

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs04.02.007

УДК 616-001-031.14-06-008.9-08-039.74

*Баранова Н. В.^{1,2}, Лантухова Н. Д.¹, Долженко М. О.¹,
Бойко О. В.¹, Матвєєнко М. С.², Шарлай К. Ю.¹*

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПОКСІЄЮ ЗМІШАНОГО ГЕНЕЗУ ПРИ ПОЛІТРАВМІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна

nadezhdav.baranova@gmail.com

На основі аналізу літератури розглянуто питання розвитку стану тканинної гіпоксії в умовах травматичного пошкодження. Зниження швидкості аеробного окиснення і окисного фосфорилування в мітохондріях призводить до зниження кількості АТФ, зростання вмісту аденозиндифосфата (АДФ) і аденозинмонофосфата (АМФ). Зменшення коефіцієнта АТФ/АДФ+АМФ з активацією ферменту фосфорфруктокінази (ФФК), призводить до посилення реакції анаеробного гліколізу, зниження функціональних можливостей клітини та розвитку тканинної гіпоксії. Обсяг пристосувальних реакцій включає в себе зміни системи крові, внутрішньотканинних процесів, однією з складових є підвищення рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах, який зменшує спорідненість гемоглобіну до кисню. Стан геморагічного шоку, та пов'язаної з ним гемічної гіпоксії, вимагає невідкладної корекції шляхом гемотрансфузії консервованої крові. При тривалому зберіганні еритроцитів відзначається втрата АТФ і 2,3-ДФГ, а також блокада клітинного механізму вивільнення молекул АТФ при деформуючому впливі при травмі на клітини. Можливий розвиток дефіциту 2,3-ДФГ як за рахунок сумарної втрати еритроцитів при крововтраті, так і за рахунок депонування в зонах порушеної мікроциркуляції. Проблема дефіциту енергетичних з'єднань та фосфоровмісних субстратів створює необхідність додаткової інтенсивної терапії, що впливає на процеси метаболізму в умовах гіпоксії змішаного ґенезу. Використання антигіпоксантів та антиоксидантів обумовлено можливістю економії власних макроергічних фосфатів клітин,

які витрачаються на попереднє фосфорилування гексоз в процесі анаеробного гліколізу.

На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що розвиток змішаного типу гіпоксії у пацієнтів з політравмою обумовлений зміною кількісних та якісних властивостей еритроцитів, розвитком ряду біохімічних реакцій у напрямку анаеробного енергозабезпечення з одного боку, і недостатнім коригуючим ефектом гемотрансфузій при розвитку гемічного компонента гіпоксії.

Ключові слова: гіпоксія змішаного ґенезу, анаеробний метаболізм, АТФ, АДФ, 2,3 ДФГ, фруктозо-1,6-дифосфат.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах НДР кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № держ. реєстрації 0116U005232.

Вступ. Шок як форма адаптації організму до екстремальних умов існування, формувався на основі як пасивних, так і активних реакцій захисту. Про фізіологічний сенс початкових реакцій свідчить своєрідна переоцінка кровотоку, що характеризує енергетичні запити різних систем організму. Зовсім інші зміни відбуваються при неспроможності активних форм захисту. Генералізована стимуляція діяльності систем в більшості випадків змінюється їх пригніченням. До числа неспецифічних захисних механізмів, що включаються при шоці на різних

рівнях (системному, регіонарному, тканинному), відносяться: централізація кровообігу, гіпотермія, стимуляція анаеробного окиснення.

Стан тканинної гіпоксії розвивається в умовах травматичного пошкодження. В умовах адекватної доставки кисня до тканин основним шляхом енергетичного забезпечення є аеробний метаболізм, суть якого полягає в утворенні 32 молекул АТФ.

Будь-який вплив, що викликає кисневе голодування різної тривалості, веде до гіпоксичного пошкодження клітини. На початковому етапі цього процесу знижується швидкість аеробного окиснення і окисного фосфорилування в мітохондріях. Це призводить до зниження кількості АТФ, зростання вмісту аденозиндифосфата (АДФ), і аденозинмонофосфата (АМФ). Зменшується коефіцієнт АТФ/АДФ+АМФ, знижуються функціональні можливості клітини. При низькому співвідношенні АТФ/АДФ+АМФ активується фермент фосфорфруктокіназа (ФФК), що призводить до посилення реакції анаеробного гліколізу, клітина витрачає глікоген, забезпечуючи себе енергією за рахунок безкисневого розпаду глюкози; запаси глікогену в клітці виснажуються. Активація анаеробного гліколізу веде до зниження рН цитоплазми. Прогресуючий ацидоз викликає денатурацію білків і помутніння цитоплазми. Оскільки ФФК – кислотопрігнічуючий фермент, то в умовах гіпоксії послаблюється гліколіз, формується дефіцит АТФ. При значному дефіциті АТФ процеси клітинного пошкодження поглиблюються. Найбільш енергоємний фермент в клітці – калій-натрієва АТФ-аза. При дефіциті енергії обмежуються його можливості, в результаті чого втрачається нормальний калій-натрієвий градієнт; клітини втрачають іони калію, а поза клітинами виникає його надлишок – гіперкаліємія. Втрата калій-натрієвого градієнта означає для клітини зменшення потенціалу спокою, внаслідок чого позитивний поверхневий заряд, властивий нормальним клітинам, зменшується, клітини стають менш збудливими, порушуються міжклітинні взаємодії, що і відбувається при глибокій гіпоксії [1, 7, 8, 14, 21-24]. Пристосувальні реакції системи крові включають:

- посилення дисоціації оксигемоглобіну за рахунок ацидозу і збільшення вмісту в еритроцитах 2,3-дифосфоглицерата;
- підвищення кисневої ємності крові за рахунок посилення вимивання еритроцитів з кісткового мозку;
- активація еритропоезу за рахунок посилення утворення еритропоетинів в нирках.

Тканинні пристосувальні реакції включають наступні зміни:

- обмеження функціональної активності органів і тканин, які не беруть безпосередню участь у забезпеченні транспорту кисню;

- збільшення сполучення окиснення і фосфорилування та активності ферментів дихального ланцюга;
- посилення анаеробного синтезу АТФ за рахунок активації гліколізу [10].

Одним з основних механізмів адаптації до гіпоксемії є зниження спорідненості гемоглобіна до кисню. Цей процес відбувається в основному за рахунок збільшення синтезу 2,3-дифосфоглицерата (2,3-DPG) в еритроцитах [30]. При недостатньому надходженні кисня в якості адаптивного механізму забезпечення енергетичними субстратами виступає процес гліколізу. Реакції гліколізу відносяться до анаеробних, і включають в себе ряд біохімічних трансформацій, одним з субстратів цього процесу є фруктозо-1,6-дифосфат (Ф-1,6-ДФ), який перетворюється альдолазою з утворенням 2-х ізомерів гліцеральдегідфосфату (ГАФ) і кетози діоксиацетона (ДАФ), з утворенням в подальшому макроергічного з'єднання 1,3 дифосфоглицерової кислоти і НАДН. При цьому кількість макроергічних фосфорорвісних сполук може впливати на метаболізм 2,3-ДФГ.

2,3-ДФГ є однією з основних сполук, що забезпечують енергетичний обмін еритроцита, та регулятором кисневотранспортної функції еритроцита. Існують зворотньо пропорційні взаємозв'язки між вмістом 2,3-ДФГ та спорідненістю гемоглобіну до кисню, та зворотна кореляція між концентрацією гемоглобіну і вмістом 2,3-ДФГ. Важливим внутрішньоклітинним механізмом адаптації загіпоксичних станів є збільшення в еритроцитах вмісту 2,3-ДФГ [4].

В еритроцитах існує своя система ауторегуляції спорідненості гемоглобіна до кисню, активність якої визначається кількістю відновлення до гемоглобіну, тобто потребою організму в кисні. Є підстави вважати, що підвищення концентрації 2,3-ДФГ в еритроцитах людини при гіпоксії є одним з адаптивних механізмів, що поліпшує доставку кисню до тканин [17, 31].

Зниження енергопродукції в еритроцитах зменшує їх здатність до деформації, й зумовлює їх гемоліз. Гіпофосфатемія призводить до зміщення кривої дисоціації гемоглобіну вліво (підвищується спорідненість гемоглобіну з киснем), що погіршує віддачу кисня гемоглобіном тканинам [5].

Внутрішньоклітинний органічний фосфат 2,3-дифосфоглицерата входить в гемоглобінову молекулу, змінюючи її спорідненість до кисню. Підвищення рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах зменшує спорідненість гемоглобіну до кисню, а зниження концентрації 2,3-ДФГ призводить до збільшення спорідненості до кисню. Деякі синдроми супроводжуються вираженими змінами рівня 2,3-ДФГ.

Наприклад, при хронічній гіпоксії вміст 2,3-ДФГ в еритроцитах зростає, і відповідно зменшується спорідненість гемоглобіна до кисня, що дає перевагу в постачанні тканин киснем.

Травма вражає велике кількість людей щорічно, і важко поранені пацієнти можуть потребувати переливання компонентів крові при реанімації. Травматичний геморагічний шок, що призводить до гіпоксії тканин, є важливою причиною летальності у політравматичних пацієнтів [27]. Розвиток гіпоксії при політравмі в більшості випадків пов'язаний з вираженим геморагічним компонентом. Корекція гемічної гіпоксії вимагає кількісного поповнення функціонально активних еритроцитів із застосуванням гемотрансфузії.

Діючі стандарти щодо збереження компонентів крові дозволяють тривалі терміни зберігання, які пов'язані з пошкодженням при зберіганні, що може привести до утворення шкідливих клітинних наслідків.

Однак переливання великої кількості еритроцитарної маси пов'язане з ризиком розвитку ускладнень. Ефективність заповнення гострої крововтрати препаратами крові залежить як від кількості, так і від зміни фізико-хімічних властивостей еритроцитів. Відомо, що консервовані еритроцити піддаються морфофункціональним змінам, які проявляються в зниженні транспортної функції, що значно послаблює очікуваний терапевтичний ефект. В процесі зберігання донорської крові та її компонентів відбувається поступове зниження життєздатності, біохімічної і морфофункціональної повноцінності еритроцитів [2]. Зміни структурно-функціональної організації клітинних мембран і порушення функцій мембранозв'язаних ферментів при зберіганні компонентів донорської крові, а також надмірне утворення вільних радикалів неминує призводить до прискореного старіння клітин, в значній мірі за рахунок активації процесів перекисного окиснення ліпідів і накопичення вільних радикалів на тлі пригнічення антиоксидантного захисту [3, 29]. Традиційне зберігання консервованої крові і еритроцитарної маси супроводжується розвитком оксидантного стресу і гемолітичними процесами в клітинах [15]. З іншого боку, збільшення кількості гемотрансфузії еритроцитарної маси прямо пропорційно ризику розвитку синдрому масивної гемотрансфузії. Масивні трансфузії консервованої крові можуть погіршити звільнення кисня в тканинах. Застосування еритроцитарної маси особливо значних термінів зберігання, призводить до додаткового сладжування і тромбування мікроциркуляторного русла і, внаслідок цього, погіршення газотранспортної функції крові. Дослідження морфофункціональних характеристик консервованих еритроцитів виявили їх морфофункціональну реабілітацію [11, 12]. В даний час

відомо, що частота посттрансфузійних ускладнень неіммунологічного характеру коливається від 7 до 45% всіх масивних трансфузій [16]. За даними досліджень, негативна дія масивних трансфузій впливає переважно на мікроциркуляцію в легенях, ці ускладнення пов'язані саме з порушенням властивостей клітин крові в процесі її зберігання. Крім того, причиною гострого респіраторного дистрес-синдрому при масивних трансфузіях є не тільки мікроагрегати і мікрозгустки донорської крові, як передбачалося раніше, а й токсичні пептиди, що виділяються з агрегованих і зруйнованих лейкоцитів і тромбоцитів [16]. Однак дослідження, присвячені цьому питанню, стосувалися головним чином масивних трансфузій консервованої крові з термінами зберігання понад 15 діб. Зміни в консервованій крові та еритроцитарній масі відбуваються вже в найближчі дні після їх заготівлі і зберіганні при плюсовій температурі. Невеликі дози перелитої крові можуть не викликати виражених змін функції печінки та нирок, при цьому переливання великих доз консервованої крові, особливо тривалих термінів зберігання (понад 15 днів), можуть викликати важкий нирково-печінковий синдром, посттрансфузійну жовтяницю. У хворих спостерігається значне підвищення активності трансаминаз в сироватці крові, підвищення вмісту білірубину, залишкового азоту, зниження протромбінового індексу [25].

Відомо, що при тривалому зберіганні еритроцитарної маси при зниженій температурі істотно змінюється ряд біо- та фізико-хімічних характеристик еритроцитів. Зокрема відбуваються зміни метаболічного статусу клітин, падає рівень 2,3-ДФГ і АТФ. При гіпотермічному зберіганні еритроцитів (4–6°C) відзначається порушення реологічних властивостей клітин (деформованість, адгезія). Такі еритроцити після переливання хворим при невідкладних станах не завжди забезпечують нормалізацію гемодинаміки та доставку кисня тканинам [31, 33], що може бути пов'язано як з втратою АТФ, так і зі зниженням рівня 2,3-ДФГ [18, 32].

Вміст АТФ і 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), а також реологічні характеристики еритроцитів після зберігання є основними показниками для передбачення ускладнень трансфузійної терапії. При тривалому зберіганні еритроцитів відзначається втрата АТФ і 2,3-ДФГ, а також блокада клітинного механізму вивільнення молекул АТФ при деформуючому впливі [6, 19]. Однак слід враховувати, що можливий розвиток дефіциту 2,3 ДФГ як за рахунок сумарної втрати еритроцитів при крововтраті, так і за рахунок депонування в зонах порушеної мікроциркуляції.

Гостра гіпоксія, що виникає при крововтраті і анемії, викликає підвищення рівня 2,3 дифосфоглицерата в еритроцитах. У проведених раніше

експериментальних дослідженнях були отримані дані про те, що адаптивна реакція підвищення 2,3-ДФГ настає через кілька годин після епізоду гіпоксії, і може формуватися протягом доби [11, 25]. Відомо, що в нормі відповідь на артеріальну гіпоксемію відбувається компенсаторна мобілізація ряду механізмів, спрямованих на збільшення доставки кисню до тканин. Це такі механізми, як: збільшення вентиляції легенів, хвилинного обсягу кровообігу, концентрації еритроцитів і гемоглобіну в крові, зміна спорідненості Hb до O₂ і підвищення ефективності тканинного дихання. Хронічна гіпоксія у пацієнтів похилого віку призводить до зміни механізмів компенсації за рахунок зниження спорідненості гемоглобіну до кисню. Це є ефективним способом компенсації вторинної (тканинної) гіпоксії, що не вимагає витрат енергії [10].

Таким чином можна припустити, що навіть при переході з окисного на гліколітичний шлях метаболізму вірогідний розвиток енергодефіциту, корекція якого може здійснюватися за рахунок різних груп препаратів.

Проблема фармакологічної корекції гіпоксії, що є універсальним процесом на рівні клітини при всіх критичних станах, відноситься до числа пріоритетних. Для припинення негативних змін в органах, що виникають при критичних станах організму, необхідно забезпечити як мінімум ранню корекцію енергетичного обміну і відновлення гомеостазу. Поширеними групами препаратів є антиоксиданти і антигіпоксанти. Антиоксиданти – лікарські засоби, які усувають або гальмують надмірно активовані вільнорадикальні реакції і процеси перикисного окиснення в організмі, підвищують стійкість організму до кисневої недостатності специфічним шляхом, тобто шляхом активації гліколітичних реакцій отримання енергії, нормалізації транспорту електронів по дихальному ланцюгу. Антигіпоксанти, на думку багатьох авторів, є перспективною групою препаратів [15, 19, 30, 33]. Наявність метаболічної протекторної дії потенціює антигіпоксичний ефект. Останнім часом метаболічна терапія стала одним з напрямків в лікуванні коронарогенної серцевої недостатності. У керівництві Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013) міститься рекомендація про призначення метаболічної терапії хворим стабільною стенокардією. Зокрема, для полегшення симптомів і проявів ішемії ESC рекомендує застосовувати метаболічні засоби на додаток до базисної терапії, а при непереносимості останньої – замість неї [19]. В кардіологічній практиці широке застосування знайшли такі препарати з метаболічною дією, як: триметазидин, L-карнітин, мельдоній, кверцетин, тіотриазолін. У неврологічній практиці: актовегін, тіоцетам, інстенон (з властивою їм біль-

шою тропністю до міокарда або нервової тканини відповідно). Найбільш використовуваним є мельдоній, як представник інгібіторів ліполітичного шляху метаболізму міокарда. Синтез макроергічних сполук (АТФ і креатинфосфату) в міокарді здійснюється за рахунок β-окиснення жирних кислот, окиснення кетонівих тіл і аеробного гліколізу. Мельдоній, будучи попередником L-карнітину, зв'язується з ферментативною системою і блокує синтез L-карнітину. Таким чином відбувається блокування ліполітичного шляху і перемикання на гліколітичний шлях отримання енергії, що дозволяє більш економно витратити енергію міокарда [20]. Крім того, під впливом мельдонію в еритроцитах посилюється синтез 2,3 ДФГ. Молекули 2,3-ДФГ зв'язуються з В-ланцюгами Hb і знижують його спорідненість до O₂. Біодоступність препарату після внутрішньовенного введення дорівнює 100%. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається відразу після його введення. Метаболізується в організмі з утворенням двох основних метаболітів, які виводяться нирками. Триметазидин, ранолоазин і мельдоній відносять до парціальних інгібіторів окиснення жирних кислот. Триметазидин блокує 3-кетואцільтіолазу, один з ключових ферментів окиснення жирних кислот. В результаті гальмується окиснення в мітохондріях всіх жирних кислот, проте жодним чином не змінюється накопичення активованих жирних кислот в мітохондріях. Під впливом триметазидину збільшується окиснення пірувату і гліколітична продукція АТФ, зменшується концентрація АМФ і АДФ, гальмується накопичення лактату і розвиток ацидозу, пригнічується вільнорадикальне окиснення. Після прийому триметазидин швидко і практично повністю абсорбується в шлунково-кишковому тракті, біодоступність становить до 90%. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові – 2 години. Максимальна концентрація після одноразового прийому 20 мг триметазидину близько 55 нг/мл. Зв'язок з білками плазми – 16%. Легко проникає крізь гістогематичні бар'єри. Період напіввиведення становить 4,5–5 год. Виводиться нирками (близько 60% – в незміненому вигляді).

Останнім часом розглядається питання про застосування в якості антигіпоксантив речовин, основною зоною прикладання дії яких повинна бути активація анаеробної продукції макроергів на тлі дефіциту кисню. Це звичайні субстрати гліколізу – сама глюкоза і фосфорильовані похідні гексозглюкоза-6-фосфат і фруктозо-1,6-дифосфат. Перш за все можливість антигіпоксичної ефекту субстратів гліколізу пов'язують з економією власних макроергічних фосфатів клітин, які витрачаються на попереднє фосфорилування гексоз [8, 16, 25]. Через 5 хв після закінчення введення в дозі 250 мг/кг

маси тіла концентрація в плазмі крові – 770 мл/л. Через 80 хв після введення в плазмі крові не зареєстровано значної концентрації препарату. Період полувиведення ($T_{1/2}$) з плазми крові становить 10–15 хв. Фруктозо-1,6-дифосфат виводиться з плазми крові завдяки його розподілу у позасудинному просторі і швидкому перетворенню в монофосфат, триозофосфати і неорганічні фосфати під дією фосфатаз і інших ферментів, що містяться в мембрані еритроцитів і плазмі крові. При аналізі клінічних ефектів фруктозо-1,6-дифосфата відзначається тенденція до зростання показників гемодинаміки (артеріального тиску і частоти серцевих скорочень) у пацієнтів з політравмою. Відсутність гіпотензивного ефекту дозволяє використовувати даний препарат у пацієнтів в ранньому посттравматичному періоді, при нестабільній гемодинаміці. Враховуючи що фруктозо-1,6-дифосфат є субстратом для утворення 2,3-ДФГ, то збільшення його кількості

може мати позитивний вплив на процеси дисоціації оксигемоглобіну в умовах анаеробного метаболізму, при масивних гемотрансфузіях, при відносному зниженні функціонально активної форми 2,3-ДФГ.

Заключення. На основі проведеного аналізу літератури можна зробити висновок, що розвитку змішаного типу гіпоксії у пацієнтів з політравмою обумовлений зміною кількісних та якісних властивостей еритроцитів, розвитком ряду біохімічних реакцій у напрямку анаеробного енергозабезпечення з одного боку, і недостатнім коригуючим ефектом гемотрансфузій при розвитку гемічного компонента гіпоксії. Застосування антигіпоксантів і антиоксидантів з різними механізмами дії в умовах гіпоксії може бути перспективним в умовах енергетичного дефіциту організму. Відсутність негативного гемодинамічного ефекту дає можливість використовувати антигіпоксанти і антиоксиданти в ранньому посттравматичному періоді.

References

1. Ado AD. *Patologicheskaya fiziologiya*. Ed by AD Ado, VV Novitskiy. Tomsk: Izd-vo Tomskogo un-ta; 1994. p. 354-61. [Russian]
2. Agranenko VA, Tibilova NN, Markova NA. Vosstanovlenie polnotsennosti eritrotsitov posle dlitel'nogo khraneniya. *Gematologiya i transfuziologiya*. 1983; 10: 53–54. [Russian]
3. Vladimirov YuA. Narushenie bareriykh svoystv vnutrenney i naruzhnoy membran mitokhondriy, nekroz i apoptoz. *Biol memb*. 2002; 19(5): 356-77. [Russian]
4. Haydukova SM, Bublik YuS. Klinichne znachennya vyznachennya vmistu 2,3-dyfosfohlitserynovoi kysloty v erytrotsy-takh khvorykh na spravzhnyu politsytemiyu. *Semeynaya medytsyna*. 2016; 3(65): 153-5. [Ukrainian]
5. Halushko OA, Bolyuk MV. Hipofosfatemiya u khvorykh nahostryi insult na tli tsukrovoho diabetu: diahnozyka ta likuvannya. *Medytsyna neotlozhnykh sostoyaniy*. 2018; 2(89): 38-45. [Ukrainian]
6. Deryugina AV, Boyarinov GA, Simutis IS, Boyarinova LV, Azov NA. Morfologicheskie i metabolicheskie pokazateli eritrotsitov pri obrabotke ozonom eritrotsitnoy massy. *General Reanimatology*, 2018, 14(1): 40-9. [Russian] <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-1-40-49>
7. Zayko NN. *Patologicheskaya fiziologiya*. Ed by NN Zayko, YuV Byts. Kiev: «Logos»; 1996. p. 343-4. [Russian]
8. Zaychik ASH, Churilov AP. *Osnovy obshchey patologii, chast 1*. SPb: Elbi; 1999. p. 178-85. [Russian]
9. Zadnipyryany IV, Sataeva TP. Primenenie antigipoksantov v korrektsii antenatalnoy gipoksii s pozitsiy ee morfo-funktsionalnykh osobennostey (obzor literatury). *Zhurn klin ta eksperim med doslidzh*. 2013; 1: 13-21. [Russian]
10. Zarubina IV. Sovremennye predstavleniya o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoy korrektsii. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2011; 9(3): 31-48. [Russian]
11. Kraydashenko OV, Sarzhevskaya AV, Sarzhevskiy AN. Uskladnennya hemotransfuziy: klasyfikatsiya, klinichni proyavy, metody likuvannya ta profilaktyka. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 2012; 2(71): 90-5. [Ukrainian]
12. Laptev VV, Selivanov EA. Znachenie mikroagregatov donorskoy krovi i ee komponentov v razvitii posttransfuzionnykh oslozhneniy i vozmozhnye sposoby ikh profilaktiki. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2010; 1: 47-54. [Russian]
13. *Gipoksiya (patofiziologicheskie aspekty)*. Metodicheskie rekomendatsii. Ed by EV Leonov, FI Vismont. Minsk; 2002. 22 p. [Russian]
14. Litvitskiy PF. *Patofiziologiya*. Kurs lektsiy. Ed by PF Litvitskiy. M: Meditsina; 1997. p. 197-213. [Russian]
15. Makedonskaya OG. *Obosnovanie primeneniya 3-oksiperidina suksinata i otritsatelnykh aeroionov kisloroda dlya konservirovaniya krovi i eritrotsitarnoy massy*: Abstr. PhD. (Med.). Saransk; 2015. 27 p. [Russian]
16. Morozova NV. *Issledovanie morfo-funktsionalnykh svoystv eritrotsitov pri konservatsii i roli ikh korrektsii v preduprezhdenii posttransfuzionnykh oslozhneniy pri ozhogakh*: Dis. PhD. (Biol.). M; 1999. 151 p. [Russian]
17. Nekrasova NO. Indikativna otsinka tkaninnoyi gipoksii u khvorykh molodogo viku zi spondilogennoyu vertebro-bazilyarnoyu nedostatnistyu. *Vysnik problem biologiyi i meditsini*. 2017; 4(3): 73-6. [Ukrainian]
18. Ramazanov VV, Volovelskaya EL, Nipot EE, Ershov SS, Ershova NA, Rudenko SV, et al. Svoystva eritrotsitov, otmytykh posle bystrogo zamorazhivaniya-ottaivaniya v srede s sakharozoy i 1,2-propandiolom. *Aktualni problemi suchasnoyi meditsini. Visnik VDNZU Ukrayinska medichna stomatologichna akademiya*. 2018; 1(61): 188-92. [Ukrainian]

19. Topchiy NV, Toporkov AS. Vozmozhnosti primeneniya tiotriazolina v kachestve sredstva metabolicheskoy terapii. *RMZh*. 2015; 15: 890. [Russian]
20. Tretyakova OS. Kardiozashchita ishemizirovannogo miokarda novorozhdennykh v usloviyakh gipoksii: sovremennyye napravleniya. *Liki Ukrayini*. 2003; 11: 5-10. [Russian]
21. Khitrov NK. *Rukovodstvo po obshchey patologii*. Ed by NK Khitrov, DS Sarkisov, MA Paltsev. M: Meditsina; 1999. p. 401-42. [Russian]
22. Shanin VYu. *Klinicheskaya patofiziologiya*. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov. SPb: «Spetsialnaya literatura»; 1998. p. 29-38. [Russian]
23. Shanin VYu. *Tipovye patologicheskie protsessy*. SPb: Spetsialnaya literatura; 1996. p. 10-23. [Russian]
24. *Gipoksiya. Adaptatsiya, patogenez, klinika*. Ed by YuL Shevchenko. SPb: ООО «Elbi-SPB»; 2000. 384 p. [Russian]
25. Yakovleva EB, Govorukha IT, Zheleznyaya AA, Dzhodzhuva TV. Infuzionno-transfuzionnaya terapiya (posttransfuzionnye oslozhneniya, sindrom gomologichnoy krovi). *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2015; 5(68): 35-41. [Russian]
26. Almlı CR, Levy TJ, Han BH, Shah AR, Gidday JM, Holtzman DM. BDNF protects against spatial memory deficits following neonatal hypoxia-ischemia. *Exp Neurol*. 2000; 166(1): 99-114. PMID: 11031087. DOI: 10.1006/exnr.2000.7492
27. Burša F, Pleva L. Anaerobic metabolism associated with traumatic hemorrhagic shock monitored by microdialysis of muscle tissue is dependent on the levels of hemoglobin and central venous oxygen saturation: a prospective, observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2014; 22: 11. PMID: 24499479. PMCID: PMC3923388. DOI: 10.1186/1757-7241-22-11
28. Greagh TA, Leachy AL, Bouchier-Hayes DJ, Tormey W, Leader M, Broe PJ. Oxygen free radicals and acute pancreatitis: fact of fiction. *In J Med Sci*. 1993; 162(12): 497-8. PMID: 8119786
29. Kwasiborski PJ, Kowalczyk P, Zieliński J, Przybylski J, Cwetsch A. Role of hemoglobin affinity to oxygen in adaptation to hypoxemia. *Pol Merkur Lekarski*. 2010 Apr; 28(166): 260-4. [Polish]
30. Kukes VG, Prokofyev AB, Checha OA, Goroshko OA, Mazerkina IA, Demchenkova YeYu. Vliyaniye antioksidantov na napryazheniye kisloroda v krovi u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; 6(1): 56-8. [Russian]
31. Qu L, Triulzi DJ. Clinical effects of red blood cell storage. *Cancer Control*. 2015; 22(1): 26–37. PMID: 25504276. DOI: 10.1177/107327481502200105
32. Mazur P, Cole KW. Influence of cell concentration on the contribution of unfrozen fraction and salt concentration to the survival of slowly frozen human erythrocytes. *Cryobiology*. 1985; 22(6): 509–36. PMID: 4075810. [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(85\)90029-X](https://doi.org/10.1016/0011-2240(85)90029-X)
33. Zhu H, Zennadi R, Xu BX, Eu JP, Torok JA, Telen MJ, et al. Impaired adenosine-5'-triphosphate release from red blood cells promotes their adhesion to endothelial cells: a mechanism of hypoxemia after transfusion. *Crit Care Med*. 2011; 39(11): 2478–86. PMID: 21765360. PMCID: PMC3196852. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318225754f

УДК 616-001-031.14-06-008.9-08-039.74

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПОКСИЕЙ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗИСА ПРИ ПОЛИТРАВМЕ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ)

Баранова Н. В., Лантухова Н. Д., Долженко М. О., Бойко О. В., Матвиенко М. С., Шарлай Е. Ю.

Резюме. На основе анализа литературы рассмотрен вопрос развития состояния тканевой гипоксии в условиях травматического повреждения. Снижение скорости аэробного окисления и окислительного фосфорилирования в митохондриях приводит к понижению количества АТФ, возрастанию содержания аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ). Уменьшение коэффициента АТФ/АДФ+АМФ с активизацией фермента фосфорфруктокиназы (ФФК), приводит к усилению реакции анаэробного гликолиза, снижению функциональных возможностей клетки и развитию тканевой гипоксии. Объем приспособительных реакций включает в себя изменения системы крови и тканевые процессы, одним из которых является повышение уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах, который уменьшает сродство гемоглобина к кислороду. Состояние геморрагического шока, и связанной с ним гемической гипоксии, требует неотложной коррекции путем гемотрансфузии (консервированной крови). Следует отметить, что при длительном хранении эритроцитов отмечается потеря АТФ и 2,3-ДФГ, а также блокада клеточного механизма высвобождения молекул АТФ при деформирующем воздействии при травме на клетки. Возможно развитие дефицита 2,3 ДФГ как за счет суммарной потери эритроцитов при кровопотере, так и за счет депонирования в зонах нарушенной микроциркуляции. Проблема дефицита энергетических соединений и фосфорсодержащих субстратов создает необходимость дополнительной интенсивной терапии, влияющей на процессы метаболизма в условиях гипоксии смешанного генеза. Использование антигипоксантов и антиоксидантов обусловлено возможностью экономии собственных макроэргических фосфатов клеток, расходуемых на предварительное фосфорилирование гексоз в процессе анаэробного гликолиза.

На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что развитие смешанного типа гипоксии у пациентов с политравмой обусловлено изменением количественных и качественных свойств эритроцитов, развитием ряда биохимических реакций в направлении анаэробного энергообеспечения с одной стороны, и недостаточным корректирующим эффектом гемотрансфузий при развитии гемической компоненты гипоксии.

Ключевые слова: гипоксия смешанного генеза, анаэробный метаболизм, АТФ, АДФ, 2,3 ДФГ, фруктозо-1,6-дифосфат.

UDC 616-001-031.14-06-008.9-08-039.74

Possibilities of Metabolism Correction in Patients with Hypoxia of Mixed Genesis in Polytrauma (Literature Review)

Baranova N. V., Lantukhova N. D., Dolzhenko M. O., Boyko O. V., Matveenko M. S., Sharlai K. Yu.

Abstract. The purpose of this work is to study the causes and mechanisms of the development of mixed hypoxia in patients with multiple injuries and to consider the possibilities of pharmacological correction. Shock as a form of adaptation of an organism to extreme conditions of existence, was formed on the basis of both passive and active defense reactions. About the physiological sense of initial reactions is a peculiar reevaluation of blood flow, which characterized the energy demands of different systems of the organism. Completely different changes occur when the active forms of protection fail. Generally, the stimulation of system activity in most cases varies with their oppression. Among the nonspecific protective mechanisms included in shock at different levels (systemic, regional, tissue), include: centralization of blood circulation, hypothermia, stimulation of anaerobic oxidation.

Based on the analysis of the literature, we considered the development of the state of tissue hypoxia in the conditions of traumatic injury. Aerobic oxidation and oxidative phosphorylation in mitochondria process is decreased and leads to the decrease of the amount of ATP, the increase of the content of adenosine diphosphate (ADP) and adenosine monophosphate (AMP). The decline in the ATP/ADP+AMP coefficient and activation of the phosphofructokinase enzyme (PFK) is the cause of increase in the anaerobic glycolysis reaction, decrease in the functional capabilities of the cell and the development of tissue hypoxia. The number of adaptive reactions includes changes in the blood system and tissue processes, one of which is an increase in 2,3-DFG in red blood cells, that leads to reduces the affinity of hemoglobin for oxygen.

The number of adaptive reactions includes changes in the blood system and tissue processes, one of which is the increase in 2.3-DFG in red blood cells, that leads to reduces the affinity of hemoglobin for oxygen. The state of hemorrhagic shock, and the associated haemic type of hypoxia, requires urgent correction by blood transfusion.

It is known that during long-term storage of red blood cells there is a loss of ATP and 2.3-DFG, as well as a blockade of the cellular mechanism for the release of ATP because of deforming effects on cells in trauma. It is possible that a deficit of 2.3 DFG is caused by both mechanisms: the total loss of red blood cells during blood loss, and the deposition in the areas of impaired microcirculation.

The problem of lack of energy compounds and phosphorus-containing substrates creates the need for additional intensive therapy that affects the metabolic processes under conditions of hypoxia of mixed genesis. The use of antihypoxants and antioxidants is reasonable due to the possibility of saving their own macroergic phosphates of cells consumed in the preliminary phosphorylation of hexoses during anaerobic glycolysis.

Keywords: hypoxia of mixed genesis, anaerobic metabolism, ATP, ADP, 2.3 DFG, Fructose-1.6-diphosphate.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.02.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування