**Бадінов Олександр Вікторович. Клініко-експериментальне обґрунтування ефективності та безпечності комбінованого застосування тіотриазоліну з ацелізином при ендотоксикозі різного генезу : Дис... канд. наук: 14.01.28 – 2006**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Бадінов О.В. Клініко-експериментальне обґрунтування ефективності та безпечності комбінованого застосування тіотриазоліну з ацелізином при ендотоксикозі різного генезу. – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.28 – клінічна фармакологія. – Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ, 2006.  Дисертація присвячена клініко-експериментальному обґрунтуванню доцільності комбінованого застосування тіотриазоліну і ацелізину при ендотоксикозі різного генезу.  В роботі доведено, що ацелізин в комбінації з тіотриазоліном дозволяє досить швидко відновити основні клініко-біохімічні показники гомеостазу організму, знизити ушкоджуючу дію токсичних метаболітів на клітинні мембрани, розірвати "порочне коло" ендотоксикозу, покращити білоксинтезуючу та детоксикуючу функції печінки та нирок, нормалізувати реологічні властивості крові попереджуючи тим самим розвиток синдрому поліорганної недостатності.  Встановлена здатність препаратів уперджувати надмірну генерацію вільних радикалів з наступним утворенням та накопиченням продуктів ПОЛ на всіх етапах деградації біомембран (ДК, ТБК-продуктів) з одночасним упередженням виснаження основних компонентів ферментативного та неферментативного ланок АОС организму, що забезпечує мембраностабілізуючу дію лікарьских засобів, та, в кінцевому підсумку, реалізується високою фармакотерапевтичною ефективністю.  Підтвердженням протекторної дії досліджуваних лікарських засобів стали результати морфологічних і морфометричних досліджень стану органів і систем при СЕІ, що проявлялись в суттєвому зменшенні явищ набряку та кількості некротезованих елементів в досліджуваних біосубстратах. | |
| |  | | --- | | В дисертації наведено нове рішення наукової задачі, яка полягає в теоретичному і клініко-експериментальному обґрунтуванні доцільності застосування ацелізину з тіотриазоліном при синдромі ендогенної інтоксикації.  1. Убілих щурів з ендотоксикозом (розлитий каловий перитоніт) відбувається активація процесів ПОЛіз накопиченням в крові первинних (ДК) і кінцевих (ТБК-активних) продуктів ліпідпереокислення на 143% і 115%, (р<0,05), відповідно, з одночасним зменшенням рівня компонентів антиоксидантної системи (СОД, каталаза, SH-групи), в середньому на 38% (р<0,05), підвищенням основних показників БХЛ – амплітуди швидкого спалаху (на 79%), кінцевого значення інтенсивності світіння (на 172%) і загальної світлосуми реакції (на 90%). При цьому відмічаються виражені зміни структури життєвоважливих органів (головний мозок, печінка, нирки) – набряк, некроз та лізис клітинних елементів. Всі тварини гинуть на протязі першої доби моделювання ендотоксикозу.  2.Внутрішньоочеревинне введення з лікувально-профілактичною метою ацелізину (43,5 мг/кг) із тіотриазоліном (67,9 мг/кг) щурам на тлі розлитого калового перитоніту істотно знижує основні показники БХЛ – амплітуду швидкого спалаху (на 42%), кінцеве значення інтенсивності світіння (на 70%) і загальну світлосуму реакції (на 38%). При цьому в 1,5 рази знижується рівень в крові ДК та ТБК-реактантів у порівнянні з контролем, з одночасним відновленням активності СОД, каталази та кількості SH-груп, зменшуються набряк тканин, кількість некротизованих клітин (нейроцитів, гепатоцитів, епітелію звитих канальців нирок). Летальність тварин на протязі першої доби не реєструвалась.  3.У хворих з ендотоксикозом посттравматичного ґенезу з моменту розвитку синдрому ендогенної інтоксикації II ступеня на фоні базової терапії відмічається вірогідне підвищення рівня: АТс (на 25%), ЧСС (на 24%), температури тіла (до 37,4о С). Практично всі пацієнти потребують проведення штучної вентиляції легень.Рівень молекул середньої маси в крові збільшується в 4,7, загального білірубіну в 1,4, сечовини 1,6, креатиніну в 1,7, АлТ та АсТ в – 3,0 та 3,7 разів. При цьому відмічається зменшення кількості загального білка а також погіршення реологічних властивостей крові за показниками рівня гемоглобіну, протромбінового індексу та фібриногену в порівняні зі здоровими добровольцями. Відбувається суттєва активація процесів ПОЛ – підвищення рівня ДК і ТБК-активних продуктів з одночасним виснаженням основних компонентів антиоксидантної системи захисту організму (СОД, каталаза, SH-групи).  4.Застосування у хворих з ендотоксикозом на тлі базової інтенсивної терапії тіотриазоліну (4 мл 2,5% розчину) з ацелізином (1г), розчинених в 400 мл 0,9% розчину NaCl, які вводили внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель у хвилину, 1 раз на день протягом 5 діб, на 5 добу нормалізує основні фізіологічні функції (АТс, ЧСС, температуру тіла) і клініко-біохімічні показники гомеостазу організму (рівень молекул середньої маси, сечовини, загального білка, загального білірубіну, АлТ, АсТ, креатиніну), та дозволяє на 16% (р<0,05) зменшити кількість хворих, що потребують проведення штучної вентиляції легень.  5.У хворих з ендотоксикозом комбіноване застосування тіотриазоліну з ацелізином на тлі базової терапії відновлює показники БХЛ, істотно (у 4-8 разів) знижує утворення і накопичення в сироватці крові первинних (ДК) і в 1,5 рази кінцевих (ТБК-активних) продуктів ПОЛ, упереджує витрати основних компонентів антиоксидантної системи захисту організму, та відповідно до шкал TS, SAPS, SOFA, MODS, вірогідно зменшує ступінь ендогенної інтоксикації у порівнянні з хворими, яки отримували традиційну базову терапію.  6.В основі механізму фармакотерапевтичної дії комбінації ацелізину з тіотриазоліном при синдромі ендогенної інтоксикації лежить антиоксидантна активність з антирадикальними властивостями, що упереджує формування розповсюдженої мембранопатії в життєвоважливих органах та розвиток синдрому поліорганної недостатності. | |