

УДК 615.273:612.014.469

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

Власов А.П., Чибисов С.М., Тарасова Т.В., Начкина Э.И.,  
Лещанкина Н.Ю., Кузнецова О.М., Авдейкина О.И.

ГОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева», Саранск  
[var.61@yandex.ru](mailto:var.61@yandex.ru)

При эндогенной интоксикации панкреатического генеза возникает острое повреждение легких, характеризующееся нарушением функционального статуса и метаболических процессов в легких вследствие активизации тканевой коагуляционно-литической системы и изменений липидного обмена. В работе установлены молекулярные механизмы действия совместного применения фраксипарина и ремаксолола при эндотоксикозе в виде эффективного ограничения прогрессирования воспалительных явлений в легких, тесно сопряженного со способностью указанной схемы терапии корректировать нарушения липидного метаболизма и изменения в системе гемостаза тканевых структур легких.

**Ключевые слова:** эндотоксикоз, панкреатит, гемостаз, липиды, антиоксиданты, антикоагулянты.

### Введение

Одним из ведущих синдромов критических состояний, отягощающих показатели летальности, является эндогенная интоксикация, которая неизбежно развивается при различных заболеваниях, связанных с деструкцией тканей, нарушением обмена веществ, снижением функциональной активности систем естественной детоксикации, в том числе и при остром панкреатите. Важными звеньями патогенеза эндогенной интоксикации являются выраженные сдвиги в коагуляционно-литической системе плазмы крови и интенсификация основных мембранодестабилизирующих факторов, приводящая к модификациям липидного биослоя мембран клеточных структур раз-

личных тканей, что определяет нарушения их функций [6, 7].

Под действием токсинов происходит поражение всех органов организма, но одной из первых и в значительно большей степени повреждается легочная ткань с развитием синдрома острого повреждения легких [1, 2, 4, 5].

Поэтому патогенетическая терапия респираторного дистресс-синдрома должна основываться на восстановлении гомеостаза на клеточном и молекулярном уровне. Учитывая важную роль нарушений со стороны системы гемостаза и мембранодеструктивных процессов в патогенезе многих заболеваний [8], в том числе острого панкреатита, становится очевидной необходи-

мость использования антикоагулянтов и антиоксидантов в качестве патогенетической терапии респираторного дистресс-синдрома. В связи с этим целью работы явилось исследование влияния сочетанного применения антиоксиданта ремаксола и антикоагулянта фраксипарина на некоторые функционально-метаболические и коагуляционно-литические показатели тканевых структур легких в условиях эндогенной интоксикации панкреатического генеза для установления их молекулярных механизмов действия.

#### **Методика**

В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных половозрелых собаках (n=30) обоего пола массой от 7,2 до 12,7 кг, разделенных на две группы. Первая группа (n=15) – контрольная: животным моделировали острый отечный панкреатит по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Собакам под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) выполняли срединную лапаротомию, пунктировали желчный пузырь, забирали желчь с последующим лигированием места пункции. Затем желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,6 мл в 5 точек. В контрольные сроки (1-е, 3-ьи, 5-е сутки) животным осуществляли забор крови и бронхоальвеолярного смыва, биопсию ткани легких. В динамике заболевания исследовали функционально-метаболические параметры легких, определяли состав мем-

бранных липидов, содержание маркеров эндотоксикоза, параметры коагуляционно-литической системы плазмы крови и тканевых структур легких. В послеоперационном периоде животным проводили инфузионную терапию (внутривенные введения 5%-ного раствора глюкозы и 0,89%-ного раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). Вторая группа (n=15) – опытная: при указанной модели исследовали эффекты ремаксола (10 мл/кг) в комбинации с фраксипарином (47,5 МЕ Ха-фактора/кг).

Проводили определение молекул средней массы спектрофотометрическим методом (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994), общей и эффективной концентрации альбумина с использованием набора реактивов «Зонд-Альбумин» флуоресцентным методом (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994); функционально-композиционное состояние сурфактанта легких, анализируя поверхностную активность бронхоальвеолярного смыва (Березовский В.А. 1983); обмен жидкости в легких методом двойной регистрации кривой разведения термоиндикатора на отрезке правый желудочек – дуга аорты (Хорохордин Н.Е. и соавт., 1994); кислотно-основное состояние и газовый состав крови при помощи микроанализаторов OP-215 «Radelkis» и «Medica Easy BloodGas» by Medica Corporation, Bedford, USA. Липидный состав определяли хроматографическим методом (тонкослойная хроматография на силикагелевых

пластинах) с последующим молекулярным анализом на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software); коагуляционно-литическое состояние системы гемостаза, в том числе в тканевых структурах легких, биохимическими методами, позволяющими оценить как общую коагуляционную способность крови, так и отдельные звенья свертывающей системы крови. При оценке состояния коагуляционно-литического состояния тканевых структур легких в реагирующую смесь добавляли тканевый экстракт легочной ткани (Скипетров В.П., Николенко К.К., 1970). Чтобы достаточно полно судить о влиянии экстракта, в реагирующую смесь соответствующего показателя добавляли равную экстракту дозу физиологического раствора.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционная зависимость оценивалась по критерию  $\chi^2$ .

### **Результаты исследования**

Исследования показали, что при моделировании острого панкреатита проявления заболевания возникали уже на следующие сутки и продолжали прогрессировать к третьим суткам. Нами выявлено существенное повышение в плазме крови гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов. Так, эффективная концентрация альбумина уменьшалась на 34,1 —

56,7 % ( $p < 0,05$ ), общая концентрация альбумина — на 16,7–25,1 % ( $p < 0,05$ ), резерв связывающей способности альбумина (РСА) — на 14,7–42,7 % ( $p < 0,05$ ). На этом фоне возрастал индекс токсичности плазмы, который был увеличен в 1,6–3,9 раза. Содержание молекул средней массы ( $\lambda = 254$  нм и 280 нм) в плазме крови было повышено на 45,9–121,9 % ( $p < 0,05$ ).

Известно, что при эндотоксикозе панкреатического генеза существенно изменяются кислотно-основное равновесие и газовый состав крови [3]. В процессе эксперимента отмечено, что пик данных нарушений был сопряжен с максимальной выраженностью эндотоксикоза и воспалительных явлений в поджелудочной железе и был зафиксирован на 3-ьи сутки эксперимента. Наблюдалось нарастание дефицита оснований, снижение суммы буферных оснований, показателей истинного и стандартного бикарбоната, водородного показателя.

На этапах динамического наблюдения возрастало парциальное давление углекислого газа и снижалось парциальное давление кислорода в артериальной и венозной крови с увеличением артериовенозной разницы. Таким образом, при эндотоксикозе панкреатического генеза вектор патологических изменений параметров гомеостаза указывает на развитие ацидоза смешанного генеза с метаболическим и дыхательным компонентами, что, безусловно, выступает как косвенный фактор подтверждения развития

респираторного дистресс-синдрома при остром панкреатите (табл. 1).

Оценка функционально-композиционного состояния сурфактанта легких при эндотоксикозе показала существенные его патологические изменения. Так, поверхностная активность поверхностного слоя бронхоальвеолярного смыва (БАЛ) при отрыве пластины в статическом режиме при минимальном и максимальном сжатии ( $СПН_{\min}$  и  $СПН_{\max}$ ) возрастала, превышая нормальные показатели на 13,5 и 11,1–19,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Поверхностная активность БАЛ при минимальном и максимальном сжатии при динамическом режиме исследования ( $ДПН_{\min}$  и  $ДПН_{\max}$ ) увеличивалась относительно исхода на 33,0–77,7 и 13,3–18,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следует отметить, что достоверный рост исследуемых показателей является признаком снижения поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва.

Было установлено, что при эндотоксикозе отмечается существенное нарушение транскапиллярного обмена жидкости в легких в виде увеличения объема внесосудистой жидкости преимущественно за счет повышения его интерстициального компонента.

В тканевых структурах легких выявлены значительные модификации липидного состава в виде увеличения содержания эфиров холестерина (ЭХ), свободных жирных кислот (СЖК), лизоформ фосфолипидов (ЛФЛ), фосфатидилинозита (ФИ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и сниже-

ния уровней суммарных фосфолипидов (СФЛ), моноацилглицеролов (МАГ), диацилглицеролов (ДАГ), фосфатидилхолина (ФХ). Максимальной выраженности изменения большинства исследуемых показателей регистрировались на 3–ьи сутки развития заболевания (табл. 2-3).

Выявлены изменения в гемостазиограмме, свидетельствующие о развитии гиперкоагулемии и угнетении фибринолиза (табл. 4), причем в тканевых структурах легких отклонения показателей коагуляционно-литической системы были более выраженными.

Нами установлена сильная разнонаправленная корреляционная зависимость состояния липидного обмена в клетках легких от состояния системы гемостаза ( $r = 0,63 - 0,87$ ).

Таким образом, при эндотоксикозе панкреатического генеза отмечается формирование острого повреждения легких, одним из важнейших патогенетических механизмов которого является нарушение липидного метаболизма, тесно сопряженное с расстройствами системы гемостаза. Данный факт определяет значимость своевременной векторной патогенетической терапии, направленной на коррекцию указанных расстройств.

В серии опытов с использованием комбинации ремаксолола и фраксипарина установлено, что снижение уровня эндогенной интоксикации по сравнению с контролем наблюдалось уже с первых суток терапии, но более значимо проявлялось к третьим суткам лечения в виде

повышения уровня ОКА, ЭКА, РСА и снижения индекса токсичности плазмы, а также среднемолекулярных пептидов.

Выявлено, что в опытной группе дефицит оснований был ниже контрольных данных на 21,9 – 38,2 % ( $p < 0,05$ ). Относительно контроля повышалась сумма буферных оснований, показатели истинного и стандартного бикарбоната. При использовании комбини-

рованной терапии достаточно быстро стабилизировался газовый состав крови. На этапах динамического наблюдения парциальное давление углекислого газа было ниже контрольных данных на 14,2 – 18,5 % ( $p < 0,05$ ); парциальное давление кислорода в артериальной и венозной крови повышалось на 20,3 – 21,6 и 14,7 – 23,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Показатели газового состава плазмы крови при эндотоксикозе на фоне комбинированной терапии ремаксолом и фраксипарином, ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Исходные данные	Этапы наблюдения (от момента моделирования)		
			1-е сутки	3-ьи сутки	5-е сутки
Парциальное давление CO <sub>2</sub> , кПа	I	5,94±0,25	7,13±0,37*	7,94±0,38*	7,34±0,35*
	II		<b>6,12±0,29</b>	<b>6,42±0,33</b>	<b>5,98±0,27</b>
Парциальное давление O <sub>2</sub> в артериальной крови, кПа	I	11,85±0,51	10,35±0,48*	8,94±0,41*	9,66±0,45*
	II		11,23±0,54	<b>10,87±0,58</b>	<b>11,62±0,64</b>
Парциальное давление O <sub>2</sub> в венозной крови, кПа	I	7,65±0,31	6,32±0,29*	6,13±0,27*	6,65±0,32*
	II		<b>7,44±0,32</b>	<b>7,56±0,38</b>	<b>7,63±0,31</b>
SaO <sub>2</sub> , %	I	96,15±3,54	85,34±3,29*	80,67±3,72*	82,78±3,56*
	II		93,69±5,37	<b>95,73±4,86</b>	<b>96,27±5,33</b>
SvO <sub>2</sub> , %	I	85,97±3,21	74,68±2,96*	66,34±2,85*	69,53±3,17*
	II		80,73±4,34	<b>78,63±3,17</b>	<b>84,91±4,59</b>
Артерио-венозная разница, %	I	10,18±0,54	10,66±0,53	14,33±0,78*	13,25±0,69*
	II		<b>12,96±0,58*</b>	<b>17,1±0,76*</b>	<b>11,36±0,55</b>

Примечание: I – контрольная группа; II – опытная группа. \* – достоверность отличия по отношению к исходно  $p < 0,05$ , жирный шрифт – достоверность отличия по отношению к контролю  $p < 0,05$

Анализ функционально-композиционного состояния сурфактанта легких показал значительные положительные сдвиги, свидетельствующие о нормализации функционирования клеток альвеол и о снижении деструкции антиателектатического фактора. Так, SPII<sub>min</sub> и SPII<sub>max</sub> снижались относительно контрольных показателей на

11,1 – 14,1 и 9,6 – 14,8 % ( $p < 0,05$ ) с первых суток лечения. ДПН<sub>min</sub> и ДПН<sub>max</sub> уменьшались на 21,5 – 34,1 и 12,1 – 14,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следует отметить, что достоверное снижение исследуемых показателей является признаком увеличения поверхностной активности бронхоальвеолярного смыва.

При применении комбинированной терапии отмечалось выраженное улучшение транскапиллярного обмена жидкости в легких в виде снижения объема внесосудистой жидкости. При этом большинство показателей приближалось к исходным значениям к 3–5 суткам лечения, а фармакологический эффект лечебных агентов начинал проявляться с первых суток терапии.

Введение ремаксола и фраксипарина способствовало нормализации липидного спектра в тканевых структурах легких: отмечалось достоверное снижение уровня СЖК, ЭХС, ЛФЛ, ФЭА и ФИ на фоне повышения удельного содержания СФЛ, ДАГ, МАГ, СФМ и ФХ (табл. 2-3).

Таблица 2

Состав липидов (% от общего содержания липидов) в тканях легких при эндотоксикозе на фоне комбинированной терапии ремаксолом и фраксипарином, ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Исходные данные	Этапы наблюдения (от момента моделирования)		
			1-е сутки	3-ьи сутки	5-е сутки
Суммарные Фосфолипиды	I	28,24±1,13	22,36±1,17*	19,64±0,97*	23,52±1,22*
	II		<b>27,65±1,54</b>	<b>26,34±1,67</b>	<b>28,49±1,83</b>
Моноацилглицеролы	I	6,17±0,32	4,16±0,23*	3,47±0,19*	3,89±0,18*
	II		<b>5,68±0,36</b>	<b>5,23±0,29*</b>	<b>5,74±0,33</b>
Холестерол	I	29,34±1,45	25,93±1,54	23,58±1,39*	28,42±1,59
	II		28,37±2,24	24,39±1,87*	27,32±1,74
Диацилглицеролы	I	1,58±0,08	1,13±0,06*	0,84±0,04*	1,23±0,06*
	II		<b>1,37±0,08</b>	<b>1,41±0,09</b>	<b>1,52±0,08</b>
Свободные жирные кислоты	I	6,18±0,32	12,48±0,65*	15,42±0,76*	11,25±0,58*
	II		<b>8,24±0,58*</b>	<b>8,97±0,64*</b>	<b>7,13±0,52</b>
Триацилглицеролы	I	9,96±0,56	10,72±0,65	9,73±0,75	9,27±0,63
	II		9,33±0,59	9,87±0,75	9,28±0,62
Эфиры холестерола	I	18,31±0,92	22,66±0,95*	27,24±1,34*	23,28±1,53*
	II		<b>19,23±1,16</b>	24,25±1,83*	20,36±1,24

Примечание: I — контрольная группа; II — опытная группа. \* — достоверность отличия по отношению к исходу при  $p < 0,05$ , жирный шрифт — достоверность отличия по отношению к контролю ( $p < 0,05$ )

Таблица 3

Состав фосфолипидов (% от общего содержания липидов)  
в тканях легких при эндотоксикозе на фоне комбинированной  
терапии ремаксолом и фраксипарином, (M±m)

Показатель	Группа	Исходные данные	Этапы наблюдения (от момента моделирования)		
			1-е сутки	3-ьи сутки	5-е сутки
Лизофосфолипиды	I	0,72±0,05	1,46±0,13*	3,24±0,21*	2,82±0,19*
	II		<b>0,96±0,07*</b>	<b>0,92±0,06*</b>	<b>0,87±0,04*</b>
Сфингомиелин	I	15,12±0,84	17,63±0,85*	11,57±0,84*	12,24±0,86*
	II		<b>15,28±0,72</b>	<b>15,84±1,59</b>	<b>14,76±0,77</b>
Фосфатидилхолин	I	28,63±1,47	22,13±0,93*	19,32±0,98*	21,08±1,22*
	II		<b>27,32±1,35</b>	<b>26,19±1,45</b>	<b>28,21±1,54</b>
Фосфатидилсерин	I	14,88±0,74	15,34±0,82	13,27±0,66	12,79±0,85
	II		14,79±0,84	14,31±0,87	14,56±0,79
Фосфатидилинозит	I	9,12±0,49	8,64±0,47	11,23±0,55*	12,42±0,62*
	II		9,17±0,48	<b>9,32±0,53</b>	<b>9,25±0,57</b>
Фосфатидилэтанолламин	I	31,78±1,44	38,47±1,64*	42,13±2,25*	40,37±2,06*
	II		<b>31,96±1,67</b>	<b>33,55±1,73</b>	<b>31,24±1,69</b>

Примечание: I — контрольная группа; II — опытная группа. \* — достоверность отличия по отношению к исходу при  $p < 0,05$ , жирный шрифт — достоверность отличия по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

На фоне введения ремаксолола и фраксипарина прослеживалась выраженная положительная динамика показателей гемостазиограммы, при этом основная часть показателей не отклонялась от нормы на всех этапах лечения. Относительно контроля выявлено увеличение времени свертываемости крови на 26,6–54,8 % ( $p < 0,05$ ), времени рекальцификации плазмы – на 26,3–126,8 %

( $p < 0,05$ ), протромбинового времени – на 27,5–79,2 % ( $p < 0,05$ ), тромбинового времени – на 27,2–80,7 % ( $p < 0,05$ ), спонтанного фибринолиза – на 40,7–93,3 % ( $p < 0,05$ ), повышение уровня антитромбина III – на 26,6–82,2 % ( $p < 0,05$ ). При этом регистрировалось снижение эуглобулинового фибринолиза на 21,7–35,9 % ( $p < 0,05$ ) и уровня ПДФ на 34,4–51,3 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4

Влияние комбинированной терапии ремаксолом и фраксипарином на систему гемостаза в плазме крови при остром панкреатите ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Исходные данные	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-ьи сутки	5-е сутки
Время свертывания, с	I	293,24±14,22	218,63±10,67*	198,27±10,24*	246,78±12,38*
	II		<b>276,79±15,78</b>	<b>306,89±18,62</b>	<b>334,28±17,94</b>
Время рекальцификации, с	I	127,44±6,39	94,68±4,93*	79,57±5,24*	86,66±5,98*
	II		<b>119,55±6,21</b>	<b>153,84±9,79*</b>	<b>196,53±10,13*</b>
Протромбиновое время, с	I	31,26±1,55	19,28±0,92*	15,03±0,84*	18,86±1,05*
	II		<b>24,58±1,56*</b>	<b>26,93±1,44*</b>	<b>28,36±1,89</b>
Тромбиновое время, с	I	17,33±0,81	13,64±0,67*	9,12±0,48*	13,43±0,88*
	II		15,27±0,81	<b>16,48±1,24</b>	<b>17,08±0,86</b>
Антитромбин III, %	I	76,27±3,54	52,76±2,89*	41,31±2,52*	49,97±2,94*
	II		<b>66,79±3,53</b>	<b>75,27±4,09</b>	<b>76,24±4,43</b>
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	I	171,34±8,03	227,63±11,41*	272,14±15,63*	244,89±12,77*
	II		<b>178,31±0,83</b>	<b>174,34±8,89</b>	<b>170,63±8,95</b>
Спонтанный фибринолиз, %	I	21,46±1,12	11,94±0,56*	10,23±0,57*	15,89±0,73*
	II		<b>17,24±0,85</b>	<b>19,77±0,91</b>	<b>22,36±1,42</b>
ПДФ, г/л	I	7,24±0,39	14,67±0,77*	17,07±0,89*	13,21±0,74*
	II		<b>9,63±0,57*</b>	<b>8,32±0,51</b>	<b>7,54±0,47</b>

Примечание: I – контрольная, II – опытная группа; \* – достоверность изменений по отношению к норме при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверность изменений между контрольной и опытной группой

Под влиянием тканевых факторов легких относительно контроля повышалось время рекальцификации, каолиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время. Регистрировалось повышение эуглобулинового фибринолиза на 28,6–44,6 % ( $p < 0,05$ ). На показатели коагуляционно-литической системы плазмы крови комбинация препаратов начинала оказывать нормализующее действие с первых суток терапии.

Таким образом, включение комбинации фраксипарина и ремаксола в традиционную терапию острого панкреатита способствовало эффективному ограничению выраженности респираторного дистресс-синдрома, что проявилось улучшением функционально-метаболического состояния легочной ткани. Основную роль в реализации положительного эффекта на функцию легких играет выраженное мембранопротекторное, липидрегулирующее действие ремаксола и



коррекция фраксипарином нарушений в коагуляционно-литической системе плазмы крови и ткани легких.

### **Обсуждение**

Исследования показали, что при эндотоксикозе происходит острое повреждение легких, проявляющееся нарушением процессов оксигенации крови и выведения  $\text{CO}_2$ , изменением кислотно-основного состояния крови. Особая уязвимость легких объясняется тем, что данный орган является биологическим фильтром для всей крови, оттекающей от органов и тканей большого круга кровообращения, в том числе и поджелудочной железы, которые под действием повреждающих факторов инициируют выброс в кровотоки биологически активных веществ, продуктов извращенного метаболизма, обломков клеточных структур и т.д.

Расстройства функционального статуса легких были тесно сопряжены с нарушением обменных процессов в органе. Так, на фоне эндотоксикоза отмечалось существенное изменение транскапиллярного жидкостного обмена с увеличением внесосудистой жидкости в легких с преобладанием интерстициального ее компонента. Логично предположить, что интерстициальный отек закономерно ухудшает процесс газообмена с внешней средой, что отчасти определяет нарушение газового состава крови. Увеличение интерстициального объема жидкости усугубляет нарушение метаболизма клеток, составляющих аэрогематический барьер, в том числе и альвеолоцитов второго типа, что

способствует формированию условий, нарушающих биосинтез сурфактанта, а также способствует проникновению липолитических ферментов к антиателектатическому фактору. Данный факт подтверждается нарушением функционально-композиционного состояния сурфактанта, что может приводить к снижению дыхательной поверхности легких и при дальнейшем прогрессировании — к развитию респираторного дистресс-синдрома.

Развитие респираторного дистресс-синдрома при остром панкреатите сопряжено с нарушением метаболических процессов в легочной ткани вследствие активизации тканевой коагуляционно-литической системы (активизация процесса свертывания крови, угнетение фибринолитической активности), нарушения липидного обмена (изменение уровня основных мембранообразующих липидов клеточных структур). При выбранной модели панкреатита пик отклонений функционально-биохимических показателей легких возникает через трое суток.

Комбинированное применение ремакса и фраксипарина при остром панкреатите способствует эффективному воздействию на основные молекулярные механизмы исследованной патологии, что обуславливает наиболее быструю коррекцию респираторного дистресс-синдрома. Указанная комбинация ограничивает прогрессирование воспалительных явлений в легких, обуславливает восстановление функ-

циональной их активности, что сопряжено с ее способностью быстро корректировать липидные дестабилизации и изменения в системе гемостаза тканевых структур органа.

### **Выводы**

1. Развитие острого повреждения легких при эндотоксикозе панкреатического генеза сопряжено с изменением метаболических процессов в легочной ткани вследствие активизации тканевой коагуляционно-литической системы и нарушения липидного обмена (изменение уровня основных мембранообразующих липидов клеточных структур).

2. Молекулярными механизмами действия комбинированной антиоксидантной и антикоагулянтной терапии при эндотоксикозе являются коррекция нарушений липидного метаболизма и изменений в системе гемостаза тканевых структур легких, что лежит в основе предупреждения прогрессирования воспалительных явлений.

### **Список литературы.**

1. Власов А.П. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии // А.П. Власов, В.Г. Крылов, Т.В. Тарасова и др. – М.: Наука, 2008. – 374 с.

2. Грицан А.И. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-

синдрома у взрослых и детей / А.И. Грицан, А.П. Колесниченко. – Красноярск, 2002. – 202 с.

3. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. Респираторная медицина. – Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1996. – Т. 2. – 487 с.

4. Кассиль В.Л. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений (часть 1) / В.Л. Кассиль, Е.С. Золотокрылина // Вестн. интенсивн. терапии. – 2000. – № 4. – С. 3-11.

5. Киров М.Ю. Мониторинг внесосудистой воды легких у больных с тяжелым сепсисом / М.Ю. Киров, В.В. Кузьков, Л.Я. Бьертнес и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 4. – С. 41-45.

6. Юдакова О.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните / О.В. Юдакова, Е.В. Григорьев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 10. – С. 20-22.

7. Bulger E.M. Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness/ E.M. Bulger, R.V. Maier // Crit. Care Med. – 2000. – Apr. – Vol. 28 (4 Suppl). – № 27–36.

8. Partrick D.A. Secretory phospholipase A2 activity correlates with postinjury multiple organ failure / D.A. Partrick, E.E. Moore, C. C. Silliman [et. al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29(5). – P. 989–993.

## THE MOLECULAR MECHANISMS IN THE ANTIOXIDANT AND ANTICOAGULANT THERAPY AT ENDOTOXICOSIS

Vlasov A.P., Chibisov S.M., Tarasova T.V., Nachkina E.I.,  
Leshchankina N. Yu., Kuznetsova O.M., Avdeikina O.I.

*Mordvinian State University, Saransk*  
*[vap.61@yandex.ru](mailto:vap.61@yandex.ru)*

At endogenic intoxication of pancreatic genesis, there arises an acute lung damage characterized by a disorder in the functional status and metabolic processes in the lungs due to the tissue coagulytic system activation and due to lipid exchange changes. The present paper reports the molecular mechanisms of the action of a simultaneous fraxiparine and remaxol application at endotoxiosis by way of an effective limitation of the lung inflammatory progression closely related with the indicated therapeutic scheme potentiality for the corrigibility of lipid metabolism disorders and changes in the hemostasis system of lung tissue structures.

**Keywords:** endotoxiosis, pancreatitis, hemostasis, lipid metabolism disorders, antioxidant and anticoagulant therapy.