. Антирадикальные и антиокислительные свойства нестероидных противовоспалительных средств — производных пиридинкарбоновых кислот // Укр. біохім. Журнал. — 1999. — №71 (5). — С. 85-89.
10. Дмитриев Л.Ф. О роли липидов в ферментативных реакциях с переносом заряда // Молекулярная биология. — 1983. — №17 (5). — С. 1060-1067.
11. Зборовская И.А., Банникова Н.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестник РАМН. — 1995. №6. — С. 53.
12. Зинчук В.В., Борисюк М.В., Корнейчик В.М. Роль сродства гемоглобина к кислороду в активации перекисного окисления липидов при лихорадке // Бюлл. эсперим. биологии и медицины. — 1996. — №1. — С. 44-47.
13. Кондрашова М.М., Григоренко Е.В., Бабский А.М., Хазанов В.А. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий: Молекулярный механизм клеточного гомеостаза. — Новосибирск: Наука, 1987. — С. 40-66.
14. Коробов В.Н., Назарейко В.И., Стародуб Н.Ф. Взаимодействие кислородтранспортной и антиоксидантной систем в условиях воздействия на животный организм различных стрессорных факторов. Мат. междунар. научн. конф. Ч. 1. — Гродно, 1993. — С. 34.
15. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции / Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. — Москва: Наука, 1989. — С. 11-46.
16. Лукьянова Л.Д., Балмухайов Б.С., Уголев А.Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние. — Москва: Наука, 1982. — С. 1-301.
17. Мартинюк В.Б., Ковальчук С.Н., Тимочко М.Ф., Панасюк Е.Н. Индекс антиокислительной активности биологического материала // Лаб. Дело. — 1991. — №3. — С. 19-22.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. XXIII. — Харьков, 1998. — Ч. I, 543 с.; Ч. II, 590 с.
19. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 325 с.
20. Сафронова О.С., Серебровская Т.В., Гордий С.К. Система про- и антиоксидантного равновесия при адаптации к периодической гипоксии в

норме и у больных бронхитальной астмой // Эксперим. та клін. фізіологія і біохімія. — 1999. — №4(8). — С. 61-65.

21. Слишков В.В., Сальникова С.І. Порівняльний аналіз ефективності антрадію та тіотриазоліну за умов експеримент // Ліки. — 1994. — №3-4. — С. 35-38.
22. Смирнов А.В., Криворучко Б.И., Зарубина И.В. Фармакологические аспекты антиоксидантной защиты клетки при дефиците кислорода. *Мат. междунар. симп. «Кислород и свободные радикалы».* — Гродно, 1996. — С. 66-67.
23. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие // *Вопр. мед. Химии.* — 1988. — №6. — С. 2-11.
24. Тимочко М.Ф., Алексеви́ч А.І., Кобилінська Л.І. Роль антигіпоксантив у підтриманні кисневого гомеостазу за екстремальних умов // *Acta Medica Leopoldensia.* — 1996. — №2 (3-4). — Р. 69-73.
25. Тимочко М.Ф., Алексеви́ч Я.І., Бобков Ю.Г., Ковальчук С.М. Фармакологічна модифікація життєздатності тварин в умовах гіпоксії // *Лік. Вісник.* — 1991. — №38 (1). — С. 34-36.
26. Тимочко М.Ф., Єлісеєва О.П., Кобилінська Л.І., Тимочко І.Ф. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. — Львів: Місіонер, 1998. — 142 с.
27. Ньюсхолм Е., Старт К. Регуляция метаболизма. — М.: Мир, 1977.
28. Чевари С., Аидел Т., Штрэнгер П. Определение антиоксидантных параметров и их диагностическое значение в пожилом возрасте // *Лаб. Дело.* — 1991. — №10. — С. 9-13.
29. Voeikov V. Reactive Oxygen Species, Water, Photons, and Life, *Rivista di Biologia // Biology Forum.* — 2001. — №94. — 193 p.
30. Gurwitsch A.A. A historical review of the problem of mitogenetic radiation // *Experientia.* — 1988. — №44. — 545 p.

В.М.Мельник, А.А.Бугай, Б.А.Плиш, И.В.Затовский. Современные подходы к проведению адекватной комплексной антиоксидантной терапии в клинике интенсивной терапии критических состояний (обзор литературы). Киев, Украина.

Ключевые слова: эндогенная антиоксидантная система, кислород, индекс эндогенной интоксикации, антиоксиданты, интенсивная терапия.

Представленный обзор литературы посвящен универсальности метаболических изменений в организме человека в ответ на повреждающие факторы и методам их изучения. Приведены данные об эффективности стратегии антиоксидантной защиты у больных в критических состояниях.

V.M.Melnik, O.O.Bugay, B.A.Plish, I.V.Zatovsky. Modern approaches to adequately complex antioxidant therapy in the intensive therapy of critical states (literature review). Kyiv, Ukraine.

Key words: endogenous antioxidant system, the oxygen, index of endogenous intoxication, antioxidants, intensive therapy.

The review of literature devoted to the universality of the metabolic changes in the human body in response to the damaging factors and methods for their study. Data are presented on the effectiveness of the strategy of antioxidant defense in patients in critical conditions.