## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Міністерство охорони здоров’я України

На правах рукопису

**Кишеня Марія Сергіївна**

УДК 616-001.5-036.6:612.13

**РОЛЬ ФАКТОРІВ ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ**

**14.03.04 – патологічна фізіологія**

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Зябліцев Сергій Володимирович,

доктор медичних наук,

старший науковий співробітник

## Донецьк-2007ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стор. |
| ЗМІСТ.............................................................................................................. | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ........................................................... | 4 |
| ВСТУП............................................................................................................. | 5 |
| РОЗДІЛ 1 | СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ХВОРОБІ(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)....... | 11 |
|  | 1.1. Сучасні уявлення про проблему травматичної хвороби..................................................................................... | 11 |
|  | 1.2. Сучасні уявлення про патогенез гемодинамічних порушень і ушкодження міокарда в ранньому періоді травматичної хвороби............................................................. | 16 |
|  | 1.3. Біологічна роль системи оксиду азоту в організмі людини й ссавців та регуляторний вплив на діяльність серцево-судинної системи...................................................... | 22 |
|  | 1.4. Роль регуляторних систем у порушенні системної гемодинаміки й ушкодженні міокарда при травматичній хворобі...................................................................................... | 30 |
| РОЗДІЛ 2 | МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ............................ | 35 |
|  | 2.1. Матеріал дослідження й експериментальні умови....... | 35 |
|  | 2.2. Методика відтворення стандартної дозованої травми.. | 36 |
|  | 2.3. Дослідження параметрів системної гемодинаміки й аналіз летальності.................................................................... | 37 |
|  | 2.4. Біохімічні, імуноферментні й імуногістохімічні дослідженя................................................................................ | 41 |
| РОЗДІЛ 3 | СТАН СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І МАРКЕРИ УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ................................................ | 44 |
|  | 3.1. Стан системної гемодинаміки......................................... | 44 |
|  | 3.2. Стан маркерів ушкодження міокарда............................. | 64 |
| РОЗДІЛ 4 | РОЛЬ ГУМОРАЛЬНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕм У ФОРМУВАННІ ПОРУШЕНЬ СИСТЕМНОЇ гемодинаміки ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ХВОРОБІ...... | 86 |
|  | 4.1. Значення симпато-адреналової системи у формуванні порушень системної гемодинаміки........................................ | 86 |
|  | 4.2. Значення системи циклічних нуклеотидів у формуванні порушень системної гемодинаміки.................. | 103 |
|  | 4.3. Значення системи простагландинів у формуванні порушень системної гемодинаміки........................................ | 108 |
| РОЗДІЛ 5 | РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ в РЕГУЛЯЦІЇ СИСТЕМНОЇ гемодинаміки......................................... | 124 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ............................................................................................ | 141 |
| ВИСНОВКИ................................................................................................... | 149 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ............................ | 151 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ДК дієнові кон'югати

КФК-МВ креатинфосфокіназа міокардіального волокна

КХ катехоламіни

МДА малоновий діальдегід

ОШВ об’ємна швидкість викиду крові

ППСО питомий периферійний судинний опір

Пц простациклін

САС симпатоадреналова система

СДТ середньодинамічний тиск

СІ серцевий індекс

СОД супероксиддисмутаза

ССС серцево-судинна система

ТХ травматична хвороба

# Тх тромбоксан

УІ ударний індекс

# УОК ударний об’єм крові

ЦН циклічні нуклеотиди

ЧСС частота серцевих скорочень

NO оксид азоту

**ВСТУП**

 **Актуальність теми.** На сьогодні у зв'язку з бурхливим розвитком промисловості, транспорту, висотного будівництва травматизм є значимою медико-соціальною проблемою. Тяжкі механічні травми серед причин смертності посідають третє місце після онкологічних і серцево-судинних захворювань, особливо в осіб працездатного віку. Проблемі травматичної хвороби (ТХ) присвячено велику кількість наукових праць, що підтверджує актуальність цієї теми і необхідність більш глибоких і різнобічних досліджень. Останнім часом формуються нові наукові напрямки у зв'язку з тим, щоб віднести ТХ до розряду хвороб, пов'язаних з патологією клітинних мембран.

Серед методів лікування ТХ на першому плані відновлення циркуляторного, водно-електролітного, газового гомеостазу [163,165,167], що, безумовно, виправдано високим ризиком формування вже в ранньому посттравматичному періоді циркуляторних, дихальних ускладнень, гострої ниркової недостатності [20,31,50].

Сучасний травматизм характеризується високим рівнем множинних і сукупних ушкоджень. Найбільш тяжкими і значимими для життя є ушкодження серця. Від 6,4 % до 59,6 % випадків механічних травм різної локалізації характеризуються розвитком вторинних змін серця у вигляді посттравматичної міокардіодистрофії, що мають причинно-наслідкові зв'язки з травмою [7,31,69,102]. Актуальність вивчення питань діагностики ушкодження міокарда при ТХ визначається наявністю ряду важливих питань, таких як зміни системної гемодинаміки, механізми порушень і компенсації насосної функції серця, діагностичні критерії і характер ушкодження міокарда в різні періоди ТХ.

У гострому періоді ТХ основні патогенетичні механізми, що визначають її подальший перебіг і вихід, виявляються у вигляді компенсації і виживання або декомпенсації і загибелі. Цей період, оцінюваний як критичний, характеризується низькою ефективністю заходів інтенсивної терапії і високою летальністю [50,56,93,125]. Вивчення патогенетичних механізмів, що беруть участь у реалізації пристосувальних реакцій серцево-судинної системи (ССС), на сьогоднішній день є одним з першорядних завдань. Ендотоксемія, вільнорадикальне окиснення, активація ПОЛ вторинно підсилюють негативний вплив на гемодинаміку і діяльність серця за рахунок виражених метаболічних порушень, утворюють замкнене коло реакцій [5,20,29,50,54,96]. Взаємозв'язок індивідуальної реактивності при травматичному впливі з гуморальними механізмами регуляції визначає тривалість компенсації, межу адаптаційних можливостей, розвиток пристосувальних і патологічних реакцій.

Протягом останніх десятиліть накопичено значний експериментальний і клінічний матеріал про вплив оксиду азоту на ефекторні структури ССС при критичних станах [16,22,79,85,89,91,198]. Незважаючи на численність публікацій про роль оксиду азоту як універсального регулятора процесів кардіо- і гемодинаміки, єдиного погляду на механізми і напрям його дії не виявлено. За даними [88,111,117,119,145,155], оксид азоту відіграє кардіопротекторну роль при ішемічних ураженнях міокарда, активація його синтезу поліпшує, а гальмування пригнічує скорочувальну активність [170,179,180]. За іншими даними [232], інгібування продукції оксиду азоту має позитивний регуляторний вплив на діяльність міокарда. Суперечливість даних зумовлена впливом різних ланок нервової і гуморальної регуляції на функціонування ССС. Практично цілком відсутні відомості про дослідження продукції оксиду азоту й активності ферментних систем, що беруть участь у його метаболізмі при ТХ.

У зв'язку з цим залишаються актуальними комплексне вивчення ролі системи оксиду азоту в реалізації реакцій ССС при ТХ і пошук препаратів кардіопротекторної дії.

 **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи «Дисфункція гуморальної регуляції в патогенезі травматичної хвороби», що виконується згідно з планом НДР Донецького державного медичного університету ім. М. Горького в Центральній науково-дослідній лабораторії в 2006-2009 рр., номер держреєстрації 0105U008712.

 **Мета і завдання дослідження.** Мета дослідження – установити патогенетичну роль дизрегуляторних механізмів у порушенні системної гемодинаміки й ушкодженні міокарда в ранньому періоді ТХ й обґрунтувати принципово можливі напрями кардіопротекції.

 Для досягнення мети дослідження поставлено такі задачі:

1. Вивчити комплексно стан системної гемодинаміки в ранньому періоді ТХ. Виявити особливості різних типів її реакції на травму. Визначити діагностичні критерії ушкодження міокарда.

2. Установити роль симпатоадреналової системи у формуванні порушень системної гемодинаміки.

3. З’ясувати значення системи простагландинів і циклічних нуклеотидів у формуванні порушень системної гемодинаміки.

4. Визначити роль системи оксиду азоту в патогенезі порушень системної гемодинаміки й ушкодження міокарда.

5. На підставі аналізу отриманого матеріалу встановити роль змін гуморальних факторів регуляції в патогенезі порушень системної гемодинаміки й ушкодження міокарда в ранньому періоді ТХ.

 *Об'єкт дослідження.* 258 білих безпородних щурів-самців із травмою за Кенноном у модифікації Ю.М. Штихно, 50 контрольних тварин, 10 інтактних тварин.

 *Предмет дослідження.* Летальність, стадійність, характер і ступінь порушень системної гемодинаміки в ранньому періоді травматичної хвороби (через 3, 12, 24, 48 годин, 3-4-у, 7-10-у, 14-у добу після травми); вміст кардіоселективного маркера в крові, вміст катехоламінів, простагландинів і циклічних нуклеотидів у крові і тканині серця, стан процесів перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в крові, стан системи синтезу оксиду азоту і метаболізму L-аргініну – сечовини і нітриту в крові і тканині міокарда.

 *Методи дослідження* – біохімічні (визначення метаболітів L-аргініну й оксиду азоту, креатинфосфокінази міокардіального волокна, стану про- й антиоксидантних систем, активності лізосомальних ферментів), імуноферментні (визначення вмісту простагландинів, катехоламінів, циклічних нуклеотидів), фізіологічні (дослідження параметрів системної гемодинаміки), імуногістохімічний (визначення eNOS у тканині міокарда), математичні (варіаційний, регресійний і кореляційний аналіз).

 **Наукова новизна отриманих результатів.** Одержала подальший розвиток концепція порушення регуляторних гуморальних механізмів при ТХ. Показано, що адаптивною (захисною) реакцією симпатоадреналової системи (САС) є посилення її функціональної активності, яка при надмірній активації набуває характеру ушкодження й зумовлює пригнічення діяльності ССС і зростання летальності. Чітко визначено реакцію стрес-лімітуючих і стрес-індукуючих систем. Пригнічення функціональної активності стрес-лімітуючих систем (простациклін і оксид азоту) односпрямовано відповідає тяжкості порушень системної гемодинаміки, а також перебігу і виходу раннього періоду ТХ. Установлено формування двох типів системної гемодинаміки при ТХ – гіподинамічного і декомпенсованого. При гіподинамічному типі виявлено механізми адаптивного характеру, спрямовані на відновлення і стабілізацію діяльності ССС (зниження ЧСС при збільшенні ударного об’єму, що визначає залежність «сила-швидкість», зростання периферійного опору судин). Виявлені порушення системної гемодинаміки вперше було оцінено з позицій стадійності. Уперше визначено роль гуморальних механізмів регуляції при різних типах системної гемодинаміки залежно від стадії порушення. Уперше встановлено характер і взаємозв'язок змін про- і антиоксидантної систем, системи циклічних нуклеотидів і простаноїдів при різних типах порушення системної гемодинаміки залежно від стадії порушення. Баланс простагландинів, що протилежно впливають, має патогенетичне значення у формуванні захисних і ушкоджувальних реакцій для серцевої діяльності. Вивчення системи ЦН при ТХ показало гіперактивацію ц-АМФ-залежної системи. Критичний стан у групі з декомпенсованим типом характеризувався активацією ц-ГМФ-залежної системи з катаболічним ефектом.

Уперше вивчено систему синтезу оксиду азоту в міокарді в ранньому періоді ТХ. Відзначено пригнічення синтезу NO, зменшення активності NO-синтази і збільшення активності неокисного аргіназного механізму з накопиченням кінцевого продукту – сечовини. Вивчено механізми пригнічення синтезу NO за рахунок активації вільнорадикального окиснення, ліпопероксидації і пригнічення системи антиоксидантного захисту.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати дозволили конкретизувати роль порушень регуляторних механізмів серцево-судинних реакцій у ранньому періоді ТХ. Виявлені порушення системної гемодинаміки і регуляторних систем дозволили визначити механізми недостатності кровообігу й ушкодження міокарда при ТХ.

Визначено діагностичну цінність маркера функціонально-метаболічного ушкодження міокарда при ТХ: збільшення активності КФК-МВ більш ніж у 10 разів свідчило про розвиток необоротних змін у міокарді.

Дослідження рівня кінцевих продуктів оксиду азоту, стан активності NO-синтази в міокарді демонструють роль системи оксиду азоту в серцево-судинних реакціях при ТХ. Установлено зв'язок між ступенем і тяжкістю розладів системної гемодинаміки, ушкодженням міокарда й активністю функціонування системи оксиду азоту.

Результати дослідження впроваджено в науковий і навчальний процеси у ЦНДЛ, на кафедрах патологічної фізіології, травматології й ортопедії, реаніматології, в Інституті травматології й ортопедії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, в Інституті невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака (м. Донецьк), на кафедрах патологічної фізіології Буковинського (м. Чернівці), Кримського (м. Сімферополь), Луганського і Одеського державних медичних університетів.

**Особистий внесок здобувача.** Інформаційний пошук і аналіз наукової літератури з проблеми ТХ і ролі гуморальних факторів регуляції, визначення мети і завдань дослідження, експериментальна частина роботи здійснені здобувачем самостійно на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького. При дослідженні дисертантом було використано фізіологічні, імуногістохімічні, імуноферментні, біохімічні методи. Здобувач самостійно обробив отриманий матеріал статистично, написав усі розділи дисертації і зробив висновки. Дисертант не використовував результати й ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідалися й обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті проф. Я.Д. Кіршенблата (Чернівці, 2003), IV національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004), Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Нейроендокринні й імунні механізми регуляції гомеостазу в нормі і патології» (Запоріжжя, 2005), Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Критичні стани: патогенез, діагностика, сучасні методи лікування» (Запоріжжя, 2005), XVII з'їзді українського фізіологічного товариства з міжнародною участю (Чернівці, 2006), науковій конференції «Актуальні питання патофізіології» (Сімферополь – Ялта, 2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них 11 статей в журналах, 2 статті в збірниках наукових праць, визнаних ВАК України, 6 тез.

**Структура й обсяг дисертації.** Роботу викладено українською мовою на 170 сторінках та ілюстровано 45 рисунками і 15 таблицями. Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків і списку літератури, що налічує 295 найменувань, з них 170 вітчизняних і 125 закордонних джерел.

**РОЗДІЛ 1**

**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПРИ ТРАВМАТИЧНІЙ ХВОРОБІ**

**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

1.1. Сучасні уявлення про проблему травматичної хвороби

 Сучасний етап розвитку цивілізації характеризується значним зростанням травматичних ушкоджень у результаті бурхливого розвитку промисловості, збільшення кількості транспортних засобів, висотного містобудування, інтенсивного темпу й ритму життя людей. Особливе місце належить військовому травматизму у зв'язку проблемою локальних війн і збройних конфліктів останніх десятиліть [28,56,92,95]. За даними ВООЗ, смертність унаслідок травматизму посідає третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань, у людей у віці до 40 років виходить на перше місце. У таких розвинених країнах, як США, Росія, від травм гинуть 150 тисяч осіб на рік, залишаються інвалідами 380 тисяч, одержують каліцтва 10-17 мільйонів осіб [28].

 На сучасному етапі концепція ТХ вважається сформульованою і прийнятою більшістю патофізіологів. Сучасна концепція ТХ полягає у вивченні патологічних процесів, які виникають при тяжких механічних ушкодженнях, їх взаємозв'язку, послідовності, що визначають подальший розвиток ускладнень, можливість їх усунення [49,50,56,93,125,136]. Із сучасних позицій ТХ розглядається як «життя ушкодженого організму від моменту травми до видужання або загибелі», що характеризується «наявністю рани, сукупністю викликаних нею місцевих і загальних патологічних і адаптаційних процесів, зниженням працездатності постраждалого». Перебіг ТХ визначається формуванням комплексу компенсаторно-пристосувальних механізмів, які перебудовують діяльність організму на рівень, що забезпечує підтримку життєдіяльності органів і систем в екстремальних умовах [149,157,242]. На погляд [129], ТХ є порушенням життєдіяльності організму, що виникає в результаті впливу надмірного механічного фактора, який викликає ушкодження й проявляється у вигляді складного комплексу взаємно обтяжених функціональних порушень, неоднорідних у різні періоди, характеризується сукупністю пристосувальних реакцій, спрямованих на збереження життя й відновлення структурних і функціональних ушкоджень. Наведені визначення ТХ [20,31,125,163] втілюють системний підхід, що ґрунтується на категоріях загальної патологічної фізіології, таких, як хвороба, патологічний процес, патологічний стан, адаптивні й патологічні реакції.

 У формулюванні сучасної концепції ТХ В.М. Єльського (2002) поняття ТХ включає механічні ушкодження легкого ступеня тяжкості, оскільки вони, з одного боку, характеризуються загальним етіологічним фактором, з іншого боку, мають велику соціальну значимість, становлячи 87-98 % від загальної структури травматизму, позбавляють людину працездатності й завдають моральної шкоди [4,87,93,95]. За даними [31,56] неускладнений перебіг ТХ характеризується чотирма періодами з найбільш типовими патологічними процесами: 1) період гострої реакції на травму (до 2-х діб); 2) період ранніх проявів (до 14 діб); 3) період пізніх проявів; 4) період реабілітації.

 Період гострої реакції на травму було запропоновано позначити як «критичний». Саме в цей період виділяються основні причинно-наслідкові відношення, які будуть визначати подальші тяжкість, перебіг і виходи ТХ. Це є підставою їх прицільного вивчення як у клінічному напрямку, так і в патогенетичному [31,49,50]. Критичний період ТХ характеризується розвитком найбільш грізного й частого ускладнення – шоку. Шок розглядається як складний типовий патологічний процес, який розвивається фазово і виникає внаслідок екстремального впливу, що викликає поряд з механічними ушкодженнями надмірні й неадекватні реакції адаптивних систем, стійкі порушення нейроендокринної регуляції, гемодинаміки, кисневого й енергетичного гомеостазу [8,39,42,43,151]. Однак доречно розглядати проблему шоку з позиції більш широких біологічних процесів. Еволюційна детермінованість шокового процесу припускає існування певної біологічної доцільності. За висловом І.П. Павлова, шок є за своєю суттю «мірою захисту». Основні реакції організму мають доцільний адаптивний характер, оскільки спрямовані на виживання. Проте при певній інтенсивності ушкодження адаптивні механізми переходять у дезадаптивні [107,128,143].

Для періоду гострої реакції ТХ істотною ознакою є відсутність латентного періоду, участь всіх ланок регуляції: від центральних регуляторних до клітинно-молекулярних рівнів. При тяжкому механічному ушкодженні відбуваються різке пригнічення й зрив компенсаторних механізмів [49,50]. На перший план виступає значне зниження перфузії органів і тканин за рахунок крововтрати. У результаті активації гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової і симпатоадреналової систем відбувається централізація кровообігу з перерозподілом кровотоку й підтримкою функції життєво важливих органів мозку й серця [40,41,72]. Відбуваються зміни реологічних властивостей крові, глюкогеноліз, ліполіз, протеоліз, порушення електролітної й кислотно-лужної рівноваги. Надходження у кров великої кількості агресивних медіаторів спричиняє порушення адекватної взаємодії стрес-індукувальних і стрес-лімітувальних систем [106,129,148].

 Одними з основних ушкоджувальних факторів при ТХ є окиснювальний стрес і ендогенна інтоксикація [49,54,121,167]. Окиснювальний стрес формується в умовах надмірної генерації активних форм кисню, які утворюються в результаті його відновлення. Найбільш реакційноздатними формами кисню є супероксидний радикал, пероксид, гідроксильний радикал, пероксильні радикали, синглетний кисень, оксид азоту, пероксинітрит, гіпохлорит [183,222]. Генерація активних форм кисню супроводжується активацією перекисного окиснення ліпідів, утворенням ушкоджувальних комплексів у мітохондріях, мембранах, ендотеліальних клітинах. Порушення мембранної структури спричиняє порушення роботи іонних насосів. У результаті порушення мембранної проникності підсилюється потік кальцію в клітину [2,100,192,193]. Це приводить до перевантаження кальцієм мітохондрій, роз'єднання дихання й окиснювального фосфорилування, активації ферментів протеолізу. Порушення енергозалежних процесів супроводжується ушкодженнями внутрішньоклітинної регенерації й репарації, гіперметаболічною інтоксикацією й формуванням поліорганної недостатності [93,165]. На думку [54], провідне значення в патогенезі тяжкої травми належить порушенню функції клітинних мембран з наступною дезорганізацією всіх сторін метаболізму.

 Період ранніх проявів, що триває 14 діб, характеризується вираженими порушеннями функції найважливіших органів і систем, нервової й ендокринної регуляції. Як наслідок періоду гострої реакції на травму порушення системного й регіонарного кровообігу впливають на діяльність серцево-судинної, дихальної систем [167]. Нерозв’язаними залишаються печінково-ниркова недостатність, порушення водного й електролітного балансу, буферних і гемокоагуляційних властивостей крові [56,92]. Вираженим пригніченням у цей період характеризується імунна система, і як наслідок порушення її функціонування розвиваються серйозні запальні й септичні ускладнення [116]. Разом з тим, у цей період більш активно розвиваються адаптивні й компенсаторні явища. Прогресивне включення компенсаторно-пристосувальних реакцій створює в організмі умови для відновлення ушкоджених органів і систем і розвитку репаративних процесів.

 Подальший період пізніх проявів, що триває від 14 доби до 2 місяців, визначається активним перебігом репаративних і відновлювальних процесів. При їхній недостатності спостерігається розвиток дистрофічних і склеротичних змін органів, що спричиняють неповноцінність функції й інвалідизацію [56]. Період реабілітації, що займає кілька місяців, характеризується частковим або повним відновленням структурно-функціональних порушень організму. У ранньому періоді ТХ найбільш тяжкими ускладненнями є розлади системної гемодинаміки [43,126,128,144,244]. До порушень центральної гемодинаміки належать зниження атмосферного тиску й продуктивності серця [7,69,132,135], до порушень периферійної гемодинаміки відносять мікроциркуляторні розлади в окремих органах [53,168], що можуть ускладнитися розвитком синдрому «шокових органів» [31]. За узагальненими літературним даними клінічних [55,65,112] й експериментальних [51,74,220] досліджень, тяжкість розладів системної гемодинаміки перебуває у прямої залежності від характеру й тяжкості ушкодження, ступеня крововтрати, ендотоксемії й вираженості вторинних альтераційних процесів в органах і тканинах. Необхідним доповненням до ролі перерахованих факторів є прояв індивідуальної реактивності організму при формуванні реакції на стрес [24,157], у тому числі на травму [84].

Для сучасного травматизму характерною рисою є висока питома вага множинних і сукупних ушкоджень. Найбільш тяжкими й значимими для життя є ушкодження серця [7,93,102]. За літературним даними, питання, пов'язані з непрямим ушкодженням серця в результаті травми, вирішені недостатньо. Розвиток вторинних змін серця у вигляді посттравматичної міокардіодистрофії, що мають причинно-наслідкові зв'язки із травмою, спостерігається від 6,4 % до 59,6 % випадків механічних травм різної локалізації [7,167]. Актуальність вивчення проблем діагностики ушкодження міокарда при ТХ визначається наявністю ряду практично важливих питань. Так, маловивченими залишаються питання про зміни системної гемодинаміки, механізми порушень і компенсації насосної функції серця, діагностичні критерії й характер ушкодження міокарда в різні періоди ТХ.

Важлива роль у розвитку порушень системної гемодинаміки й ушкодженні серця при ТХ належить патогенним регуляторним факторам. При різних патологічних станах, у тому числі й при критичних станах, велика увага приділяється патогенезу універсального механізму ураження окремих органів і функціональних систем [31,126,128,132]. Поряд з вивченням патогенетичних механізмів прямого впливу ушкоджувальних факторів, таких, як порушення мікроциркуляції, зменшення об’єму циркулюючої крові, механічних ушкоджень органів тканин, інфекційних ускладнень, останнім часом одним із головних завдань уважається дослідження процесів, зумовлених індукцією й нагромадженням агресивних медіаторів [61,73,85,132]. До таких медіаторів відносять цитокіни, лейкотриєни, простагландини, біогенні аміни, лізосомальні ферменти, активні форми кисню й інші, які розглядаються як дезорганізуючі й патогенні [22,117].

Прогресування циркуляторної гіпоксії при ТХ на фоні біологічної активності факторів гуморальної регуляції [186] визначає каскад патологічних взаємовідношень на різних рівнях організму: системному, органному, клітинному, молекулярному. Порушення кисневого режиму й обміну речовин виступає однією з основних ознак патогенетичних розладів при ТХ. Висока швидкість катаболічних реакцій зумовлює зменшення вмісту макроергічних фосфатів і нагромадження продуктів розпаду в органах і тканинах з порушеним кровотоком [98,286]. Гіпоксія клітин істотно збільшує проникність клітинних мембран і вихід внутрішньоклітинних ферментів у кров [69,102]. Розвиток гіпоксії при шоку відбувається як у результаті недостатнього вмісту кисню в крові, так і внаслідок порушення ферментних систем, що відповідають за утилізацію кисню тканинами [121]. Порушення метаболічних процесів усередині клітини викликають зміни кальцієвого гомеостазу [2,19,60,108]. Нестача макроергів викликає пригнічення багатьох функцій клітин і пластичних процесів, змінюється мембранна проникність, порушується робота клітинних «насосів» з перевантаженням кальцієм нейронів, гладком’язових клітин, кардіоміоцитів [17,94,100,173].

1.2 Сучасні уявлення про патогенез гемодинамічних порушень і ушкодження міокарда в ранньому періоді травматичної хвороби

Найбільш частим ускладненням періоду гострої реакції на травму, що становить перші 2-і доби, варто вважати гемодинамічні порушення [43,126,128,144,244], які відіграють провідну роль у патогенезі ТХ. Вони включають порушення центральної гемодинаміки з розвитком артеріальної гіпотензії й пригніченням продуктивності серця [7,69,132,135]. Порушення периферійної гемодинаміки супроводжуються розладами мікроциркуляції в окремих органах [33,34,53,168], які при прогресуванні можуть ускладнитися розвитком травматичного шоку [43,75,74] з появою синдрому поліорганної дисфункції [31,165,166].

На думку [31,72,75,125,166,244] стан кровообігу перебуває в прямій залежності від характеру й тяжкості травматичних ушкоджень, ендотоксемії, ступеня крововтрати й дефіциті об’єму циркулюючої крові.

Водночас істотний вплив на формування реакції організму на травму як тяжкий стрес [110] має індивідуальна реактивність, що визначається генетичними [152], біохімічними [31], імунологічними [116], нейроендокринними [76] регуляторними особливостями й міжсистемною взаємодією. У роботах [137,138,139,140] доведено наявність різної індивідуальної реакції центральної гемодинаміки в умовах тяжкого гострого стресу.

Стан кровообігу при тяжкому травматичному впливі характеризується зміною об’єму циркулюючої крові, величини ударного й хвилинного об’єму крові, частоти серцевих скорочень, ударного й серцевого індексу, загального периферійного опору судин [31,126]. Залежно від тяжкості травми в динаміці ТХ у праці [126] виділяють два типи порушення кровообігу, що характеризуються гіпоциркуляцією (малим серцевим викидом) і гіперциркуляцією. На підставі дослідження стану центральної гемодинаміки [31] було виділено 4 типи циркуляторних змін залежно від значень серцевого індексу через 10-12 годин після травми.

1) Гіперциркуляторний, що характеризується збільшенням серцевого індексу, ударного індексу, зниженням загального периферійного опору судин, тахікардією, невеликим підвищенням артеріального тиску, відзначається в осіб молодого віку з невеликою крововтратою на фоні вираженого психоемоційного стресу.

2) Нормоциркуляторний тип характеризується значеннями серцевого індексу, близькими до контрольних показників, трохи зниженими величинами об’єму циркулюючої крові, ударного індексу, тахікардією.

3) При помірно гіпоциркуляторному типі відзначається більш виражене зниження об’єму циркулюючої крові, серцевого й ударного індексу, збільшення загального периферійного опору судин, частоти серцевих скорочень.

4) Виражений гіпоциркуляторний тип, що характеризується прогресуючою гіповолемією (прогресуванням гіповолемії), значним зниженням серцевого, ударного індексу, тахікардією.

Дослідження гемодинамічних показників при сукупних та ізольованих травмах показали найбільш виражені зміни ударного й серцевого індексу. Уже в перші години після тяжкої травми значно знижується разова продуктивність серця до 50 %. Ударний індекс знижений і відновлюється лише частково, досягаючи при виписці 60-80 % від контрольного рівня. Незважаючи на компенсаторну тахікардію, хвилинний об’єм серця тривалий час був знижений і не відновлювався. У динаміці ТХ відзначається значне зростання артеріального тонусу й загального периферійного опору судин, що свідчать про прогресування централізації кровообігу. Збільшуються частота дихання, різниця між максимальним і мінімальним систолічними об’ємами серця, що вказує на залучення резервних можливостей дихання, спрямованих на стабілізацію роботи ССС [31,125,126,128]. При несприятливому перебігу ТХ уже в перші години після травми відзначаються виражені порушення кровообігу, що характеризуються більш значним зниженням ударного й серцевого індексу.

Виражений ступінь компенсаторних реакцій сприяє формуванню періоду відносної адаптації й стабілізації основних параметрів гемодинаміки на досить задовільному рівні [31,125,126]. Подальше спостереження показало, що вплив наслідків травми, ускладнення спричиняли розвиток гострої недостатності кровообігу й летальний кінець. Прогресування недостатності кровообігу відбувалося внаслідок зменшення разової продуктивності серця при високих значеннях частоти серцевих скорочень і загального периферійного опору. Зниження периферійного кровотоку на фоні вазоконстрикції й падіння перфузійного тиску крові приводили до прогресування генералізованої циркуляторної гіпоксії.

У роботах [20,165,166] гемодинамічні реакції при тяжких сукупних травмах класифікувалися на гіперкінетичний, еукінетичний, гіпокінетичний і виражено гіпокінетичний типи. На думку [166], гіперкінетичний тип кровообігу для тяжкої сукупної травми не характерний, оскільки при цьому типі травми відзначається незначний дефіцит об’єму циркулюючої крові, що компенсується скороченням ємнісного відділу венозної системи.

Еукінетичний тип виявляється в третини травмованих осіб, характеризується зниженням продуктивності серця з розвитком «синдрому малого викиду», централізацією кровообігу й гіпоперфузією органів і тканин. Величина серцевого індексу перебуває на нормальному рівні тільки за рахунок тахікардії. Однак збільшення загального периферійного опору судин, зниження ударного індексу свідчать про ішемічне ушкодження периферійних тканин на фоні порушеної мікроциркуляції [4,32].

При гіпокінетичному типі прогресує периферійна вазоконстрикція, знижуються разова й хвилинна продуктивність серця. Прискорення кровотоку за рахунок тахікардії в серці й мозку викликає обмеження за часом реакцій тканинного метаболізму й прогресування гіпоксичного ушкодження [246].

Виражений гіпокінетичний тип характеризується прогресуючим зниженням параметрів гемодинаміки, розвитком ускладнень, синдрому поліорганної дисфункції, летальністю. Гіпокінетичним типам реакцій кровообігу властиві більш тривалі строки стабілізації й висока частота ускладнень і летальності [31,129].

Зниження серцевого викиду й тісно пов'язане з ним зменшення об’єму циркулюючої крові займають центральне місце в патогенезі травматичного шоку [31,72,74,126,166]. Включення компенсаторних механізмів, зокрема, збільшення загального периферійного опору судин, спрямоване на підтримку артеріального тиску, розглядається як привілейоване кровопостачання органів життєзабезпечення й називається «централізацією кровообігу». Експериментально було доведено існування двох послідовних періодів розподілу кровотоку: децентралізація – зменшення артеріального тиску й централізація – підтримка артеріального тиску на достатньому рівні при зниженому систолічному і хвилинному об’ємі серця за рахунок перерозподілу кровотоку з вимиканням із циркуляції периферійних органів і тканин.

Виділяють кілька рівнів централізації кровообігу, включення яких дозволяє організму негайно перебудуватися й підтримувати кровопостачання життєво важливих органів на адекватному рівні при артеріальній гіпотонії й зниженні серцевого викиду [73].

Тканинний рівень характеризується перерозподілом кровотоку в термінальних відділах судинного русла з обмеженням руху крові по капілярах і скиданням її по шунтах. Цей тип забезпечує зменшення руху крові, сприяючи збільшенню венозного повернення, але зниження нутритивного кровотоку супроводжується прогресуванням тканинної гіпоксії [32,33,34,35]. Однак надмірне зростання тонусу периферійних судин може перевищити фізіологічну міру захисту й викликати негативні ефекти в мікроциркуляторному руслі. Разом з тим збільшення загального периферійного опору судин спричиняє зростання навантаження на серце й обмеження венозного повернення [32,33].

Другий рівень централізації – органний або регіонарний – забезпечує вибіркове кровопостачання центральних ділянок органів. При травматичному шоку було показано зменшення об’єму ниркової перфузії в 5 разів і зниження співвідношення кровотоку в кірковій і мозковій речовині з 9:1 до 1:1 [127].

Третій рівень централізації кровообігу характеризується привілейованим кровопостачанням одних органів за рахунок зниженого кровотоку в інших. На думку [35,167], виділені рівні централізації кровообігу включаються в певній послідовності і є різними ланками адаптації організму до циркуляторної гіпоксії.

Розлади гемодинаміки, що є основною ознакою травматичного шоку, супроводжуються тяжкими морфологічними змінами у всіх ланках ССС [5,7,123]. На думку більшості дослідників [8,13,46,73,99,123], до основних патологоанатомічних ознак шоку належать розлади мікроциркуляції, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, геморагічний синдром, коагулопатія, дистрофічно-дегенеративні зміни внутрішніх органів, пов'язані із циркуляторної гіпоксією. За даними [46,123] кількість функціонуючих капілярів у внутрішніх органах при шоку значно знижується, зменшується кровотік в артеріальному й венозному відділах мікроциркуляторного русла. При цьому в частині капілярів і венул міститься тільки плазма. При травматичному шоку суттєво порушується кровообіг у венулярному відділі мікроциркуляторного русла з різким розширенням венул, утворенням агрегатів еритроцитів у вигляді монетних стовпчиків, мікроконгломератів з формених елементів крові й мікротромбів [167].

Розвиток дисемінованого внутрішньосудинного згортання характеризується рідким станом крові в серці й великих судинах, геморагічним діатезом, утворенням тромбів у мікроциркуляторному руслі внутрішніх органів, що викликають інфаркти [5,7].

Мікроскопічне дослідження міокарда в загиблих від травматичного шоку виявило нерівномірне кровонаповнення з розширенням капілярів і еритростазом, периваскулярним набряком, розпушенням і набряком сполучної тканини. У кардіоміоцитах відзначаються осередкова базофілія, втрата поперечної «покресленості», осередковий некроз. Найбільш виражені патоморфологічні зміни виявляються під ендокардом лівого шлуночка.

Електронно-мікроскопічні дослідження міокарда показали, що вже в перші дві години після травми максимально виражена альтерація кардиміоцитів [46,123]. Практично відразу реагують на травматичний вплив мітохондрії з порушенням форми, розмірів і будови. В ендотеліальних клітинах капілярів збільшується кількість піноцитозних пухирців, плазмолемних виростів. Однією з ознак ушкодження мембранних структур судинної стінки є діапедезні екстравазати, що виникають під впливом біологічно активних речовин – серотоніну, гістаміну, лізосомальних ферментів. У перші години після травми в кардіоміоцитах знижується активність сукцинатдегідрогенази, АТФ-ази, зменшуються запаси глікогену. Вираженість і поширеність структурних змін міокарда прямо залежать від тяжкості травми й часу, що минув з моменту нанесення травми [167].

Уважають, що зміни функції серця відбуваються під впливом токсичних продуктів, що утворюються в результаті прогресування гіпоксії/ішемії [7,31]. Недостатність кровообігу поєднується з виявленими метаболічними, ензиматичними й морфологічними ознаками ушкодження міокарда [123,158,288]. Фокальні некрози міофібрил виявляються у тварин через 14 діб після шоку при значному пригніченні насосної функції й скорочувальної здатності серця.

1.3 Біологічна роль системи оксиду азоту в організмі людини й ссавців та регуляторний вплив на діяльність серцево-судинної системи

В останнє десятиліття було встановлено, що найпростіша хімічна сполука – NO – продукується ферментативним шляхом в організмі тварин і людини, здійснює регуляцію внутрішньо- і міжклітинних процесів [198,215,237,238,248,283]. Порушення механізмів регуляції за участю NO відзначають при гіпертензії [37,103,233], ішемії міокарда [27,47,257,274], тромбозах [209,236,263], інфекціях [6,203,204,205,225], пухлинному рості [48,71] та ін. Лавиноподібне зростання публікацій, присвячених біології NO, дозволило редакції журналу «Science» в 1992 році проголосити NO «молекулою року» [248]. Оксид азоту за своєю хімічною природою відноситься до двохатомних нейтральних молекул. Малі розміри й відсутність заряду забезпечують цій молекулі високу проникність через мембрани клітин і субклітинних структур. Коефіцієнт дифузії для NO є приблизно в 1,4 рази вищим, ніж для кисню при 370 С [162]. NO утворюється з амінокислоти L-аргініну [179,207] у результаті реакції, що каталізується ферментом NO-синтазою

L-аргінін + НАДФН2 + О2 → NO + L-цитрулін.

Ферменти, що беруть участь у синтезі NO, є унікальними за складністю організації, вони включають багато різноманітних кофакторів: ФМН, ФАД, гем і кальцій-кальмодулін і три субстрати – аргінін, кисень і НАДФН [111,141,213,228]. Сумарне рівняння каталізованої NO-синтазної реакції включає п’ятиелектронне (N-3 - N+2) окиснення атома азоту аргініну, сполучене з окисненням НАДФН.

 В утворенні NO і цитруліну бере участь молекулярний кисень. Отже, NO-синтазний механізм утворення NO – це синтез його в присутності кисню [25]. При патологічних процесах на фоні гіпоксії або ішемії активність NO-синтазного механізму може знижуватися й підвищуватися активність нітритредуктазних систем, а також активується неокиснювальний механізм утворення сечовини з L-аргініну під впливом ферменту аргінази [191,196,212,219]. Наявність NO-синтазних систем в організмі, лімітуючи утворення нітритних і нітратних іонів, забезпечує захист гемоглобіну від окиснення й, відповідно, організм загалом від токсичного впливу нітросполук. Однак рівновага NO-синтазних і нітритредуктазних систем сприяє достатньому надходженню в організм нітритів і нітратів [114,162,281].

 Синтезований NO має як аутокринну, так і паракринну дію, впливаючи на метаболічні процеси в самих клітинах і розташованих по сусідству. Серед клітинних мішеней NO виділяють залізовмісні ферменти й білки – такі, як гуанілатциклаза, NOS, гемоглобін, дихальні ферменти мітохондрій, ферменти циклу Кребса, ферменти синтезу білка й ДНК [272]. Зв'язування із залізовмісною ділянкою ферменту зумовлює зміни його активності. Це має велике значення в прояві цитотоксичної дії макрофагів, розслабленні м'язів судин, шлунково-кишкового тракту, у транспорті кисню, утворенні АТФ [248].

 Поліфункціональність оксиду азоту можна розділити на 3 типи:

1. Регуляторний вплив NO на судинний тонус, адгезію клітин, проникність судин [145], нейротрансмісію [109], бронходилатацію, агрегацію тромбоцитів [264], систему протипухлинного імунітету [71], функцію нирок [81]. Ефекти NO пов'язані з активацією розчинної форми гуанілатциклази. Гуанілатциклаза каталізує біосинтез цГМФ із гуанозинтрифосфату [113]. Відбувається це при взаємодії NO із залізом гема феропротопорфірину IX, що специфічно змінює його структуру. Така структурна перебудова зумовлює різке збільшення активності гуанілатциклази й нагромадження цГМФ [124], що викликає розслаблення м'язового тонусу судин [171].

2. Захисна дія NO проявляється в його антиоксидантному захисті [266].

 3. Ушкоджувальна дія NO виражається в інгібуванні різних ферментів, порушенні структури ДНК, активації процесів ПОЛ і зниженні антиоксидантного потенціалу клітин [176].

Аргінін є необхідним компонентом для синтезу білка, біосинтезу амінокислот, циклу сечовини. За рахунок дії аргінази аргінін розпадається на сечовину й орнітин [214]. Утворення аргініну з орнітину проходить через реакцію утворення цитруліну, аргініносукцинат-синтетаза запускає конденсацію цитруліну й аспартату в аргініносукцинат. Далі аргініносукцинат розщеплюється на аргінін і фумарат, що зв'язує тим самим цикл сечовини й цикл трикарбонових кислот. Цикл сечовини зв'язаний як із циклом трикарбонових кислот, так і із циклом оксиду азоту [162 ]. NO-синтазний механізм утворення NO – це синтез у присутності кисню [45]. При нестачі кисню в умовах функціональної або патологічної гіпоксії знижується участь NO-синтазного механізму. L-аргінін більшою мірою піддається впливу неокиснювальної реакції аргінази з утворенням сечовини й орнітину [267]. Гіпоксія/ішемія має пригнічувальний вплив на активність NO-синтазного механізму [22,91]. На сьогоднішній день відома група ферментів – синтаз оксиду азоту, що беруть участь в утворенні NO з L-аргініну. Усі NO-синтази мають різні мішені й різну каталітичну активність [9,241,260].

 Нейрональна NO-синтаза, або NO-синтаза I типу, виявляється в нейронах мозку, у більшій мірі в нейронах мозочка й астроглії [195,216,235]. Регуляція цього ферменту відбувається за участі іонів СаІ+. Швидкість максимального окиснення L-аргініну під впливом нейрональної NO-синтази становить більше ніж 300 нмоль/мг∙хв [226].

 NO-синтаза II типу, або індуцибельна NO-синтаза, була виділена з макрофагів [205]. Швидкість максимального окиснення L-аргініну з утворенням NO становить 1600 нмоль/мг∙хв. Цей фермент на відміну від конституїтивних форм не є залежним від СаІ+ і кальмодуліну [184]. Для індуцибельної NO-синтази індукторами експресії є прозапальні цитокіни IL-1в, TNF-б, IFN-г, LPS – ліпополісахариди [206,208].

 NO-синтаза III типу, або ендотеліальна, виявлена в ендотеліальних клітинах [213,231,260,277]. Як і нейрональна NO-синтаза, ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) є кальмодулінзалежною і залежить від концентрації СаІ+ [21]. Максимальна швидкість окиснення L-аргініну становить 15 нмоль/мг∙хв.

 Для проведення NO-синтазної реакції необхідні не тільки L-аргінін, але й НАДФ і тетрагідробіоптерин. За своєю хімічною будовою тетрагідробіоптерин подібний до структури флавінмононуклеотиду [113,162]. Уважається, що така подібність дозволяє брати участь цим сполукам в окиснювально-відновних реакціях. Хімічна будова всіх NO-синтаз визначається наявністю СООН-термінального кінця або так званого оксидазного домену, де перебувають місця зв'язування НАДФ, ФАД і ФМН, що виконують роль переносу електронів від НАДФ до кисню. Протилежний кінець NO-синтази представлений регуляторним доменом, де розташована кальмодулінзв’язувальна ділянка. В ділянці, близькій до NH2 кінця, відбувається сполучення L-аргініну і тетрагідробіоптерину, активований кисень включається в реакцію утворення N-гідрокси-L-аргініну з подальшим перетворенням у L-цитрулін з виходом NO. Важливо відзначити, що для утворення як NO, так і L-цитруліну, необхідний молекулярний кисень. Однією з основних особливостей синтезу оксиду азоту в NO-синтазному механізмі є присутність кисню. Відповідно при станах, пов'язаних з нестачею кисню, роль NO-синтазного механізму може знижуватися [223]. При патологічних станах на фоні гіпоксії/ішемії можливе заміщення NO-синтазного шляху утворення NO на неокиснювальний, той, що не потребує присутності кисню, аргіназний [177,178]. Субстратом як для NO-синтазного, так і для аргіназного механізмів є L-аргінін. У результаті пригнічення NO-синтази активується аргіназа, яка каталізує утворення з L-аргініну сечовини й орнітину [47,89]. Існує ще один неокиснювальний механізм утворення NO з NO-2 у ході нітритредуктазної реакції. При цьому інтенсивність утворення NO при активації нітритредуктазних систем в організмі людини і ссавців в 1000 разів перевищує інтенсивність NO-синтазної реакції [162]. Це пов'язане з тим, що NO-синтази перебувають далеко не у всіх клітинах організму, порівняно з мітохондріями й структурами ендоплазматичного ретикулуму з їх електронно-транспортними ланцюгами, що беруть участь у відновленні NO-2 в NO. Домінувальна роль нітритредуктазних систем зумовлена більшою кількістю гемоглобіну й міогемоглобіну, що беруть участь в утворенні Hb-NO-комплексів. У зв'язку із цим є очевидним існування NO-синтазного механізму. За рахунок потужної нітритредуктазної реакції гемоглобін стає вразливим щодо метгемоглобінутворювальної дії NO2- [114,169].

Існування NO-синтазних систем обмежує утворення нітритних і нітратних іонів, тим самим захищаючи гемоглобін від окиснення й організм загалом від токсичного впливу нітросполук [172]. Разом з тим, саме NO-синтазна реакція забезпечує організм необхідною кількістю нітратів і нітритів ендогенного походження. Активність нітритредуктазних систем дозволяє сполукам L-аргінін-NO функціонувати як замкненому циклу, який називається циклом оксиду азоту [114,162]. Формування циклічних зв'язків у різноманітних реакціях метаболізму розглядають як механізм, що забезпечує високий ступінь упорядкованості й зв’язаності систем біохімічних реакцій [18,150]. У випадку інтенсивного утворення високореакційної вільнорадикальної сполуки NO механізм циклу забезпечує поряд з її наробкою досить швидке виведення шляхом перетворення в менш активні речовини – іони нітритів і нітратів [9,10]. У циклі оксиду азоту виділені NO-синтазна компонента (L-аргінін-NO), що здійснює синтез NO у присутності кисню, й нітритредуктазна компонента (NO2—NO), активність якої збільшується при відсутності кисню. У циклі оксиду азоту основними сполуками, що виділяються з організму, є нітрати. Нітрити беруть активну участь у метаболічних реакціях з утворенням NO, практично не виділяються з організму [162].

Однією з особливостей циклу NO є його роль у забезпеченні взаємозв'язку між різними структурно-функціональними рівнями. Це забезпечується завдяки активному транспорту NO на більші відстані у зв'язаному стані з гемоглобіном або з іншими сполуками – нітрозотиоли, моно- і динітрозильні комплекси заліза, нітрозаміни [14,248]. NO виступає як хімічний посередник, що синтезований спеціалізованими клітинами й надходить до кровотоку. У цьому зв'язку NO, що має телекринні ефекти, подібний до гормонів. Разом з тим NO діє і шляхом місцевої дифузії, маючи паракринні ефекти [237,238]. Також NO набуває властивості вторинного посередника гормонів на внутрішньоклітинному рівні. Реалізація ефектів NO здійснюється за підтримкою циклу оксиду азоту як молекулярного механізму внутрішньо- і міжклітинної взаємодії [111,230].

 Особливістю циклу оксиду азоту є те, що він діє як каталізатор завдяки відтворенню інтермедіатів, виконуючи сигнальну функцію [64]. Це відрізняє його від метаболічних схем циклів, що мають енергетичну функцію. Цикл оксиду азоту тісно взаємопов’язаний із циклом трикарбонових кислот і циклом сечовини [64,162]. Залежно від функціонального стану клітин у системі взаємопов’язаних циклів система синтезу NO може саморегулюватися й адаптуватися до певних умов. Тому поряд з аналізом регуляторної ролі ендогенного NO у функціонуванні CCC [145,229,240], на наш погляд, необхідно вивчити метаболічні перетворення NO при патологічних умовах, таких, як ТБ, що супроводжується тяжкою стрес-реакцією, генералізованою гіпоксією, гіповолемією, ендотоксемією [31,50].

 Аналіз літературних даних свідчить про неоднозначність поглядів на роль системи оксиду азоту при критичних станах, супроводжуваних прогресуванням генералізованої гіпоксії [15,22,156]. У гіпоксичних умовах вміст eNOS у тканинах серця, мозку знижується. Виникає дефіцит синтезу NO, що спричиняє вазоконстрикцію і порушення структурно-функціональних і метаболічних процесів [79,85]. Крім того, висловлюється думка про зниження продукції NO за рахунок включення при гіпоксичних станах нітритредуктазних механізмів і зв'язування його із супероксидним радикалом [115] з утворенням токсичної сполуки пероксинітриту [170,176]. Ця взаємодія є найшвидшою із всіх біохімічних реакцій. Пероксинітрити легко проникають через біліпідний шар мембрани клітин й інгібують білки мітохондріального дихального ланцюга, знижують продукцію АТФ і порушують кальцієвий гомеостаз, пригнічують антиоксидантні ферменти, тим самим підсилюючи утворення супероксидного радикала й пероксинітриту [134,199,290]. Пероксинітрити змінюють і розривають ланцюги ДНК, інгібуючи ДНК-лігазу, викликаючи ушкодження ДНК і клітини загалом [70,201,258,284]. При дії пероксинітритів відбувається активація МРТ (mitochondrial permeability pores) – пор [249,273,276,279]. У результаті відкриття МРТ-пор відбувається вихід цитохрому с – потужного проапоптотичного фактора з мітохондрій у цитоплазму. У цитоплазмі під впливом цитохрому с відбувається каскад реакцій активації каспаз, що запускають апоптоз [122,190,197,234]. Уважається, що загибель клітин при тяжкій гіпоксії переважно опосередкована механізмами апоптозу [259,278]. Механізмами, що ініціюють запуск апоптозу, вважаються зниження АТФ [36,44], зниження активності ферментів антиоксидантного захисту суперокиддисмутази [70,194,243] і глутатионпероксидази [217,224], збільшення вільнорадикального окиснення, порушення цілісності мітохондріальної мембрани, виходу цитохрому с [284,294].

 Незважаючи на численні дослідження, присвячені ролі оксиду азоту при різних патологічних станах, таких, як інфаркт міокарда, гіпертонія, стенокардія, атеросклероз, цукровий діабет, висновки про регуляторні механізми цієї універсальної сполуки досить суперечливі [155]. З одного боку, доведено, що оксид азоту відіграє протекторну роль при ішемічному ушкодженні мозку, серця [88,210,232], а з іншого, показано, що кероване зниження синтезу NO за рахунок інгібування NOS зменшує ушкодження органів при ішемії/гіпоксії [209,263,274].

 Дослідженнями останніх років було доведено, що вплив оксиду азоту на ССС реалізується через його ефекторну дію на насосну функцію серця й судинний опір [85,86,119,145,155]. Рівень ендогенного NO впливає на реалізацію фундаментального регуляторного механізму скорочувальної здатності міокарда, механізму Франка-Старлінга, що відображає залежність «довжина-сила» [287]. Пригнічення активності NO-синтази й зниження рівня NO значно зменшують ефективність гетерометричного механізму серцевої діяльності, що супроводжувалося зменшенням серцевого викиду при збільшенні кінцево-діастолічного тиску [270]. Зниження вмісту NO у міокарді викликає підвищення тонусу коронарних судин і зменшення коронарного кровотоку [275]. Введення в перфузійний розчин донора NO супроводжувалося збільшенням серцевого викиду у відповідь підвищення кінцево-діастолічного тиску [232]. Цей ефект NO пояснюється його здатністю зменшувати чутливість скорочувальних білків до іонів Са2+ [175,293]. Це узгоджується з тим, що при навантаженні серця об’ємом рівень синтезу NO зростає на 46 % [119,120]. Особливістю NO є здатність впливати на рівень споживання серцевим м'язом кисню й ефективно його використовувати [119,120]. Введення попередника L-аргініну або донора NO нітропрусиду натрію викликало значне зниження споживання кисню серцем.

 Велика серія досліджень [27,47,86,170] із визначення ролі системи NO в патогенезі ушкоджень серця, порушення кардіогемодинаміки й судинного тонусу при гострій ішемії-реперфузії й інфаркті міокарда показали істотне пригнічення активності NO-синтази, збільшення активності аргінази в ішемізованих ділянках. Дослідження позитивного впливу L-аргініну на перебіг гострої ішемії-реперфузії міокарда виявило зменшення аритмій, зниження периферійного опору судин, збільшення хвилинного об’єму серця, зменшення зон некротичного ушкодження [88]. У свою чергу, нітросполуки, застосовувані у фармакологічних дозах, і саме джерело ендогенного синтезу NO і інших нітросполук (L-аргінін) мають доведену протигіпоксичну, кардіопротекторну дію [86,162,180]. Властивості системи NO відповідають критеріям стрес-лімітувальних систем [80]. Активація системи NO сприяє активації інших стрес-лімітувальних систем, що додатково підсилює її антистресорні й адаптогенні функції. Взаємодія системи NO є багаторівневою і поєднує системи ГАМК-ергічну, опіоїдергічну, систему цитопротекторних простагландинів групи Е і І2  [181,182].

 Виходячи з викладеного, виникає необхідність у проведенні досліджень із метою встановлення ролі оксиду азоту в розвитку порушень системної гемодинаміки, ушкодженні міокарда при ТХ.

1.4 Роль регуляторних систем у порушенні системної гемодинаміки й ушкодженні міокарда при травматичній хворобі

Травматичний вплив як тяжка стрес-реакція в першу чергу супроводжується збільшенням синтезу катехоламінів [67,142,218]. КХ мають багатобічну й потужну дію на всі види обміну у всіх клітинах [63]. Вони викликають зсув до катаболізму через активацію ферментів: відбувається розпад глікогену до глюкози в печінці й до лактату в м'язах, жиру – до жирних кислот і гліцерину, білків – до амінокислот з наступним переамінуванням у кетокислоти. Катехоламіни збільшують глюконеогенез, синтез кетонових тіл, холестерину й сечовини в печінці, пригнічують синтез глікогену й жиру. Збільшення продукції катехоламінів приводить до гіперглікемії, гіперлактатемії, нагромадження жирних кислот, амінокислот, сечовини, нагромадження кетонових тіл і холестерину в плазмі крові. Активація CAC при травмі як тяжкої стрес-реакції визначає гіперкатаболічну калоригенну стратегію, коли організму, щоб вижити, потрібні збільшене надходження субстратів циклу Кребса, функціонування дихального ланцюга, синтез АТФ. Метаболічні ефекти катехоламінів (КХ) надають енергію для максимізації функцій головного мозку, серця, легень, зберігаючи гомеостаз [63,255].

У відповідь на травматичний вплив в організмі розвиваються різного роду зміни: місцеві й загальні, морфологічні й функціональні, специфічні й неспецифічні, пристосувальні й патологічні. Вираженість, послідовність і тривалість вищевказаних реакцій визначається функціональним станом ланок ендокринної системи, яка здійснює регуляцію, координацію й інтеграцію діяльності всіх морфофункціональних систем організму, спрямованих на збереження гомеостазу, забезпечення адаптації й резистентності організму [38,39,50,167]. Однією з найбільш реактивних, потужних регуляторних систем, що відповідають за включення різноманітних компенсаторно-пристосувальних реакцій, а також патологічних реакцій організму у відповідь на будь-який стресорний вплив, у тому числі й шокогенну травму, є САС. Значення активації САС, що супроводжується збільшенням продукції КХ, виражається в участі в екстреній перебудові обмінних процесів і функціонування життєво важливих регуляторних (нервової, ендокринної, імунної) і виконавчих (серцево-судинної, дихальної, видільної, гемостазу й ін.) систем на «аварійний», енергетично витратний рівень і мобілізації механізмів адаптації й резистентності організму при дії на нього шокогенних факторів. У свою чергу, як надлишок, так і нестача КХ може мати на організм і виражену патогенну дію [7,24,72,73]. Активізація САС у перші години після нанесення шокогенної травми є біологічно доцільною реакцією критичного стану ушкодженого організму. Під впливом посиленого синтезу, секреції, розподілу КХ у крові, тканинах, органах включаються й активізуються життєво важливі адаптивні й гомеостатичні механізми, які реалізуються за участю різних відділів нервової, ендокринної, серцево-судинної систем. Збільшення функціональної активності САС сприяє забезпеченню метаболічної і функціональної діяльності вегетативного й соматичного відділів нервової системи, що спрямовано на підтримку артеріального тиску на стабільному рівні при зниженому хвилинному об’ємі крові зі збереженням задовільного кровопостачання й перфузії головного мозку й серця [101,287] на фоні зменшення надходження крові в нирки, печінку, кишечник, м'язи.

Збільшена продукція адреналіну впливає на функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової системи [29,30]. Активізація САС сприяє посиленому виділенню опіоїдних пептидів, що знижують гіперактивність ноцицептивної системи. Збільшення продукції ендорфінів гіпофізом і мет-енкефалінів наднирковими залозами зменшує розлади ендокринної системи, метаболічних процесів, мікроциркуляції [61,107], сприятливо впливає на діяльність дихального центру, послаблює ацидоз, стабілізує кислотно-основний стан [4]. Найважливішим механізмом є мобілізація метаболічних процесів за допомогою зміни активності аденілат- і гуанілатциклазних систем клітинних мембран, реакцій ліполізу, гліколізу, глікогенолізу, глюконеогенезу, енергетичного й водно-електролітного обміну [39,40]. Опіоїдні пептиди, що утворюються при травматичному шоку, інгібують як вивільнення КА із закінчень синаптичних волокон у судинах, так і їхній фізіологічний ефект, що супроводжується прогресуванням артеріальної гіпотензії, пригніченням кровообігу, збільшенням шоку. Отже, посилена продукція опіоїдних пептидів у посттравматичному періоді, що сприяє зниженню активності САС на фоні прогресування гіповолемії й гіпотензії, із захисної реакції перетворюється в ушкоджувальну. У свою чергу, недостатня активність САС також сприяє декомпенсації мікроциркуляції, прогресуванню гіпоксії з порушенням структури й функції органів і тканин, ослабленням захисних механізмів і зниженням загальної реактивності.

У перші години після нанесення тяжкої травми концентрація адреналіну підвищується в 10-30 разів, норадреналіну – в 2-5 разів, що пов'язано з вираженістю гіповолемії, гіпоксемії й ацидозу [154], при цьому головна роль належить рефлексам з ноци-, баро- і хеморецепторів тканин, судин, серця, що виникають у відповідь на їхню альтерацію, гіпоперфузію, гіпоксію й порушення метаболічних процесів. У міру прогресування травматичного шоку вміст адреналіну й норадреналіну в крові знижено порівняно з еректильною фазою шоку, але підвищено порівняно з нормою [41]. При подальшому поглибленні торпідної фази шоку на фоні підвищеного вмісту адреналіну різко знижується рівень норадреналіну в крові, а в тканинах міокарда, мозку й печінки зменшується вміст як адреналових, так і екстраадреналових КХ [202]. У термінальний період травматичного шоку значно знижується вміст катехоламінів у крові, серці, головному мозку, нирках, печінці [24]. У стадії необоротного шоку концентрація катехоламінів різко зменшується, знижується чутливість рецепторів до екзогенних КХ, пригнічується активність моноамінооксидази [66].

Інтенсивний ліполіз, що відбувається в результаті підвищеного катаболізму, супроводжується нагромадженням різних проміжних продуктів метаболізму жирів. У відповідь на нейрогуморальну стимуляцію відбувається вивільнення жирних кислот з фосфоліпідів клітинних мембран і під впливом ферментної системи простагландин-синтетази утворюються простагландини [12,68]. Висока біологічна активність простагландинів сприяє включенню їх у загальний ланцюг гуморальних взаємовідношень при шоку на різних рівнях. На молекулярному рівні через систему ЦН простагландини регулюють метаболічні реакції, на субклітинному рівні через мембрани лізосом впливають на активність протеолітичних ферментів. Дія простагландинів на клітину змінює судинну проникність [23]. Порушення рівноваги між групами простагландинів і їх метаболітів, що мають протилежну дію, є причиною розладів діяльності органів і систем [221]. При стресі відбувається посилення процесів ліпопероксидації [105,181,182]. Співвідношення різних форм простагландинів визначається станом функціональної активності про- і антиоксидантної систем. У свою чергу, простагландини ПгЕ2, простациклін послаблюють дію стресу [189], а ПгF2б, тромбоксан – підсилюють [164,187,254]. Одним з патогенетичних механізмів участі стресу в розвитку ішемії/гіпоксії міокарда є включення потужного адренергічного компонента, що супроводжується спазмом гладкої мускулатури, коронароспазмом. Явище стійкого вазоспазму стає причиною вторинного ішемічного ураження міокарда [107]. При ТХ відзначаються несприятливі зміни співвідношення важливих вазоактивних регуляторів простацикліну й тромбоксану А2, синтез коронародилататора простацикліна інгібується [295]. Стрес-індукований «викид» КХ у кров потенціює згортання крові й тромбоз коронарних судин. У результаті агрегації тромбоцитів і виділення потужних вазоактивних речовин, таких, як тромбоксан А2, серотонін, гістамін, відбувається посилення вазоспазму в поєднанні із тромбозом [188].

Виражену протилежну дію має простациклін. Інгібуючи агрегацію тромбоцитів, він виступає в якості протиконстрикторного й антитромбозного вазоактивного агента [252,271]. Зниження синтезу простацикліну й збільшення тромбоксану А2 у циркулюючій крові при ТХ погіршують властивості системи згортання крові, збільшують вазоспастичні реакції й сприяють нестабільній роботі міокарда [133]. Виражену вазоконстрикторну дію мають продукти циклооксигеназної реакції лейкотриєни, пригнічуючи скорочувальну здатність міокарда, викликаючи коронароспазм, сприяючи нагромадженню Са2+ у цитозолі кардіоміоцитів з розвитком контрактури [193,251]. Стан нейрогуморальної регуляції судин, а саме стан стрес-індукувальної і стрес-лімітувальної систем, визначає характер і тяжкість стрес-реакції [16,78,103]. Особлива роль у реалізації компенсаторних механізмів при ТХ належить вторинним посередникам внутрішньоклітинної системи – ЦН: циклічному аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічному гуанозинмонофосфату (цГМФ) [211]. Циклічним нуклеотидам, як і іншим месенджерам (Са2+, інозитолтрифосфату, діацилгліцеролу) належить пускова роль багатьох внутрішньоклітинних механізмів [148]. Ефекти цАМФ виражаються в посиленні енергоутворення, гальмуванні процесів проліферації й стимуляції диференцировки клітин [200]. цГМФ має протилежні ефекти [105,282]. Гострі стресові ситуації спричиняють збільшення вмісту ЦН у крові й внутрішніх органах [143].

Отже, роль факторів гуморальної регуляції у формуванні гемодинамічних порушень і ушкодження міокарда в ранньому періоді ТБ відображена недостатньо. Вимагають уточнення особливості функціонування регуляторних систем залежно від тяжкості перебігу, реактивності й резистентності виконавчих функціональних систем організму.

**АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Аналіз літературних й отриманих у процесі дослідження даних дозволив зробити узагальнення результатів. При вивченні ТХ як порушення життєдіяльності організму, що виникає внаслідок механічного впливу і виявляється у вигляді складного комплексу порушень життєво важливих функцій, було визначено основні причинно-наслідкові відношення ролі гуморальних факторів у регуляції ССС.

У ранньому періоді ТХ порушення системної гемодинаміки відображали загальні закономірності реакцій ССС на екстремальний вплив – травму як тяжку стрес-реакцію. Загальними закономірностями реакції системної гемодинаміки були зростання судинного тонусу і пригнічення продуктивності серця. Високий розкид значень параметрів насосної функції і продуктивності серця дозволив уже через 3 години після травми розподілити тварин на дві груп залежно від величини СІ, що був високоінтегративним показником компенсаторно-пристосувальних механізмів системної гемодинаміки: 1-а група з гіподинамічним типом і 2-а з декомпенсованим типом системної гемодинаміки. Виявлені порушення системної гемодинаміки були оцінені з позицій стадійності.

При гіподинамічному типі виявлено механізми адаптивного характеру, спрямовані на відновлення і стабілізацію діяльності ССС. Первинними змінами реакції ССС на травму були збільшення периферійного тонусу судин, тахікардія і пригнічення продуктивності серця. Виявлене зниження функціональних резервів серця пояснювалося збільшенням ЧСС, зменшенням періоду діастоли і часу відновлення енерговитрат кардіоміоцитів. Зростання ППОС за рахунок спазму периферійних судин спричиняло посилення навантаження на міокард. Надалі виявлялася зміна реакції системної гемодинаміки. Прогресуюче збільшення ППОС зумовлювало підвищення значень ОСВ, ПОК і УІ. Зниження ЧСС було спрямовано на подовження періоду діастоли для більш повноцінного відновлення енерговитрат кардіоміоцитів і збільшення сили скорочення. Показники СДТ знаходилися на рівні контрольних значень, що свідчило про адекватну реакцію функціонування ССС. Зниження СІ характеризувало переключення регуляторних механізмів на більш «вигідний» в енергетичному відношенні, такий, що сприяє збереженню і захисту міокарда в умовах високого навантаження. Зазначені особливості регуляції серцевої діяльності в наступному періоді сприяли відносній стабілізації параметрів системної гемодинаміки. Помірне збільшення ОСВ, ПОК, УІ, ППОС, відновлення ЧСС і СІ свідчили про включення компенсаторно-пристосувальних механізмів, спрямованих на рівномірний розподіл кровотоку, зменшення судинного тонусу і зниження навантаження на серце. Особливістю функціонування ССС для гіподинамічного типу системної гемодинаміки була підтримка СДТ на стабільному рівні протягом усього періоду спостереження за рахунок збільшення периферійного тонусу судин і підвищення продуктивності серця на визначених етапах.

Однак подальше спостереження виявило розвиток вторинної гіподинамії, що виражалося в поступовому зниженні продуктивності серця за рахунок підйому ППОС. Прогресуюче пригнічення серцевої діяльності розвивалося внаслідок формування вторинної посттравматичної міокардіодистрофії й ускладнювалося зростанням судинного тонусу. Декомпенсований тип реакції системної гемодинаміки з перших годин після травми виявлявся у вигляді пригнічення продуктивності серця і значного підйому ППОС. Протягом усього періоду спостереження всі порушення параметрів системної гемодинаміки прогресували. Декомпенсований тип виявлявся у більш ніж чотириразовому збільшенні ППОС і в більш ніж триразовому зниженні СІ, у прогресуючій артеріальній гіпотензії. Зазначені порушення викликали пригнічення серцево-судинної діяльності, утворюючи замкнене коло розладів кровообігу. Це спричиняло формування травматичного шоку і загибель тварин.

При аналізі маркерів ушкодження міокарда було встановлено, що в ранньому періоді ТХ виявлялися два типи реакцій міокарда, які були проявом індивідуальної резистентності організму й зумовлювали перебіг і вихід хвороби. Перебіг гострого періоду виявлявся загальною закономірністю при різних типах порушень системної гемодинаміки і виражався в активації процесів ліпопероксидації з накопиченням продуктів ПОЛ і виснаженням резервів АОС. Це зумовлювало посилення активації кислої фосфатази і катепсину D у крові з ушкодженням міокардіальних клітин і збільшенням активності кардіоселективного маркера КФК-МВ. Ступінь розвитку гіперферментемії був в більшому ступені виражений у групі з декомпенсованим типом системної гемодинаміки і свідчив про прояв необоротних деструктивно-дистрофічних патологічних процесів у серцевому м'язі. Для гіподинамічного типу системної гемодинаміки характерним було включення адаптивних механізмів, що виражалося в поступовому зниженні накопичення продуктів ПОЛ, відновленні резервів АОС, зменшенні активності лізосомальних ферментів і КФК-МВ. Однак інтенсивність і тривалість патологічних реакцій, що пригнічують серцеву діяльність, викликали розвиток вторинної посттравматичної міокардіодистрофії як вихід раннього періоду ТХ.

При вивченні стану і ролі функціональної активності САС у формуванні порушень системної гемодинаміки в ранньому періоді ТХ було відзначено спільну закономірність реакцій в обох групах. З перших годин після травми спостерігалося різке збільшення активності САС з перевагою продукції адреналіну. Ця реакція розцінювалася як захисно-пристосувальна, спрямована на збільшення тонусу судин і підтримку СДТ. Для обох груп у перші години після травми збільшення рівня КХ мало односпрямовану реакцію, однак у 2-й групі ступінь активації адреналінової ланки був більш виражений порівняно з 1-й групою. Протягом гострого періоду ТХ рівень КХ мав помірне адекватне підвищення, що сприяє стабільному рівню СДТ. У 2-й групі надмірна продукція адреналіну викликала ушкоджувальний вплив на показники системної гемодинаміки, збільшуючи зростання периферійного тонусу судин, пригнічувала продуктивність серця і сприяла декомпенсації мікроциркуляції і прогресуванню генералізованої гіпоксії. У свою чергу тривалий вплив високих концентрацій адреналіну в гострому періоді ТХ зумовлював дистрофічні порушення в органах і тканинах у цілому й у міокарді зокрема протягом усього раннього періоду ТХ.

Виявлене зниження продукції КХ після завершення гострого періоду ТХ в обох групах було наслідком виснаження вираженої функціональної активності САС і у свою чергу послабляло захисні механізми перебігу ТХ. Особливістю функціонування САС при ТХ було зниження продукції норадреналіну, що у 2-й групі розвивалося вже через 12 годин після травми і впливало на продуктивність серця. У 1-й групі продукція норадреналіну була на досить оптимальному рівні, сприяючи збільшенню сили серцевих скорочень, посиленню насосної функції і продуктивності серця. Дослідження вмісту КХ у тканині міокарда при ТХ показали різке зменшення адреналіну в міокарді при значному збільшенні його в циркулюючій крові, що свідчило про пригнічення здатності серцевого м'яза захоплювати й адсорбувати адреналін із крові через структурно-функціональне ушкодження і порушення метаболізму міокарда.

При гіподинамічному типі системної гемодинаміки високі показники адреналіну в крові і міокарді характеризували функціонально активний стан серцевого м'яза до дії високої концентрації гормону. При декомпенсованому типі системної гемодинаміки низький рівень КХ у серці свідчив про виражені деструктивно-дистрофічні ушкодження кардіоміоцитів.

Надмірна активація САС є біологічно доцільною реакцією ушкодженого організму, спрямованою на реалізацію адаптивних і гомеостатичних механізмів. Разом з тим посилений вплив катехоламінів викликав виражений ушкоджувальний ефект на діяльність ССС, ускладнюючи перебіг ТХ. Посилений адренергічний вплив супроводжувався активацією процесів ПОЛ, вивільненням лізосомальних ферментів, порушенням мембранно-клітинної організації міокардіоцитів. Високий ступінь патохімічних реакцій у групі з декомпенсованим типом системної гемодинаміки супроводжувався необоротним пригніченням і виснаженням активності АОС.

У гострому періоді ТХ зафіксовано чітку тенденцію до істотного збільшення вмісту в крові ЦН. Надалі спостерігалося поступове зниження їх вмісту, при цьому рівень цАМФ до кінця раннього періоду ТХ залишався підвищеним, тоді як рівень цГМФ відновлювався до контрольних значень. Максимальний приріст був відзначений для цАМФ, рівень якого перевищив контрольний у 17 разів через 48 годин. У 2-й групі було виявлено значне підвищення вмісту обох ЦН. Більш високе зростання абсолютних показників вмісту ЦН у 2-й групі порівняно з 1-ю могло вказувати на більше напруження регуляторних процесів, що супроводжувало розвиток декомпенсації системної гемодинаміки. Порівняно з показниками в 1-й групі рівень цГМФ у 2-й групі був істотно вищий, що свідчило про високе напруження регуляторних процесів. Механізмами завершення і виходу з критичного стану для 1-ї групи тварин була перевага цАМФ-залежного шляху регуляції надходження сигналу в клітину. Стабільний рівень цГМФ свідчив про помірний вплив ушкоджувальних факторів на клітину. У 2-й групі поряд з високим вмістом цАМФ виражена паралельна активація цГМФ-залежного шляху регуляції супроводжувала формування декомпенсації системної гемодинаміки.

Стан системи простагландинів мав значення для формування компенсаторно-пристосувальних реакцій системної гемодинаміки в ранньому періоді ТХ. Для обох гемодинамічних типів характерними виявилися пригнічення синтезу Пц і збільшення продукції Тх у гострому періоді ТХ. Ступінь цих порушень був виражений у більшому ступені в групі з декомпенсованим типом системної гемодинаміки. Подальше відновлення синтезу Пц і продукції Тх спостерігалося в групі з гіподинамічним типом. А прогресуюче зниження рівня Пц і значне збільшення Тх було відзначено в групі з декомпенсованим типом системної гемодинаміки. Причиною пригнічення синтезу Пц було потужне інгібування простациклінсинтетази за рахунок активних процесів ПОЛ. Збільшення продукції Тх потенціювало вазоконстрикторний ефект, сприяючи накопиченню вільних радикалів і активації ПОЛ. Спрямованість реакції простагландинів у міокарді була подібною до реакції в судинному руслі для кожного з виділених типів системної гемодинаміки, а ступінь зниження вмісту Пц і збільшення Тх переважав у міокарді. У групі з гіподинамічним типом системної гемодинаміки зниження синтезу Пц було проявом реакції коронарних судин на зниження ЧСС за рахунок подовження фази діастоли і збільшення часу для відновлення енергоресурсів міокардіальних клітин, що спрямовано на приріст сили скорочення. Розглядаючи реакцію зниження Пц у міокарді як адаптивну, не можна виключити, що недостатнє вироблення Пц і негативний вплив тривалої дії високих концентрацій кардіодепресивного простагландину Тх мали ушкоджувальну дію на структуру і функцію серцевого м'яза.

Дисбаланс у системі простагландинів, що виражався в пригніченні утворення Пц і паралельному накопиченні в тканині міокарда Тх, спричиняв формування нового патологічного процесу в міокарді, закладав основи вторинного відстроченого ушкодження міокарда (вторинної посттравматичної міокардіодистрофії). Виражений дефіцит синтезу Пц і значне збільшення утворення Тх у міокарді в групі з декомпенсованим типом системної гемодинаміки супроводжувалися пригніченням продуктивності і брадикардією, що було ознакою прогресування серцевої недостатності. Відзначені глибокі порушення діяльності системної гемодинаміки могли бути зумовлені прогресуючим пригніченням синтезу Пц. У свою чергу, збільшення синтезу Тх було ушкоджувальним механізмом, який сприяв стійкому вазоспазму, мікротромбозам з розвитком ішемії. Отже, саме дисбаланс у системі Пг, що виражається в пригніченні синтезу Пц і накопиченні в тканині серця Тх, був патогенетичним фактором прогресування серцевої недостатності в групі з декомпенсованим типом системної гемодинаміки.

Дослідження функціонального стану вазомодуляторної системи – системи NO – показало пригнічення синтезу NO з подальшим відновленням у групі з гіподинамічним типом системної гемодинаміки, а в групі з декомпенсованим типом прогресуюче зниження синтезу NO досягало критичного рівня, характеризуючи розвиток генералізованої гіпоксії, пригнічення анаеробних процесів. Виявлене зниження вмісту ендотеліальної NO-синтази в тканині міокарда супроводжувалося активацією аргіназного неокиснювального механізму, який спричиняє утворення сечовини в обох групах у гострому періоді ТХ, що виражено в більшому ступені в групі з декомпенсованим типом системної гемодинаміки. Дослідження функціональної активності системи NO після критичного періоду в групі з гіподинамічним типом системної гемодинаміки показало зсув реакції вбік NO-синтазного механізму зі збільшенням синтезу NO і зниженням аргіназної реакції і зменшення концентрації сечовини. У групі з декомпенсованим типом гемодинаміки прогресуюче зниження синтезу NO з перевагою аргіназного механізму з накопиченням сечовини було відзначено протягом усього періоду спостереження. Отже, простежувалася пряма взаємозалежність між зростанням тонусу судин, вазоспазмом і зниженням продукції NO. У гострий період ТХ, що супроводжувався підйомом периферійного опору судин, NO-синтазна реакція була пригнічена і значно знижувалася продукція NO. Відновлення периферійного кровотоку, зниження тонусу судин відбувалися з одночасною нормалізацією синтезу ендотеліального NO. Тривала вазоконстрикція периферійного судинного русла, зниження кисень-транспортної функції і гіпоперфузія органів і тканин при декомпенсованому типі системної гемодинаміки супроводжувалися прогресуючим пригніченням NO-синтазного механізму.

Розвиток оксидативного стресу з активацією процесів ліпопероксидації і накопиченням продуктів ПОЛ мав пригнічувальний вплив на синтез NO. Накопичення вільних радикалів при пригніченні антиоксидантного захисту, виснаженні активності СОД було одним з патогенетичних факторів порушення серцево-судинної діяльності. Реакція супероксидного аніону й NO з утворенням високотоксичної сполуки пероксинітриту зменшувала тим самим рівень NO. У свою чергу, пероксинітрит має виражену ушкоджувальну дію на клітинні структури з подальшим розвитком дистрофії органів і тканин.

Таким чином, декомпенсований тип системної гемодинаміки характеризувався тяжкою дисфункцією ендотелію, коли продукція NO практично була відсутня. Однією з причин зниженого синтезу NO було посилене вироблення ендотелійзалежних вазоконстрикторів простаноїдної системи. Вазоконстрикторні впливи, зумовлені надлишковим синтезом Тх, зумовлювали, у свою чергу, стійкий вазоспазм, пригнічуючи синтез ендогенного NO.

Отже, надмірна активація САС у гострому періоді ТХ і накопичення протягом тривалого часу КХ були пусковим моментом у розвитку замкненого кола патологічних реакцій серцево-судинної діяльності. Реакція вазомодуляторних систем характеризувалася пригніченням стрес-лімітувальної ланки й активацією стрес-індукувальної, що супроводжувалося зривом адаптаційних механізмів і прогресуванням декомпенсації кровообігу, формуванням посттравматичної міокардіодистрофії (рис. 45).

 **ТРАВМА**

**РЕАКЦІЯ вазомодуляторних систем**

**Симпатоадреналова Простаноїдна Оксид азоту**

 **↑А ↑НА ↓Пц ↑Тх ↓NOS → ↓NO**

**Пригнічення насосної функції серця**

**Зростання периферійного судинного опору**

**↑ПОЛ**

**↓АОС**

**↑КФК-**

**МВ↑**

**↑Лізосомальні ферменти**

**Формування посттравматичної міокардіодистрофії**

 Рис. 45. Схема ролі вазомодуляторних систем в порушенні системної гемодинаміки та формуванні посттравматичної міокардіодистрофії при травматичній хворобі.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі подано теоретичне узагальнення наукової проблеми встановлення ролі факторів гуморальної регуляції в порушенні системної гемодинаміки в ранньому періоді ТХ. Аналіз проведеного комплексного експериментального дослідження порушень регуляторних механізмів серцево-судинних реакцій у ранньому періоді ТХ дозволив визначити механізми формування недостатності кровообігу й ушкодження міокарда.

1. Комплексно вивчений стан системної гемодинаміки в ранньому періоді ТХ. Визначено два типи реакції системної гемодинаміки: гіподинамічний і декомпенсований. Для кожної групи тварин порушення системної гемодинаміки мали стадійність, що характеризувала реагування й функціонування серцево-судинної системи. Доведено діагностичну цінність кардіоселективного маркера КФК-МВ – збільшення активності більш ніж в 10 разів свідчило про розвиток необоротних ушкоджень у міокарді.

2. Установлено роль симпатоадреналової системи у формуванні порушень системної гемодинаміки. Вираженість порушень системної гемодинаміки й ушкоджень міокарда прямо залежала від функціональної активності симпатоадреналової системи. ЇЇ активація була біологічно доцільною реакцією ушкодженого організму, спрямованою на реалізацію адаптивних і гомеостатичних механізмів. Разом з тим посилена продукція адреналіну при декомпенсованому типі (більш ніж у 4 рази) викликала виражений ушкоджувальний ефект на діяльність серцево-судинної системи, ускладнюючи перебіг ТХ.

3. З’ясовано значення системи простагландинів і циклічних нуклеотидів у формуванні порушень системної гемодинаміки. Баланс простацикліна й тромбоксана мав патогенетичне значення у формуванні компенсаторно-пристосувальних реакцій серцево-судинної діяльності. Для гіподинамічного типу були характерні менша амплітуда коливань, синхронні й односпрямовані зміни простацикліна й тромбоксана. При декомпенсованому типі баланс зміщався вбік тромбоксана із паралельним пригніченням синтезу простацикліна. Встановлено значення системи циклічних нуклеотидів у формуванні порушень системної гемодинаміки. Група з гіподинамічним типом характеризувалася перевагою цАМФ-залежного шляху регуляції надходження сигналу в клітину. Стабільний рівень цГМФ із незначним перевищенням і тенденцією до стабілізації свідчив про помірний вплив ушкоджувальних факторів на клітину. В 2-й групі поряд з високим вмістом цАМФ (у 25 разів більший від контролю) виражена паралельна активація цГМФ-залежного шляху регуляції супроводжувала формування декомпенсації системної гемодинаміки й розвиток посттравматичної міокардіодистрофії.

4. Визначено роль системи оксиду азоту в патогенезі порушень системної гемодинаміки й ушкодженні міокарда. Синтез оксиду азоту характеризувався пригніченням для обох типів системної гемодинаміки. При гіподинамічному типі зниження синтезу оксиду азоту супроводжувалося подальшим відновленням. При декомпенсованому типі пригнічення синтезу оксиду азоту досягало трикратного зниження, не мало тенденції до відновлення, супроводжувалося високою летальністю. Установлено, що інгібування NO-синтази зумовлено активацією аргінази, нагромадженням продуктів ліпопероксидації, пригніченням антиоксидантногог захисту.

5. На підставі аналізу отриманого матеріалу встановлено роль змін гуморальних факторів регуляції в патогенезі порушень системної гемодинаміки й ушкодженні міокарда в ранньому періоді травматичної хвороби. Визначено функціональний стан, характер і фазність реагування гуморальних регуляторних систем, взаємозв'язок з гемодинамічними реакціями й метаболічними порушеннями.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Антонов В.Ф. Липиды и ионная проницаемость мембран. – М.: Медицина, 1992. – 184 с.

2. Бабіч Л.Г. Мембранні механізми у регуляції концентрації іонів Са2+ у гладеньком’язових клітинах, системи активного транспорту Са2+ у гладеньких м’язах // Укр. біохім. журн. – 1999. – Т. 71, № 5. – С. 10-23.

3. Базаревич Г.Я. Медиаторные механизмы регуляции дыхания и их коррекция при экстремальных состояниях / Г.Я. Базаревич, У.Я. Богданович, И.Н. Волков. – Л.: Медицина, 1979. – 200 с.

4. Базаревич Г.Я. Травматический шок: патогенез, клиника, лечение / Г.Я. Базаревич, В.И. Никуляну, И.Е. Зимаков. – Кишинев: Штиинца, 1988. – 140 с.

5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) – М.: Медицина, 1989. – 368 с.

6. Бондаренко В.М. Антимикробная активность окиси азота и ее роль в инфекционном процессе / В.М.Бондаренко, Н.А. Виноградов, В.В. Малеев // Журн. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. – 1999. – № 5. – С. 18-24.

7. Борисенко А.П. Поражение сердца при травматической болезни. – М.: Медицина, 1990. – 192 с.

8. Бородай Е.А. Морфология и патогенез пневмоний в разные периоды травматической болезни: Автореф. дис. … канд. мед. наук / Санкт-Петерб. НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – СПб., 2000. – 28 с.

9. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 867-869.

10. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.

11. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 924-938.

12. Варфоломеев С.Д. Простагландины – молекулярные регуляторы / С.Д. Варфоломеев, А.Т. Мевх А.Т.- М.: Изд. МГУ, 1985. – 308 с.

13. Вашетко Р.В. Судебно-медицинская и патологоанатомическая диагностика травматического шока: Метод. рек. / Р.В. Вашетко, О.В. Пронин. – СПб., 1992. – 18 с.

14. Венулет Ж. Химия нитро- и нитрозогрупп / Венулет Ж., Ван-Эттен Р. – М.: Мир, 1973. – Т. 2. – 256 c.

15. Влияние адаптации к физической нагрузке на эндотелий опосредованные реакции изолированных сосудов и продукцию NO у крыс / Е.Б. Манухина, А.В. Лапшин, Ф.З. Меерсон и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 7. – С. 54-60.

16. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е.Б. Маленюк, Н.П. Аймашева, Е.Б. Манухина и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 274-277.

17. Гавриш А.С. Энергетическое обеспечение и кальциевый гомеостаз кардиомиоцитов на ранних этапах ишемии миокарда / А.С. Гавриш, В.Г. Хаджинский, В.В. Вербицкий // Лікарська справа. – 1994. – № 5-6. – С. 16-21.

18. Галактионов С.Г. Пептиды группы «средних молекул» / С.Г. Галактионов, В.М. Цейтлин, В.И. Леонова // Биоорг. химия. – 1984. – т. 10, № 1. – С. 5-17.

19. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1990. – 223 с.

20. Гвоздев М.П. Концепция травматической болезни на современном этапе / М.П. Гвоздев, С.А. Селезнев // Травматический шок. – Л.: Изд-во ЛНИИСП. – 1982. – С. 5-9.

21. Гервазиев Ю. В. Механизмы регуляции кальмодулином активности синтазы окиси азота / Ю.В.Гервазиев, Н.Н.Соколов // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т. 45, № 3. – С.187-199.

22. Гипоксия и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.А. Монастырская, Б.В. Смирин, Е.Б. Манухина // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 44-48.

23. Гланц Р.М. Роль простагландинов в патогенезе и лечении шока / Р.М. Гланц, А.Н. Оборин // Клинич. хирургия. – 1985. – № 1. – С. 56-59.

24. Горбов А.А. Адренергические механизмы травматического шока // Травматический шок. – Л., 1976. – Вып. 3. – С. 33-34.

25. Горрен А.К.Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота / А.К.Ф. Горрен, Б. Майер // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 870-880.

26. Горячковський О.М. Клінічна біохімія. – Одеса: Астропринт, 1998. – 608 с.

27. Гостра ішемія – реперфузія міокарда: роль системи оксиду азоту / О.О. Мойбенко, М.Я. Юзьків, Л.В. Тумановська, А.В. Коцюруба // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50. – № 2. – С. 34-42.

28. Гуманенко Е.К. Объективная оценка течения травмы / Е.К. Гуманенко, С.В. Гайдук, Э.В. Пашковский // Военно-медицинский журнал. – 1996. – № 10. – С. 25-34.

29. Давыдов В.В. Состояние и роль эндокринной системы при шоке // Материалы межд. конгресса по патофизиологии. Москва, 28 мая - 1 июня 1991 г. – М., 1991. – С. 351.

30. Давыдов В.В. Реактивность и роль гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы в патогенезе и лечебно-профилактической эффективности различных лекарственных средств при шоке // Общая и клиническая патофизиология: Мат-лы Юбилейных Пашутинских чтений, Санкт-Петербург, 10-12 декабря 1999 г. – СПб., 1999. – С. 25-28.

31. Дерябин И.И. Травматическая болезнь / И. И. Дерябин, О.С. Насонкин. – Л.: Медицина, 1987. – 304 с.

32. Джурко Б.И. Сопоставление изменений системной гемодинамики и микроциркуляторного русла скелетных мышц при травматическом шоке и кровопотере / Б.И. Джурко, О.В. Пронин // Патол. физиол. и эксперим. терапия – 1980. - № 5. – С. 16-20.

33. Джурко Б.И. Регионарный и тканевый кровоток в задних конечностях кошек при острой кровопотере // Патол. физиол. и эксперим. терапия – 1983. - № 2. – С. 22-25.

34. Джурко Б.И. Капиллярный и шунтируемый кровоток в тканях задних конечностей кошек // Физиол. журн. СССР. – 1984. – Т. LXX. – № 3. – С. 351-354.

35. Долгих В.Т. Механизмы повреждения и защиты сердца при острой смертельной кровопотере // Вестник Российской Академии мед. наук. – 2002. – № 8. – С. 25-31.

36. Динник О.Б. Роль апоптозу, оксиду азоту та “shear”-стресу в ремодельванні кровоносних судин / О.Б.Динник, В.М.Залеський // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2. – С. 51-54.

37. Дисфункция эндотелия – фактор риска развития артериальной гипертензии у пожилых людей / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак и др. // Проблемы старения и долголетия. – 2002. – Т. 11., № 3. – С. 310-311.

38. Ельский В.Н. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и обмен биогенных аминов при шоке от длительного раздавливания мягких тканей (экспериментальное исследование): Автореф. дис. … доктора мед. наук / Моск. НИИ общей патологии РАМН – Донецк, 1976. – 35 с.

39. Ельский В.Н. Функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и ее коррекция при шоке / В.Н. Ельский, Ю.Я. Крюк, Р.А. Самсоненко // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1984. - № 6. – С.83-86.

40. Ельский В.Н. Роль опиоидной системы в регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при травматическом шоке / В.Н. Ельский, В.Д. Слепушкин, Р.А. Самсоненко // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1985. – № 6. – С.15-19.

41. Еремина С.А. О механизмах стресса. Автореф. дис. … доктора мед. наук / Ростовский гос. мед. институт. – Ростов-на-Дону, 1970. – 34 с.

42. Ерюхин И.А. Травматическая болезнь – общепатологическая концепция или нозологическая категория? // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1994. – № 1. – С. 12-15.

43. Жетписбаев Б.А. Нарушения кровообращения на ранних стадиях травматического шока и пути ее фармакологической коррекции: Автореф. дис. … канд. мед. наук. / Ленингр. ин-т усоверш. врачей им. С.М. Кирова. – Л., 1990. – 16 с.

44. Залесский В.Н. Апоптоз-зависимая дисфункция эндотелия и атеросклероз / В.Н. Залесский, О.Б. Дынник // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 22-28.

45. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, В.П. Реутов // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 30-34.

46. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Синдром внутрисосудистого свертывания крови как основное морфологическое проявление шока / Д.Д. Зербино, Л.Л. Лукасевич. // Арх. патологии. – 1983. – № 12. – С. 12-17.

47. Зміни системи оксиду азоту при гострій ішемії та реперфузії міокарда / О.О. Мойбенко, М.Я. Юзьків, А.В. Коцюруба, О.М. Буханевич, Л.В. Тумановська // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46. – № 6. – С. 3-10.

48. Значение химических свойств оксида азота для лечения онкологических заболеваний / Д.А. Винк, И. Водовоз, Дж.А. Кук и др. // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 948-957.

49. Зяблицев С.В. Патогенез нарушений функционирования нейрогуморальных регуляторных систем в остром периоде травматической болезни при черепно-мозговой травме. Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Донец. гос. мед. ун-т им. М.Горького. – Донецк, 2005. – 35 с.

50. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / В.Н. Ельский, В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин и др. – Донецк.: ООО «Лебедь», 2002. – 360 с.

51. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: [Справочник] / Под ред. Т.С. Виноградовой. – М.: Медицина. – 1986. – 416 с.

52. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований / В.Я. Уманский, С.В. Зяблицев, П.А. Чернобривцев, С.В. Пищулина // Вест. гигиены и эпидемиологии. – 2002. Т.6, № 1. – С. 87-91.

53. Каменская В.Н. Взаимоотношения центральной и регионарной гемодинамики в постреанимационном периоде у больных с тяжелой травмой и кровопотерей / В.Н. Каменская, Е.А. Носова // Патол. физиол. и эксперим. терапия – 1988. - № 1. – С. 61-66.

54. Кармен Н.Б. Состояние мембран клеток в острый посттравматический период тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмы // Вестник интенсив. Терапии. – 2001, № 1. – С. 31-34.

55. Карпицкий В.В. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии / В.В. Карпицкий, С.В. Славеснов, Рерих Р.А. // Патол. физиол. и эксперим. терапия – 1986. - № 1. – С. 74-77.

56. Климовицкий В.Г. Травматическая болезнь: современная концепция патогенеза и лечения / В.Г. Климовицкий, С.Е. Золотухин // Кровообіг та гемостаз. – 2004., № 2. – С. 40-43.

57. Клочков Н.Д. Патологическая анатомия травматической болезни у раненых / Н.Д. Клочков, В.С. Сидорин // Архив патологии. – 1998. – №1. – С.41-44.

58. Колодєжний О.В. Огляд статистичних методів, що використовуються у наукових дослідженнях з медико-біологічних проблем / О.В. Колодєжний, В.М. Пастернак // Травма. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 221-226.

59. Корсак В.І. Функціонально-структурні особливості гіпертрофії міокарда в залежності від типів гемодинаміки і вегетативної регуляції серцевого м’яза (експериментальне дослідження): Автореф. дис. … канд. мед. наук. / Львівський держ. мед. ун-т. – Львів, 1997. – 20 с.

60. Котеров А.Н. Молекулярные и клеточные механизмы адаптивного ответа у эукариот / А.Н.Котеров, А.В.Никольский // Укр. біохім. журн. – 1999. – Т. 71, № 3. – С. 13-26.

61. Крыжановский Г.Н. Опиоидные пептиды и шок / Г.Н. Крыжановский, В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1987. – № 6. – С.47-50.

62. Кулаичев А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA. – М.: Информатика и компьютеры, 1999. – 342 с.

63. Кулинский В.И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Вопросы мед. химии. – 2002. – Т. 48, №1. – С.44-67.

64. Кургалюк Н.М. Вплив інтермедіатів циклу трикарбонових кислот на систему оксиду азоту за гострої гіпоксії організму // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 4. – С. 85-90.

65. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Западнюк, Б.В. Западнюк. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.

66. Лабори Г. Нейрофизиология (метаболические и фармакологические аспекты). – М.: Медицина, 1967. – 166 с.

67. Лавин Н.Н. Эндокринология. М.: Практика, 1999. – 257 с.

68. Левин Г.С. Метаболизм липидов при кровопотере и шоке / Г.С. Левин, Ц.Л. Каменецкая. – Ташкент.: Медицина, 1982. – 168 с.

69. Лысый Л.Т. К метаболизму миокарда в ранние периоды после травмы мягких тканей / Л.Т. Лысый, А.А. Зорькин // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1984. - № 2. – С.23-27.

70. Лю Б.Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // Усп. cовр. биологии. – 2001. – Т.121, № 5. – С.488-501.

71. Маеда Х. Оксид азота и кислородные функции при инфекции, воспалении и раке / Х. Маеда, Т. Акаике // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 1007-1019.

72. Мазуркевич Г.С. Патогенез нарушений кровообращения при травматическом шоке (Нервные и гуморальные механизмы регуляции, опосредуемые гипоталамусом): Автореф. дис. … доктора. мед. наук / Моск. НИИ общей патологии РАМН – Л., 1976. – 34 с.

73. Мазуркевич Г.С. К определению понятия «шок». Общие и частные вопросы патогенеза травматического шока. – Л., 1981. – С. 11-25.

74. Мазуркевич Г.С. Об одном из возможных пусковых механизмов регионарных перераспределений сердечного выброса при гиповолемии / Г.С. Мазуркевич, А.И. Тюкавин // Физиол. ж. СССР. – 1985. – № 5. – С. 575-580.

75. Мазуркевич Г.С. К вопросу о критериях адаптивности гемодинамического ответа на шокогенную травму / Г.С. Мазуркевич, В.С. Сенчук // Нарушения механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. 4 Всесоюзн. Съезда патофизиологов. 3-6 окт. 1989 г. - Кишинев, 1989. – Т.2. – С. 753.

76. Майстрах Е.В. Некоторые показатели нейрогуморальной активности организма и типы гемодинамики при гипертонической болезни / Е.В. Майстрах, О.А. Коробкина, Е.Ф. Коровин // Кардиология. – 1988. – № 1. – С. 41-44.

77. Малышев И. Ю. Введение в биохимию оксида азота: роль оксида азота в регуляции основных систем организма // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 1997. – Т.7, № 1. – С.49-55.

78. Малышев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина. // Биохимия. – 1998. – Т. 63. , Вып. 7. – С. 992-1006.

79. Манухина Е.Б. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е.Б. Манухина, И.Ю.Малышев // Рос. кардиол. журн. – 2000. – №5. – С. 55-63.

80. Манухина Е.Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т.86, № 10. – С. 1283-1292.

81. Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек // Вестник РАМН. – 1996. – № 7. – С. 73-78.

82. Марков Х.М. Простаноиды и сердечно-сосудистая система (К патогенезу и терапии болезней сердца и сосудов). – М.: Издательский дом «Династия», 2006. – 176 с.

83. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота // Патол. физ. и экспер. терапия. – 2000. – № 1. – С. 34-39.

84. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

85. Мойбенко О.О. Роль нових ендогенних регуляторів в розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі // Буковин. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 11-20.

86. Мойбенко А.А. Роль оксида азота в регуляторной саморегуляции кровообращения / А.А. Мойбенко, В.Б. Павлюченко, В.В. Даценко // Досягнення біології та медицини. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 72-79.

87. Назаренко Г.И. Управление качеством лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2001. – 360 с.

88. Нарушение эндотелийзависимой реуляции сердечно-сосудистой системы как фактора патогенеза острого инфаркта миокарда / А.А. Мойбенко, М.Я. Юзькив, В.И. Азаров и др. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Тр. II междунар. науч.-практ. конф., 23-24 мая 2002 г. – Витебск. – 2002. – С. 22-25.

89. О роли оксида азота в патогенезе острой ишемии миокарда / А.А. Мойбенко, А.В. Коцюруба, Г.И. Марченко // В кн.: Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности. – Минск. – 1998. – С.133-135.

90. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаев, И.А. Гавриленко, С.Б. Матвеев и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 6-9.

91. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда / О.М. Драпкина, О.О. Задорожная, В.Т. Ивашкин и др. // Клин. мед.- 2000. – Т. 78, № 3. – С. 19-23.

92. Оценка и значение индивидуальной реактивности, суточных, сезонных колебаний биоритмов, возраста, пола организма, силы и кратности механических воздействий в развитии и исходах шокового процесса / С.Е. Золотухин, В.Н. Ельский, Ю.Я. Крюк, А.М. Акишев, Д.М. Длугоканский // Патол. физиол. и эксперим. терапия – 1991. - № 2. – С. 34-37.

93. Пастернак В.М. Актуальні аспекти проблеми лікування постраждалих з важкими поєднаними і множинними пошкодженнями // Травма. – 2000. – Т.1, №2. – С. 15-23.

94. Пархоменко А.Н. Патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях / А.Н. Пархоменко, Ж.В. Брыль // Укр. кардіол. журн. – 2000. - № 5-6. – С. 95-99.

95. Пастернак В.Н. Изолированные, множественные и сочетанные повреждения таза (травматическая болезнь, метаболизм, оценка тяжести, прогноз, лечение): Автореф. дис. … доктора мед. наук. / Харьк. НИИ ортопедии и травматологии им. М.И. Ситенко. – Донецк, 1998.- 34 с..

96. Патогенетическое обоснование периодов травматической болезни головного мозга / А.П. Ромоданов, О.В. Копьев, Е.Г. Педаченко, В.П. Пархомец и др. // Вопр. нейрохирургии. – 1990. – № 6. – С. 10-13.

97. Патологическая анатомия травматического шока мирного времени / М.А. Сапожникова, М.В. Баринова, Г.В. Михайлова, А.Ф. Евсеев // Арх. Патологии. – 1983. – № 12. – С. 27-35.

98. Пашковский Э.В. Состояние центральной гемодинамики при травматической болезни / Э.В.Пашковский, С.В.Гайдук, А.В.Гончаров. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 5. – С. 109-113.

99. Пермяков Н.К. Узловые вопросы общей патологии и патологической анатомии шока // Арх. патологии. – 1983. – № 12. – С. 3-13.

100. Показатели состояния кальций-фосфорного обмена как критерии прогноза при черепно-мозговой травме / Г.А. Городник, С.В. Зяблицев, И.И. Каленик и др. // Сб.: «Вопросы экспериментальной и клинической медицины». – Донецк: ООО «Лебедь», 1997. – С.21-22.

101. Попов Д.О. Вплив термічного ураження на вміст адреналіну і норадреналіну в органах та плазмі крові щурів // Одеський мед. журн. – 2002., № 3. – С. 330-335.

102. Поражение сердца при политравме / В.В. Никонов, А.И. Пономаренко, Е.И. Киношенко, А.Н. Нудьга // Врачебная практика. – 2003. - № 4. – С. 28-30.

103. Порушення ендотелий-залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач, О.В. Базілюк, А.В. Коцюруба, О.М. Буханевич // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46. – № 3. – С. 3-13.

104. Предупреждение гиперпродукции оксида азота с помощью адаптации к стрессорным воздействиям / Е.Б. Манухина, Д.А. Покидышев, И.Ю. Малышев и др. // Изв. АН. Серия биологическая – 1998. – № 2. – С. 300-304.

105. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А.Г. Резников, В.П. Пишак, Н.Д. Носенко и др. – Чернівці: Мед академія, 2004. – 351 с.

106. Пшенникова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1987. - № 3. – С.85-90.

107. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 4. – С. 21-31.

108. Радловська З.Т. Корекція патологічних процесів через регуляцію кальцій-залежного механізму їх системної активації // Ліки. – 1997. - № 2. – С. 63-66.

109. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – № 5. – С. 484-490.

110. Роль нарушений метаболизма в миокарде крыс и эндотоксемии в патогенезе постреанимационной кардиодепрессии / В.Т. Долгих, Л.Г. Шикунова, В.В. Русаков и др. // Патол. физиол. и эксп. терапия. – 1999. – № 2. – С. 15-19.

111. Ремизова М.И. Роль оксида азота в норме и при патологии // Вестн. службы крови России. – 2000. – № 2. – С. 53-57.

112. Реография для профессионалов. Методы исследования сосудистой системы / Старшов А.М., Смирнов И.В. – М.: Познавательная книга пресс, 2003. – 80 с.

113. Реутов В.П. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента / В.П. Реутов, С.И. Орлов. // Физиология человека. – 1993. – Т. 19. – № 1. – С. 124-137.

114. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, Л.П. Каюшин. // Вопр. мед. химии. – 1994. – Т. 40. – № 6. – С. 31-35.

115. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестн. Рос. АМН. – 2000. - № 4. – С. 35-41.

116. Роль провоспалительных интерлейкинов в регуляции острого периода травмы опорно-двигательного аппарата / В.Г. Климовицкий, Л.И. Донченко, М.Д. Вдовиченко, А.В. Степура // Скорая мед. помощь. – 2003. – Т. 4. – № 4. – С. 34-38.

117. Рябов Г.А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов при формировании полиорганной недостаточности / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов. // Анестезиология и реаниматология. – 2001, № 1. – С. 8-13.

118. Сагач В.Ф. Роль змін системи оксиду азоту в порушеннях скрочувальних реакцій судинних гладеньких м’язів при старінні / В.Ф. Сагач, М.М. Ткаченко, Л.М. Шаповал. // Доп. НАН України. – 2000. – №12. – С.194-198.

119. Сагач В.Ф. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневої вартості роботи серцевого м’яза / В.Ф. Сагач, Т.В. Шиманська, С.М. Надточій. // Фізіол. журн. – 2000. – № 2. – С. 33-40.

120. Сагач В.Ф. Попередження постреперфузійних порушеньфункцшї серця та неефективного використання кисню за допомогою інгібіторів мітохондріальної пори / В.Ф.Сагач, Т.В. Шиманська, С.М. Надточій. // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 3-10.

121. Сагач В.Ф. Оксидативный стресс митохондриального происхождения: влияние на функцию эндотелия и сосудистую реактивность / В.Ф. Сагач, А.В. Дмитриева, А.Ю. Богуславский. // Дисфункция эндотелия: Труды III международной научно-практ. конф. Витебск, 2004 г.- Витебск, 2004. – С. 4-7.

122. Самуилов Д.И. Программируемая клеточная смерть (апоптоз) / Д.И. Самуилов, А.В. Олескин, Е.И. Лагунова // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – Вып. 8. – С. 1029-1046.

123. Сапожникова М.А. Морфология закрытой травмы груди и живота. – М.: Медицина. – 1988. – 160 с.

124. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – С. 939-947.

125. Селезнев С.А., Травматическая болезнь. / С.А. Селезнев, Г.С. Худайберенов. – Ашхабад: Ылым, 1984. – 224 с.

126. Селезнев С.А. Анализ изменений системной гемодинамики у пострадавших с тяжелыми механическими повреждениями в раннем периоде травматической болезни / С.А. Селезнев, Г.С. Худайберенов // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1984. – № 4. – С. 9-13.

127. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемоциркуляции / С.А. Селезнев, Г.И. Назаренко, В.С. Зайцев. – Л.: Медицина. – 1985. – 207 с.

128. Селезнев С.А. Основные закономерности регуляции и адаптации кровообращения при тяжелых механических повреждениях в раннем периоде травматической болезни / С.А. Селезнев, Ю.Б. Шапот. // Нарушения механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. 4 Всесоюз. съезда патофизиологов. Кишинев, 3-6 окт. 1989 г. - Кишинев, 1989. – Т. 2. – С. 786.

129. Селезнев С.А. Адаптация, недостаточность функций и необратимость в приложении к проблеме шока / С.А. Селезнев, В.И. Гикавый.. – Кишинев: Штиинца. – 1992. – 118 с.

130. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Пер. с англ. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.

131. Соколов В.А. Сочетанная травма // Вестник травматологии и ортопеди им. Н.Н. Приорива. – 1998. – № 2. – С.54-65.

132. Сократительная функция миокарда при шоке В.Н. Александров, И.Г. Бобринская, Е.К. Гунтер, Т.И. Таранова и др. // Кровообращение. – 1998. – Т. 21, № 3. – С. 57-62.

133. Сократительная функция и некоторые показатели энергетического метаболизма миокарда в процессе адаптации к умереннному непрерывному стрессорному воздействию / В.И. Кузнецов, Л.Ю. Голубева, В.А. Салтыкова, Ф.З. Меерсон // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1991. – № 2. – С.26-29.

134. Соловьев А.И Фармакология и токсикология оксида азота / А.И. Соловьев, А.В. Стефанов // Соврем. пробл. токсикологии. – 1998. – № 1. – С. 35-38.

135. Состояние энергетического обмена миокарда при травматическом шоке у щенков Г.Г. Думбадзе, Г.Г. Шамкулашвили, Р.Г. Карчхадзе, М.В. Панава и др. // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 1982. - № 3. – С.40-45.

136. Сочетанная механическая травма. Терминология и классификация механических повреждений: (учебно-методическое пособие) / Под ред. С.Ф. Багненко. – СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2001. – Вып. 1. – 36 с.

137. Судаков К.В. Динамика индивидуальных сердечно-сосудистых реакций у кроликов в условиях острого экспериментального эмоционального стресса // Бюл. Эксперим. Биол. мед. – 1980. – № 6. – С. 662-664.

138. Судаков К.В. Нарушения сердечно-сосудистых функций при экспериментальном эмоциональном стрессе / К.В. Судаков, Л.С. Ульянинский // Вестник АМН СССР. – 1980. – № 11. – С. 37-47.

139. Судаков К.В. Механизмы устойчивости сердечно-сосудистых функций при экспериментальном эмоциональном стрессе / К.В. Судаков, Л.С. Ульянинский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1988. – № 1. – С.73-77.

140. Судаков К.В. Гемодинамика при эмоциональных реакциях и эмоциональных стрессах / К.В. Судаков, Е.А. Юматов, Л.С. Ульянинский // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1988. – Т. 74, № 11. – С. 1535-1545.

141. Тейлор Б.С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С. Тейлор, Л.Х. Аларсон, Т.Р. Биллиар // Биохимия. – 1998. – Т.63, № 7. – С. 905-923.

142. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир.,1989. – 467 с.

143. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. – М.: Наука, 1990. – 288 с.

144. Тимофеев В.В. Изменения центральной гемодинамики при тяжелой механической травме (Патогенез, лечение): Автореф. дис. …д-ра мед. наук. **/** Ленингр. ин-т усовершен. врачей**.** – Л., 1983. – 33 с.

145. Ткаченко М.М. Оксид азоту та судинна регуляція (огляд літератури) // Журн. АМН УкраЇни. – 1997. – Т. 3. – № 2. – С. 241-254.

146. Ткаченко М.М. Скорочувальні реакції судинних гладеньких м’язів за умов гіперхолестеринемії та змін функціональної активності ендотелію // Фізіол. журн. – 1997. – Т. 43. – № 1-2. – С. 57-63.

147. Ткаченко М.Н. Система оксида азота и сократительные реакции сосудистых гладких мышц при старении. / М.Н. Ткаченко, В.Ф. Сагач. Функциональная роль монооксида азота и пуринов: Сб. статей участников конф. Минск, 13-14 сентября 2001 г. – Минск: Бизнесофсет. – 2001. – С. 182-184.

148. Ткачук С.С. Стрес-індуковані зміни окислювальної модифікації білків в структурах мозку щурів // Буковин. мед. вісник. – 1999. – Т.3, № 1. – С. 191-195.

149. Травматический шок: патогенез, клиника, лечение / Базаревич Г.Я., Нигуляну В.И., Зимаков И.Е. и др. – Кишинев: Штиинца, 1988. – 140 с.

150. Турпаев К.Т. Роль окиси азота в предаче сигнала между клетками // Молекул. биол. – 1998. – Т. 32. – № 4. – С.581-591.

151. Тюкавин А.И. Гемодинамические и метаболические механизмы адаптации организма к посттравматической гипотензии: Автореф. дис. … доктора мед. наук. / Ленингр. ин-т усовершен. врачей. – Л., 1991. – 43 с.

152. Устойчивость сердечно-сосудистых функций у крыс разных генетических линий в условиях эмоционального стресса / Т.М. Иванова, Ю.Г. Скоцелес, В.И. Болякин, И.П. Анохина и др. // Журн. высшей нерв. деятельности. – 1979. – Т. 29. – Вып. 5. – С. 1052-1061.

153. Федоров Н.А. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине / Н.А. Федоров, М.Г. Радуловацкий, Г.Е.Чехович – М.: Медицина, 1990. – 176 с.

154. Филаретов А.А. Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренокортикальной системы. – Л.: Наука, 1987. – 165 с.

155. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лшкування її захворювань / О.О. Мойбенко, В.Ф. Сагач, М.М. Ткаченко, О.В. Коркушко, В.В. Безруков, О.К. Кульчицький, О.В. Стефанов, А.І. Соловйов, Л.Т. Мала, В.В. Фролькис // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50. – № 1. – С. 11-30.

156. Функциональное состояние эндотелия и продукция окиси азота в организме крыс, адаптированных к периодической гипоксии / Е.Б. Манухина, А.В. Лапшин, С.Ю. Машина и др. // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1995. – Т. 11. – С.495-498.

157. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 240 с.

158. Хомазюк А.І. Энергетичний метаболізм міокарда / А.І. Хомазюк, І.В. Гончар // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 3. – С. 88-95.

159. Чазов Е.И. Очаговая дистрофия миокарда // Руководство по кардиологии – Ред. Е.И. Чазов – М., 1982. – Т. 3. – С. 49-53.

160. Черний В.И. Постгипоксическая энцефалопатия. – К.: Здоров’я, 1997. – 336 с.

161. Цибенко В.О. Особливості регіонарної гемодинаміки у людей з різними типами кровообігу / В.О.Цибенко, О.В. Грищенко // Фізіол. журн. – 1995. – Т. 41, № 1-2. – С. 8-13.

162. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е. и др. – М., Наука, 1998. – 159 с.

163. Шапошников Ю.Г. Концепция травматической болезни на современном этапе / Ю.Г. Шапошников, Г.И. Назаренко, Н.П. Миронов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. – № 9. – С. 65-70.

164. Шевага В.Н. Динамика содержания простагландина F2б сыворотки крови при острой черепно-мозговой травме / В.Н. Шевага, В.В. Омельченко, А.П. Гук // Пробл. патологии в эксперименте и клинике: Тр. Львов. мед. ин-та. – Львов, 1991. – Т. 13. – С. 117-118.

165. Шейко В.Д. Синдром поліорганної недостатності при тяжкій механічній травмі // Вісн. пробл. біології і медицини. – 1998. – № 19. – С. 74-79.

166. Шейко В.Д. Характер гемодинамических реакций при тяжелой сочетанной травме в остром периоде травматической болезни // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2002. – № 2. – С. 86-89.

167. Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под общ. ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. – СПб.: Политехника, 2004. – 539 с.

168. Штыхно Ю.М. Микроциркуляция при шоке (Патогенез расстройств, пути профилактики и лечения): Автореф. дис. … доктора мед. наук. – М., Моск. НИИ общ. патол. РАМН, 1979. – 36 с.

169. Шугалей И.В. Влияние нитроксильных радикалов и нитрита натрия на содержание метгемоглобина в крови и активность ферментов антиоксидантной защиты эритрицитов / И.В. Шугалей, И.В. Целинский // Укр. биохим. журн. – 1992. – Т. 64. – № 6. – С. 87-90.

170. Юзьків М.Я. Експериментальна гостра ішемія-реперфузія міокарда: роль системи оксиду азоту. Автореф. дис. … канд. мед. наук / НАН України. Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця. – Київ, 2004. – 20 с.

171. Activation of distinct cAMP-dependent and cGMP-dependent pathways by nutric oxide in cardiac myocytes / M.J. Vila-Petrov, A. Jonnes, J. Egan et al. // Circul. Res. – 1999. – Vol. 84, № 9. – Р. 1021-1031.

172. Al-Sa’doni H. S-Nitrosothiols: a class of nitric oxide donor drugs / Al-Sa’doni H., Ferro A. // Clin. Sci. – 2000. – № 98. – P. 507-520.

173. Alterations in calcium-mediated signal transduction after traumatic injury of cortical neurons J.T. Weber, B.A. Rzigalinski, K.A. Willoughby et al. // Cell. Calcium. – 1990. – Vol. 26, № 6. – Р. 289-299.

174. Analysis of nitrate, nitrite and [N15] nitrate in biological fluids / Green L.C., Davic A.W., Golawski J. et al. // Anal. biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – Р. 131-138.

175. Andruchov O.Y. Effect of nutric oxide on the contractile activity of the skinned rat portal vein and papillary muscle / O.Y. Andruchov, V.F. Sagach // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2000. – Vol.32, № 3. – Р. 242-243.

176. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelium injuri from nutric oxide and superoxide / J. Beckman, T. Beckman, J. Chen et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1990. – № 87. – P. 1620-1624.

177. Arginine metabolism in experimental glomerulonephritis: interaction between nitric oxide synthase and arginase / H.T. Cook, A. Jansen, S. Lewis et al. // Am. J. Physiol. – 1994. – Vol. 267. – № 4. – Pt 2. – P.646-653.

178. Arginase release following liver reperfusion. Evidence of hemodynamic action of arginase infusion / F. Langer, E. Roth, R. Steininger et al. // Transplantation. – 1995. – Vol. 59, № 11. – Р. 1542-1549.

179. Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide / H.H.W. Schmidt, H. Nau, W. Wittfoht et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 154. – № 2. – Р. 213-216.

180. L-Arginine treatment in ischemia, reperfusion injury / I. Huk, L.Nanobashvili, W. Orljansky W. et al. // Cas. Lek. Cesk. – 1998. – Vol. 137, № 16. – Р. 496-499.

181. Armstead W.M. Brain injury impairs prostaglandin cerebrovasodilation // J. Neurotrauma. – 1998. – Vol. 15, № 9. – Р. 721-729.

182. Armstead W.M. Сyclooxygenase-2-dependent superoxide generation contributes to age-dependent impairment of G protein-mediated cerebrovasodilation // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 98, № 6. – P. 1378-1383.

183. Aruoma K.I. Free radicals oxidative stress and antioxidants in human health and disease // JAOCS. – 1998. – Vol. 79, № 2. – P. 199-212.

184. Asano K. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human long epithelial cells / K. Asano, C.D.E. Chee, B. Gaston // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1994. – №. 91. – P. 10088-10093.

185. Barbul A. Nitric oxide from L-arginine: A bioregulatory system. // Amsterdam: Excerpta medica, 1990. P. 317-329.

186. Baxter J.D. Cardiovascular endocrinology: Introduction / J.D. Baxter, W.F. Young, J.P. Webb // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24, № 3. – Р. 253-260.

187. Bazan N.G. Arachidonic acid in the modulation of excitable membrane function and of the onset of brain damage. – Arachidonic Acid Metabolism in Nervous System, Physiological and pathological significance / Edit. By A.I. Barkai, N.G. Bazan // Ann. of New York Academy of Sci. – 1989. – Vol. 559 (Suppl.). – P. 1-16.

188. Benecifial actions of a new thromboxane analog in traumatic shock / H. Araki, A.M. Lefer, J.B. Smith et al. // Adv. Prostaglandin Conf. – 1980. – Vol. 9, № 7. – P.833-838.

189. Bentzer P. Infusion of prostacyclin following experimental brain injury in the rat reduces cortical lesion volume / P. Bentzer, G. Mattiasson, T.K. McIntosh // J. Neurotrauma. – 2001. – Vol. 18, № 3. – Р. 275-285.

190. Borutaite V. Nitric oxide donors, nitrosothiols and mitochondrial respiration inhibitors induce caspase activation by different mechanism / V. Borutaite, R. Morkuniene, G.C. Brown // FEBS Let. – 2000. – № 467. – P.155-159.

191. Boucher J.L. Nitric oxide biosynthesis, Nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization / J.L. Boucher, C. Moali, J.P. Tenu // Cell Mol. Life Sci. – 1999. – V. 55, № 8-9. – P. 1015-1028.

192. Сalcium uptake by sarcoplasmic reticulum is impaired during the hypodynamic phase of sepsis in the rat heart / Li-Ling Wu, Yong Ji, Lin-Wang Dong, Maw-Shung Liu // Shock. – 2001. – Vol. 15, № 1. – Р. 49-55.

193. Сardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism / M.M. Mitsnefes, T.R. Kimball, J. Kartal et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16, № 19. – Р. 2796-2803.

194. Carr A. The role of natural antioxidants in preserving the biolocical activity of endothelium-derived nitric oxide / A. Carr, B. Frei // Free Rad. Biol. Med. – 2000. – № 28. – P. 1806-1814.

195. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrom P-450 reductase / D.T. Bredt, P.M. Hwang, E.G. Charles et al. // Nature. – 1991. – Vol. 351. – № 6329. – Р. 714-718.

196. Chang C. Arginase modulates nitric oxide production in activate macrophages / C. Chang, J. Liao, L. Kuo // Amer. J. Physiol. – 1998. – V. 274, № 1. – Р. Н342-348.

197. Concentration-dependent effect of nitric oxide on mitochondrial permeability transition and cytochrom c release / P.S. Brookes, E.P. Salinas, K. Darley-Usmar et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – № 275. – P. 20474-20479.

198. Cooke J.P. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease / J.P. Cooke, V.J. Dzau // Annu. Rev. Med. – 1997. – Vol. 48. – P. 489.

199. Demiryurek A.T. Peroxynitrite: a putative cytotoxin / A.T. Demiryurek, I. Cakici, K. Kanzik // Pharmacol. Toxicol. – 1998. – Vol. 82, № 3. – Р. 113-120.

200. Different roles for the cyclic nucleotide binding domain and amino terminus in assembly and expression of hyperpolarization-acnived, cyclic nucleotide-gated channels / C. Proenza, N. Tran, D. Angoli et al. // J. Biol. – Vol. 277, № 3. – Р.29634-29642.

201. Dimatteo M.A. Superoxide, nitric oxide, peroxynitrite and cytokine combinations all cause functional impairment and morphologica changes in rat islets of Langerhans and insulin secreting cell lines, but dictate cell death by different mechanisms / M.A. Dimatteo, A.C. Loweyh, S. Thomas // Apoptosis. – 1997. – № 2. – P. 164-169.

202. Downings S.E. The heart in shock // Handbook of shock and trauma. – V. I. Basic science / N.Y. – 1983. – P. 5-28.

203. Effect of various, agonists on nitric oxide generation by human polymorphonuclear leucocytes / R. Stolarek, P. Kulf, Z. Kurmanowska, D. Nowak // Int. Clin. Lab. Res. – 1998. – № 28. – P. 104.

204. Expression of nitric oxide synthase in human peripheral blood mononuclear cell and neutrophilis / A.R. Amin, M. Attur, P. Vyas et al. // J. Inflamm. – 1996. – № 47. – P. 190.

205. Expression of inducible-NOS in human glomerulonephritis: The possible source is infiltrating monocytes/macrophages / A. Kashem, M. Endoh, N. Yano et al. // Kidney Int. – 1996. – Vol. 50, № 2. – Р. 392-399.

206. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase II in human heart failure / H. Drexler, S. Kastner, A. Strobel et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – № 32. – P. 955-963.

207. Identification of arginine as a precursor of endothelium-derived relaxing factor / I. Sacuma, D.J. Stuehr D.J., S.S. Gross // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1988. – Vol. 85, № 22. – P. 8664-8667.

208. Inducible nitric oxide synthase activity in myocardium after myocardial infarction in rabbit / R. Dudek, S. Widhirt, A. Confort et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1994. – № 205. – P. 1671-1680.

209. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces infarct size by an adenosine-dependent mechanism / R. Woolfson, V. Patel, G. Neild, D. Yellon // Circulation. – 1995. – № 91. – P. 1545-1551.

210. Inhibition of nitric oxide synthesis increases apoptotic cardiomyocyte death and myocardial angiotensin-converting enzyme gene expression in ischemia/reperfusion-injured myocardium of rats / T. Youn, H. Kim, H. Kang et al. // Heart Vessels. – 2001. – Vol. 16, № 1. – Р. 12-19.

211. Isoforms of cyclic nucleotide phosphodiesterase PDE3 and their contribution to cAMP hydrolytic activity in subcellular fractions of human myocardium / R. Hambleton, J. Krall, E. Tikishvili et al. // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, № 47. – Р. 39168-39174.

212. Fligger J. Induction of intracellular arginase activity does not diminish the capacity of macrophages to produce nitric oxide in vitro / J. Fligger, J. Blum, T.W. Jungi // Immunobiology. – 1999. – V. 200, № 2. – Р. 169-186.

213. Forsterman U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases // Arzneimittelforschung. – 1994. – Vol. 44, № 3А. – Р. 402-407.

214. Garganta C.J., Assay and kinetics of arginase / C.J. Garganta, I.S. Bond // Anal. Biochem. – 1986. – Vol. 154, № 2. – Р. 188-394.

215. Garthwaite J. Nitric oxide from L-arginine: A bioregulatory system. // Amsterdam: Excerpta medica. – 1990. – P. 135-138.

216. Garthwaite J. Nitric oxide signaling in the central nervous system J.Garthwaite, C. Boulton // Annu. Rev. Physiol. – 1995. – № 57. – P. 683-706.

217. Girotti A.W. Lipid hydroperoxide generation, turnover and effector action in biological system // J. Lipid. Res. – 1998. – № 39. – P. 1529-1542.

218. Goldstein D.S. Catecolamines. Bridging basic science with clinical medicine / D.S. Goldstein, G. Eisenhofer, R. McCarty // Adv. in Pharmacol. – 1998. – № 42. – P.1069-1089.

219. Gotoh T. Arginase II downregulates nitric oxide (NO) production and prevent NO-mediated apoptosis in murine macrophage-derived RAW 264.7 cells / T. Gotoh, M. Mori // J.Cell Biol. – 1999. – V. 144, № 3. – Р. 427-434.

220. Gotshall Robert W. Cardiac output in adult and neonatal rats utilizing impedance cardiography / Robert W. Gotshall, Julie C. Breay-Pilcher, Bence D Boelcskevy // Amer. J. Physiol. – 1987. – Vol. 253, № 5. – Р. Н1298-Н1304.

221. Gustafsson L.E. Mechanisms involed in the action of prostaglandins as modulators of transmission // Ann. of New York Academy of Sci. – 1989. – Vol. 559 (Suppl.). – P. 178-191.

222. Halliwell B. Free Radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge // Clarendon Press. – Oxford. – 1989. – 193 p.

223. Hypoxia inhibits expression of eNOS via transcriptional and posttranslational mechanisms / L.P. McQuillan, G.K. Leung, P.A. Marsden et al. // Amer. J. Physiol. – 1994. – № 36. – P. 1921-1927.

224. Jerca L. Glutation, a biochemical indicator for different types of cellular stress. The change in the GSH level in the brain of rats with hypoxia / L. Jerca, A. Busuioc // Rev. Med.-Chirurg. Soc. Med. – 1996. – Vol. 100, № 3. – Р. 143-150.

225. Johnoson M.L. Roles of nitric oxide in surgical infection and sepsis / M.L. Johnoson, T.R. Billiar // World J. Surg. – 1998. – Vol. 22. – P. 187.

226. Immobilization-induced stress activates neuronal nitric oxide synthase (nNOS) mRNA and protein in hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats / J. Kishimoto, T. Tsuchiya, P.C. Emson, Y. Nakayama // Brain. Res. – 1996. – № 720. – P.159-171.

227. Knight J.A. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation / J.A. Knight, R.K. Pieper, J. McClellan // Clin. Chem. – 1988. – Vol. 34, № 12. – Р. 2433-2438.

228. Knowles R.G. Nitric oxide synthase in mammals / R.G. Knowles, S. Moncada // Biochem. J. – 1994. – № 298. – P. 249-258.

229. Koida G. Regulation of basal myocardial function by NO / G. Koida, K. Kottenberg // Cardiovasc. Res. – 1999. – № 41. P. 514-523.

230. Kubes P. Nitric oxide: A modulator of cell-cell interactions in the microcirculation. Molecul. Biol. Intelligen. Unit.-Calgary: University of Calgary,– 1996. – 173 p.

231. Kuchan M.J. Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells / M.J. Kuchan, J.A. Frangos // Amer. J. Physiol. – 1994. – № 3. – Pt. 1. – P. C628-C636.

232. L-arginine reduces endothelial inflammation and myocardial stunning during ischemia/reperfusion / D. Engelman, M. Watanabe, N. Maulik et al. // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – Vol. 60. – № 5. – Р. 1275-1281.

233. Li K. Role of endothelial cells in cardiovascular function / K. Li, P. Sirois, J.L. Rouleau // Life Sci. – 1994. – Vol.54, № 9. – Р. 579-592.

234. Li J. Nitric oxide reversibly inhibits seven members of caspase family via S-nytrosylation / K. Li, P. Sirois, J.L Rouleau // Biochem. Res. Commun. – 1997. – № 240. – P. 411-424.

235. Lipton S.A. Actions of redox-related congeners of nitric oxide at the NMDA-receptors / S.A. Lipton S.A., S.S. Stamler // Neuropharmacol. – 1994. – Vol. 33, № 11. – Р. 1229-1233.

236. L-NAME enhances microcirculatory congestion and cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion in rats / P. Liu, B. Xu, L. Forman et al. // Shock. – 2002. – Vol. 17, № 3. – Р. 185-192.

237. Lowenstein C.J. Nitric oxide, a novel biologic messenger / C.J. Lowenstein, S.H. Snyder // Cell. – 1992. – № 70. – Р. 705-707.

238. Lowenstein C.J. Nitric oxide: a physiologic messengers / C.J. Lowenstein, J.L. Dinerman, S.H. Snyder // Ann. Int. Med. – 1994. – № 120. – P.227-237.

239. Lowry O. Protein measurement with the Pholin phenol reagent / O. Lowry, K.J. Resebrough, A.L. Fars // J. Biol. Chemistry. – 1951. – Vol. 193, № 1. – Р. 265-275.

240. Luscher T.J. Endonhelial regulation of vascular tone and growth / T.J. Luscher, F.C. Tanner // Amer. J. Hypertens. – 1993. – Vol. 6, № 7. – (Pt 2). – P. 283S-293S.

241. Mayer B. Regulation of nitric oxide synthase and soluble guanylyt cyclase // Cell. Biochem. Funct. – 1994. – Vol. 12, № 3. – Р. 167-177.

242. McLean L.D. Shock a century of progress // Am. J. Surg. – 1995. – V. 201, № 4. – Р. 407-414.

243. Mechanism of elevated local oxidant stress in early anti-glomerular basement membrane nephritis: an evaluation of oxidant production and superoxide dismutase expression / H. Nishimura, T. Sanaka, H. Nihei et al. // Nippon Jinzo Gakkai Shi. – 1996. – Vol. 38, № 10. – P. 441-448.

244. Messmer K.F.W. Traumatic shock in polytrauma: circulatory parameters, biochemistry and resuscitation //World J. Surg. – 1983. – Vol. 7, № 1. – Р. 26-35.

245. Mesurement of metabolism in multiple organ failure / R.H. Bartlett, R.E. Dechert, J.H. Mault et al. // Surgery. – 1982. – Vol. 72, № 4. – Р. 771-784.

246. Metabolic changes in critically ill children / P. Ruis Margo, C. Aparicio Lypez, J. Lypez Herce Cid et all. // An. Esp. Pediatr. – 1999. – Vol. 51, № 2. – Р. 143-148.

247. Molitch M.E. Neuroendocrine alterations in systemic disease / M.E. Molitch, S.H. Hou – Clin. Endocrinol. Metabol. – 1983. – Vol. 32, № 12. – Р. 825-851.

248. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M.J. Palmer, A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. –№ 43. – P.109-142.

249. Moncada S. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? / S. Moncada S., J. Erusalimsci J. // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2002. – № 3. – Р. 214-220.

250. Moore K. Measurement of lipid peroxidation / K. Moore, L.J. Roberts 2nd // Free Radic. Res. – 1998. – Vol. 28, № 6. – Р. 659-671.

251. Morris T.E. Sarcoplasmatic reticulum Ca2+-pump disfunction in rat cardiomyocytes briefly exposed to hydroxyl radicals / T.E. Morris, P.V. Sulakhe // Free Radic. Biol. Med. – 1997. – Vol. 22, № 1-2. – Р. 37-47.

252. Moschetta C. Prostaglandine e shock // Minerva anestesiol. – 1979. – Vol. 45, № 7-8. – P. 601-604.

253. Multiple organ failure: by the time you predict it, it is already there H.G. Cryer, K. Leong, D.L. MoArthur et al. // J.Trauma. – 1998. – V.46, № 4. – Р.597-604.

254. Muracami N. Interleikin-1 stimulates ACTH release trough an increase of corticotropinreleasing factor activfted by prostaglandin // Neurosci. Res. – 1989. – Suppl. 9. – P. 118.

255. Murray R.K. Harper’s Biochemistry / R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes – 25 ed. – Stamford: Appleton and Lange, 2000. – 1068 p.

256. Mylonas C. Lipid peroxidation and tissue damage / C. Mylonas, D. Kouretas // In Vivo. – 1999. – Vol. 13, № 3. – Р. 295-309.

257. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts / S. Kostin, L. Pool, A. Elsasser et al. // Circulat. Res. – 2003. – № 92. – Р. 715-724.

258. Nappi A.J. Hydroxyl radical formation resulting from the interaction of nitric oxide and hydrogene peroxide // Bioch. Bioph. Acta. – 1998. – Vol. 1380, № 1. – Р. 55-63.

259. Narula J. Apoptosis in the failing heart / J. Narula, R.J. Hajjar, G.W. Dec // Cardiol. Clin. – 1998. – Vol. 16, № 4. – Р. 691-710.

260. Nathan C. Nitric oxide synthases: role, tolls, and controls / C. Nathan, Q. W. Xie // Cell. – 1994. – Vol. 78, № 6. – Р. 915-918.

261. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function / U. Forstermann, E.I. Closs, J.S. Pollock et al. // Hypertension. – 1994. – № 23. – P. 1121-1131.

262. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion moleculs and proinflammatory cytokines / R. De Caterina, P. Libby, H.B. Peng et al. // J. Clin. Invest. – 1995. – № 96. – P. 60-68.

263. Nitric oxide synthase ingibitors decrease coronary sinus-free radical concentration and ameliorate myocardial stunning in an ischemia-reperfusion model / Y. Zhang, J. Bissing, L. Xu et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 38, № 2. – Р. 546-554.

264. Noris M. Increased nitric oxide formation in reccurent thrombotic microangiopathies: a possible mediator of microvascular injury // Am. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 27, № 6. – Р. 790-796.

265. Oxidative Stress and the Molecular Biology of Antioxidant Defenses / Edit. by J.G. Scandalios. – N.Y.: Cold Spring Hardour Laboratory Press, 1999. – 992 p.

266. Padmaja S. The reaction of nitric oxide with organic peroxyl radicals / S. Padmaja, R. Huie // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1993. – № 195. – P. 539-544.

267. Palmer R. M. J. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R. M. J. Palmer, A. G. Ferrige, S. Moncada // Nature. – 1987. – Vol. 327, № 6122. – Р. 524-526.

268. Philips J.W. The role of phospholipasees, cyclooxygenases, and lipoxygenases in cerebral ischemic/traumatic injuries / J.W. Philips, M.H. O’Regan // Crit. Rev. Neurobiol. – 2003. – Vol. 15, № 1. – P. 61-90.

269. Prasad K. Superoxidedismutase and catalase in protection of cardiopulmonary bypass-induced cardiac dysfunction and cellular injury / K. Prasad, W.P. Chan, J.B. Bharadwaj // Can. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 12, № 10. – Р. 1083-1091.

270. Prendergast B.D. Basal release of nitric oxide augments the Franc-Starling response in the isolated heart / B.D. Prendergast, V.F. Sagach, A.M. Shah // Circulation. – 1997. – № 96. – P. 1320-1329.

271. Prostacyclin (Epoprostenol): Its Effect on Canine Splanchnic Blood Flow During Hemorhagic Shock / R.F. Seelig, J.C. Kerr, R.W. Hobson et al. // Arch. Surg. – 1981. – Vol. 116. – P. 428-430.

272. Radomski M.W. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide/ M.W. Radomski, S. Moncada // Thromb.Haemost. – 1999. – Vol. 70. – Р.36-41.

273. Ravagnan L. Mitochondria, the killer organelles and their weapons / L. Ravagnan, T. Roumier, G. Kroemer // J. Cell. Physiol. – 2002. – Vol. 192. – P. 131-137.

274. Reduction of miocardial infarct size by inhibition of inducible nitric oxide synthase / D. Wang, X. Yang, Y. Liu et al. // Amer. J. Hypertens. – 1999. – № 12. – Р. 174-182.

275. Role of NO in coronary and systemic vasodilation following cardiogenic reflexes / A.A. Moibenko, L.A. Grabovskii, V.B. Pavluchenko et al. // Neurophysiology. – 1999. – Vol.31, № 1. – Р. 5-9.

276. Sastre J. Mitochondrial oxidative stress play a key role in aging and apoptosis / J. Sastre, F.V. Pallardo, J. Vina // Life. – 2000. – № 49. – P. 427-435.

277. Schulz R. Role of NO in vascular smooth muscle and cardiac muscle function / R. Schulz, C.R. Triggle // TIPS. – 1994. – Vol. 15, № 7. – Р. 255-259.

278. Schunkert H. Apoptosis in cardiac biology / H. Schunkert, G. Riegger. – Boston: Kluwer Academic Press. – 2001. – 368 p.

279. Sculachev V.P. Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms // Mol. Asp. Med. – 1999. – Vol. 20. – P. 139-184.

280. Sefrin P. Polytrauma und Stoffwechsel. – Berlin; Springer-Verlag, 1981. – 90 S.

281. Sessa W. The nitric oxide synthase family of proteins // J. Vasc. Res. – 1994. – V. 31. – P. 131-143.

282. Single-channel properties support a potential contribution of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels and if to cardiac arrhytmias / G. Michels, F. Er, I. Khan, M. Sudkamp et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 4. – Р. 399-404.

283. Star R.A. Southwestern internal medicine conference: Nitrix Oxide // Am. J. Med. Sci. – 1993. – Vol. 30. – P. 348.

284. Stoian I. Apoptosis and free radicals / I. Stoian, A. Oros, E. Moldoveanu // Biochem. and Mol. Med. – 1996. – Vol. 59. – P. 93-97.

285. Superoxide dismutases: Recent advances and clinical applications Book / Edit by M. Edeas. – Paris, 1999. – 399 p.

286. Tissue thyroid hormone levels in critical illness / R.P. Peeters, S. Geyten, J.P. Wouters et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 12. – Р. 6498-6507.

287. The heart and cardiovascular system / Harry A. Fozzard, Robert B. Jennings et al. – Scientific foundation, second edition. – London, 1991. – 2193 p.

288. Van Bilsen M. Significance of myocardial eicosanoids production // Mol. Cell. Biochem. – 1989. – Vol. 88, № 1-2. – Р. 113-121.

289. Vendemiale G. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease / G. Vendemiale, I. Grattagliano, E. Altomare // Int. J. Clin. Lab. Res. – 1999. – Vol. 29, № 2. – Р. 49-55.

290. Wang P. Measurement of nitric oxide and peroxinitrite generation in the postischemic heart: evidence for peroxinitrite-mediated reperfusion injury / P. Wang, J.L. Zweier // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. – P. 29223-29230.

291. Waterfall A.H. The measurment of lipid peroxidation in vivo / A.H. Waterfall, G. Singh, J.R. Fry // Brain Res. Protoc. – 1997. – Vol. 2, № 1. – Р. 17-22.

292. Wortman J. Adrenomedullary response to maximal stress in humans // Am. J. Med. – 1984. Vol. 77, № 5. – P. 779-784.

293. Xia Z.F. Changes in cardiac contracle function and myocardial / Z.F. Xia, P. Zhao, J.W. Horton // Am. J. Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 4. – Р. 1916-1922.

294. Xie Y. Role of endothelium-derived nitric oxide in the modulation of canine myocardial mitochondrial raspiration in vitro. Implications for the development of heart failure / Y. Xie, W. Shen, G. Zhao // Circulat. Res. – 1996. – Vol. 73, № 3. – Р. 381-387.

295. Zhao K. The role of membrane potential and calcium kinetic changes in the pathogenesis of vascular hyporeactivity during severe shock / K. Zhao, J. Liu, C. Jin // Chin. Med. J. – 2000. – Vol. 113, № 1. – P. 59-64.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>