

54. Yasuda N., Lockhart S.H., Eger E.I., Weiskopf R.B., Johnson B.H., Frelve B.A. et al. Desflurane, isoflurane, and halothane pharmacokinetics in humans. *Anesthesiology*. 1991; 74 (3): 489—98.
55. Ghouri A.F., Bonder M., White P.F. Recovery profile following desflurane — nitrous oxide versus isoflurane — nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology*. 1991; 74 (3): 419—24.
56. Smiley R.M., Ornstein E., Matteo R.S. et al. Desflurane and isoflurane in surgical patients: Comparison of emergence time. *Anesthesiology*. 1991; 74 (3): 425—8.
57. McKey R.E., Bostrom A., Balea M.C. Airway responses during desflurane versus sevoflurane administration via laryngeal mask airway in smokers. *Anesth. Analg.* 2006; 108 (5): 1147—54.
58. Pagel P.S., Fu J.L., Damask M.C., Davis R.F., Samuelson P.N., Howie M.B. et al. Desflurane and isoflurane produce similar alterations in systemic and pulmonary hemodynamics and arterial oxygenation in patients undergoing one — lung ventilation during thoracotomy. *Anesth. Analg.* 1998; 87 (4): 800—7.
59. Coloma M., Chiu J. W., White P.F., Armbruster S.C. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast — trask outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth. Analg.* 2001; 92 (2): 352—7.
60. Fassoulaki A., Melemeni A., Paraskeva A. Postoperative pain and analgetic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (5): 1715—9.
61. Loop T., Priebe H. Recovery after anesthesia with remifentanyl combined with propofol, desflurane, or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Anesth. Analg.* 2000; 91 (1): 123—9.
62. Loan P.B., Mirghur R.K., Paxton L.D., Gaston J.H. Comparison of desflurane and isoflurane in anaesthesia for dental surgery. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75 (3): 289—92.
63. Ericson H., Korttila K. Recovery profile after desflurane with or without ondansetron compared with propofol in patients undergoing outpatient gynecological laparoscopy. *Anesth. Analg.* 1996; 82 (3): 533—8.
64. Juvin P., Vadam C., Malek L., Dupont H., Marmuse J.P., Desmots J.M. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth. Analg.* 2000; 91 (3): 714—9.
65. Strum M., Szenohradzki J., Kaufman W.A., Anthone G.J., Manz I.L., Lumb P.D. Emergence and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in morbidly obese adult surgical patients: a prospective, randomized study. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (6): 1848—53.
66. Kloos R.J., Frios M., Grottko O., Rex S., Rossaint R., Gubern M. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double — blinded randomized controlled trial. *Br. J. Anaesth.* 2010; 104 (2): 167—74.
67. Weinberg L., Story D., Nam L. Pharmacoeconomics of volatile inhalational anaesthetic agents: an 11 — year retrospective analysis. *Anaesth. Intensive Care.* 2010; 38 (3): 849—54.
68. Lockwood G.G., White D.C. Measuring the costs of inhaled anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* 2001; 87 (4): 559—63.

\* \* \*

- \*2. Likhvantsev V.V., Pecheritsa V.V. Modern inhalation anesthesia. Moscow; 2003 (in Russian).
- \*6. Moshchev D.A., Lubnin A.Yu. Application sevoflurane in neuroanesthesiology. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2006; 2: 30—6 (in Russian).
- \*7. Rylova A.V., Lubnin A.Yu. Xenon anesthesia in neuroanesthesiology. *Klinicheskaya anesteziologiya i reanimatologiya*. 2007; 4: 54—60 (in Russian).
- \*8. Morgan D.E., Megid S.M., Marri M.D. Clinical anesthesiology. Moscow; 2011 (in Russian).
- \*9. Sidorov V.A., Tsybin L.E., Grebennikov V.A. Inhalation anesthesia in pediatrics. Moscow; 2010 (in Russian).

Поступила 25.09.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014  
УДК 617-001-092:612.015.31:546.72

В.Н. Лукач, Ю.П. Орлов, В.Т. Долгих, А.В. Иванов

## ОБМЕН ЖЕЛЕЗА И ЕГО РОЛЬ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

*Кафедра анестезиологии и реаниматологии Омская государственная медицинская академия*

*Представлены данные современных исследований, касающихся механизмов обмена железа и его роли при травматической болезни и травматическом шоке. Подчеркивается связь нарушений в обмене железа с активацией процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, а также с развитием синдрома полиорганной недостаточности. Анализируются данные литературы о механизмах накопления несвязанного железа и путях активации эндотоксемии, нарушений в системе гемостаза и гемодинамики, что прямо или косвенно подтверждает роль железа в развитии полиорганной недостаточности при травматической болезни.*

*Ключевые слова: травматическая болезнь, обмен железа, свободнорадикальное окисление*

### IRON METABOLISM AND ITS ROLE IN TRAUMATIC DISEASE

Lukach V.N., Orlov Yu.P., Dolgikh V.T., Ivanov A.V.

Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia

*The article reviews recent studies of iron exchange and its role in a traumatic disease and traumatic shock. The review stresses a relationship of iron metabolism disturbance with free radical oxidation, lipid peroxidation and multiple organ dysfunctions. The article deals with data of unbound iron collectmechanisms, ways of endotoxemiaactivation, haemostasis and haemodynamicsdisturbance proving the role of iron in a multiple organ dysfunctions during traumatic disease.*

*Key words: traumatic disease, iron metabolism, free radical oxidation*

Для критического состояния характерно наличие синдрома полиорганной недостаточности (ПОН), возникающего на фоне эндо- или экзотоксикоза, гипоперфузии органов и тканей с последующим стазом крови в сосудах микроциркуляторного русла и внутрисосудистым гемолизом. Травматическая болезнь (ТБ) в данном случае не является исключением [1—4]. В ответ на снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) при тяжелой трав-

ме запускается процесс централизации кровообращения, преследующий цель за счет снижения кровоснабжения "шоковых" органов увеличить кровоснабжение сердца и мозга путем аутогемодилюции [5, 6]. Однако фаза централизации быстро сменяется другой, более тяжелой фазой расстройств периферического кровообращения — децентрализацией за счет поступления в системный кровоток таких сосудорасширяющих факторов, как гистамин, молочная кислота, ацетилхолин, оксид азота, кортикостероиды, цитокины, продукты каскада арахидоновой кислоты и т. д. В результате децентрализации прекапиллярные сфинктеры расслабляются, что приводит к патологическому ее депонирова-

#### Информация для контакта.

Орлов Юрий Петрович (Orlov U.P.), e-mail: orlov-up@mail.ru

нию и секвестрации в расширенной системе микроциркуляции, потенцируя гиповолемию [7, 8] и усугубляя снижение доставки кислорода к тканям. Продолжающееся снижение тканевой перфузии перерастает в глобальную ишемию с последующим реперфузионным повреждением тканей, что изменяет проницаемость слизистой кишечника и обуславливает дислокацию бактерий и цитокинов в систему циркуляции, что сопровождается нарушением специфических функций органов и развитием синдрома ПОН [9, 10].

Без сомнения, в лечении пациентов с ТБ, сопровождающейся массивной наружной и внутренней кровопотерей и развитием геморрагического и травматического шока, достигнуты определенные результаты за счет интенсивного восполнения утраченного ОЦК растворами кристаллоидов, коллоидов, перфторуглеродных соединений [6, 11, 12], что позволило существенно уменьшить случаи развития ПОН и снизить летальность как на догоспитальном, так и госпитальном этапах [10, 13]. Однако в ситуациях, когда геморрагический и травматический шок сопровождается внутренним кровотечением с развитием внутритканевых (мышцы, забрюшинная клетчатка при переломах бедра, костей таза) или внутриполостных (брюшная полость) гематом, создаются потенциально опасные условия для развития ПОН как в раннем, так и в позднем периоде течения ТБ, особенно после купирования шока [14, 15]. В данном случае опасность для организма пострадавшего будет представлять большое количество крови, находящейся в "антифизиологических" условиях и подвергающейся гемолизу с освобождением значительного количества железа, недоступного для экстренного депонирования [16, 17].

Как известно, все реакции свободнорадикального окисления (СРО) обладают разрушительной активностью по отношению к белкам, кислотам и клеточным мембранам [18]. Ионы  $Fe^{3+}$ , участвующие в указанных реакциях и занимающие ключевые позиции, быстро меняют валентность в присутствии кислорода и превращаются в  $Fe^{2+}$ , которые обладают цитотоксическими свойствами [19, 20], что диктует необходимость в ранней ликвидации кризиса микроциркуляции, профилактике активации СРО, нормализации работы антиоксидантной системы в условиях реперфузии.

В работах последнего 10-летия отмечено активное участие ионов железа во многих патологических процессах [21—24]. Появление незначительного количества свободного железа в плазме крови не является патологией. По мнению многих исследователей, ионы железа, способные катализировать СРО, присутствуют во всех биологических жидкостях, но их концентрация не превышает 10 мкМ [18]. Реакции СРО являются физиологическим процессом, но появление цитотоксичного ионизированного железа в количестве, превышающем трансферриновую емкость, приводит к развитию патологической направленности в реакциях СРО, что выражается в чрезмерном образовании гидроксильного и липидных радикалов [7, 18, 25, 26]. В настоящее время установлено, что цитотоксическим эффектом обладают ионы не  $Fe^{3+}$ , а ионы  $Fe^{2+}$  [14, 18, 27], которые образуются в трех ниже перечисленных реакциях. В первой реакции образуется супероксидный радикал при аутоокислении кислородом:  $Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \cdot O_2^-$ ; после чего  $\cdot O_2^-$  под действием супероксиддисмутазы (СОД) превращается в  $H_2O_2$ , которая используется для синтеза гипохлорита, или разлагается под действием каталазы и глутатионпероксидазы [18]. Однако при недостаточности СОД (например, при небольшом снижении рН) или избытке  $Fe^{2+}$  возможно развитие других реакций с участием  $\cdot O_2^-$ . При взаимодействии  $\cdot O_2^-$  с NO образуется пероксинитрит ( $NOOO\cdot$ ), повреждающий эпителий и нарушающий регуляцию сосудистого тонуса и АД [8, 18, 28].

Во втором случае:  $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH + \cdot OH$  образуется мощный гидроксильный радикал.

При третьем варианте:  $Fe^{2+} + LOOH \rightarrow Fe^{3+} + \cdot OH + LO\cdot$  синтезируется гидроксильный, и липоксид-радикал ( $LO\cdot$ ), что дает начало новым цепям окисления липидов [18]. Образовавшийся во всех реакциях ион  $Fe^{3+}$  при участии кислорода вновь преобразуется в  $Fe^{2+}$  и реакции продолжают с более высокой скоростью.

Таким образом, при любом критическом состоянии, когда имеются спазм сосудов системы микроциркуляции, гипоперфузия и стаз крови, недостаток кислорода с последующим его избытком (как следствие ИВЛ, ГБО, реперфузии), а также метаболический ацидоз, гемолиз эритроцитов и повреждение клеточных мембран с выходом ионов  $Fe^{2+}$  из митохондрий, универсальный процесс синтеза свободных радикалов принимают катастрофиче-

ские размеры и скорости. Причиной тому является избыток ионов  $Fe^{2+}$  [14]. Эндogenous антиоксиданты прямого действия (трансферрин, церулоплазмин, ферритин, лактоферрин) не справляются с избытком свободных ионов железа, а у таких антиоксидантов, как билирубин, токоферол, аскорбиновая кислота, убихинон и других, нет механизмов для связывания железа [29, 30].

В последние годы установлено, что избыток ферроионов у пациентов с острым панкреатитом и отравлениями уксусной кислотой при тяжелом течении ТБ приводит к чрезмерной активации процессов СРО и формированию недостаточности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [19, 30, 31]. Недостаточная активность ферментов системы АОЗ и гиперферремия тесно коррелируют с тяжестью эндотоксикоза, влияя на частоту септических осложнений при ТБ [32]. Объяснить этот феномен можно тем, что процессы размножения бактерий, кроме постоянного пластического материала, требуют наличия энергии, синтез которой просто невозможен без участия ионов  $Fe^{2+}$  в дыхательной цепи аэробных бактерий [33]. Существует строгая корреляция между доступностью ионов  $Fe^{2+}$  и вирулентностью микроорганизма [34]. По данным Н.Э. Грамматиковой и соавт. [34], препараты на основе лактоферрина обладают антибактериальным действием и выступают в роли антиоксидантов за счет как связывания ионов  $Fe^{2+}$  железа, так и собственной активности. М.О. Пулина и соавт. [35] сделали вывод о том, что лактоферрин усиливает ферроксидазную активность церулоплазмينا и тем самым может использоваться для коррекции анемии.

По данным О.А. Азизовой [36], ионы как  $Fe^{2+}$ , так и  $Fe^{3+}$  блокируют способность тромбина образовывать фибриновый сгусток при добавлении в плазму. Активность тромбина можно частично или полностью восстановить при добавлении таких хелатирующих агентов, как десферал. Неполное восстановление активности тромбина десфералом авторы объясняют окислительной модификацией тромбина [36]. Таким образом, ионы железа оказывают ингибирующее действие на способность тромбина образовывать фибрин в плазме крови по механизму, который включает обратимую связывание ионов железа молекулой тромбина и необратимую окислительную модификацию тромбина [2, 36].

Полученные данные свидетельствуют, что в условиях ТБ и геморрагического шока, когда в крови накапливается избыточное количество ионов железа, наблюдается нарушение процесса свертывания и образования фибринового сгустка за счет связывания железа тромбином. Аналогичные данные были получены и в другом эксперименте, где воспроизводили модель геморрагического шока [37]. Таким образом, нарушение обмена железа при ряде патологических процессов играет существенную роль, и оставлять данный факт без внимания нецелесообразно, особенно с позиций роли железа в реакциях СРО при критических состояниях на фоне гипоксии и последующих процессов — реоксигенации и реперфузии [12, 31, 38, 39].

При различных травмах (переломы ребер, длинных трубчатых костей, костей таза, разрыве легкого) во внесосудистом пространстве может скапливаться от 0,2 до 3,6 л крови [40], где эритроциты (основной источник железа в организме) подвергаются внесосудистому гемолизу. Можно рассчитать количество высвободившегося железа с учетом основных данных его обмена [41]: в 4500 мл крови (ОЦК) 2730 мг железа, в 450 мл крови (10% ОЦК) 273 мг железа, в 900 мл крови (20% ОЦК) 546 мг железа.

Таким образом, при переломах бедра кровопотеря в ткани может достигать 1800 мл крови (40% ОЦК), а количество высвобождаемого железа достигает 1092 мг. Следует учесть, что время полураспада комплекса трансферрин—железо составляет 70—140 мин, что позволяет перенести 2,1—4,5 мг железа в 1 ч, а за сутки 50,1—98,4 мг железа [29]. Это соответствует содержанию этого элемента в 100—200 мл крови. Таким образом, система транспорта способна переносить практически в 2,4—4,7 раза больше железа, чем то, которое высвобождается при физиологическом катаболизме гемоглобина. В случае ТБ железо разрушенных эритроцитов несколько часов или даже суток, а порой и недель находится в тканях (в забрюшинных гематомах, гематомах бедра и т. д.). В этих условиях оно становится плохо досягаемо для железотранспортных белков крови (трансферрин, лактоферрин) и его количество, поступающее в костный мозг, печень и другие ткани, будет больше, чем может перенести трансферрин [14].

Значительная кровопотеря тесно коррелирует с тяжестью общего состояния, особенно в первые часы после травмы, и во многом обуславливает развитие острой сердечно-сосудистой и

дыхательной недостаточности, постгипоксической энцефалопатии в раннем посттравматическом периоде [4, 8, 11, 24, 42]. Однако выход во внесосудистое пространство столь значительного количества железа, его дальнейший метаболизм до  $\text{Fe}^{2+}$ , а также активное участие в процессах СРО и активации эндотоксикоза [43] не могут не влиять на тяжесть общего состояния в позднем посттравматическом периоде.

Наличие большого количества свободных ионов железа в крови не характерно и является патологией [18, 29]. В результате возможна гибель клеток с дальнейшим формированием синдрома ПОН [21]. В организме человека нет специальных механизмов для выведения железа [14]. Способность ферроионов катализировать липопероксидацию ставит вопрос о целесообразности исследования их роли в инициации реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), организующей каскад цитолитических процессов, — важнейшего звена патогенеза критических состояний [19, 44, 45].

Касаясь нарушений обмена железа при ТБ, следует отметить, что подобные исследования ведутся по всему миру, но до сих пор носят разрозненный и несистематизированный характер. Обзор С.Х. Межидова и А.И. Тома [40] является, на наш взгляд, самой полной работой, касающейся данной проблемы, но данные, использованные в обзоре, на настоящее время нам представляются устаревшими.

ТБ и травматический шок, как крайнее ее проявление, является одной из наиболее серьезных проблем критической медицины. Развитие оксидативного стресса и роль железа в его манифестации при ТБ подтверждают исследование И. Накашидзе и соавт. [8]. Обследование 96 пациентов с травматическим шоком проводилось с использованием метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) на радиоспектрофотометре, с помощью которого изучали влияние препарата плаферона на обмен железа при травматическом шоке. Обнаружено, что при использовании антиоксиданта отмечалось уменьшение интенсивности ЭПР-сигнала к 5-м суткам посттравматического периода, тогда как на фоне стандартной терапии интенсивность сигнала значительно не изменялась. Появление интенсивных  $\text{Fe}^{2+}$ -сигналов (присутствие свободного железа) свидетельствовало о деструкции тканей под влиянием АФК и прогрессировании ПОЛ. Трансферрин в данном случае, связывая ионы железа, проявлял антиоксидантные свойства [8]. В опытах на животных (крысах) при геморрагическом шоке в крови был зафиксирован не характерный для интактных животных сигнал нитрозильного комплекса негеминового железа, что свидетельствует об интенсификации образования окиси азота [37]. ЭПР-сигналы были одинаковой интенсивности в обеих группах животных, как получавших плаферон, так и не получавших его [37]. Оксид азота (NO) — наиболее изучаемый свободный радикал [7, 18, 28] является ауто- и паракринным медиатором, так как будучи синтезирован в каких-либо клетках он способен влиять на метаболические процессы и в самих клетках, и в расположенных по соседству [18, 46].

Метаболизм NO как одного из регуляторов сосудистого тонуса имеет тесную связь с метаболизмом железа, и это не случайно. NO — мощный эндогенный вазодилатор принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления, а также в процессах коагуляции крови [46]. NO функционирует в центральной и вегетативной нервной системе [28, 29, 46]. Вполне закономерно, что снижение активности NO происходит путем инактивации железом гемоглобина, вызывает вазоконстрикцию и тромбоз [22]. Существенно, что это реализуется в трехвекторном направлении: NO инактивируется гемоглобином необратимо (как оксигенированной, так и деоксигенированной формой) уже в просвете кровеносного сосуда,  $\text{O}_2^-$  — в стенке кровеносного сосуда и кислородом в свободном растворе [22, 28, 29]. При повышении уровня  $\text{O}_2^-$  и недостаточности СОД NO входит в реакцию с ними и образует NOOO. В этом случае инактивации NO в просвете сосуда не происходит, так как нет гемоглобина (гемолиз и кровопотеря), а свободный гемоглобин в условиях гипоксии и ацидоза катаболизировался до гемина [28]. Свободный гемоглобин способствует вазоконстрикции и потенцирует развитие шока с характерным снижением ОПСС [47], что имеет место у пациентов с тяжелой травмой. Таким образом, при травматическом шоке имеет место интенсификация ПОЛ с избыточной продукцией свободных радикалов, потенцирующих вазодилатацию за счет усиления синтеза пероксинитрита на фоне избытка субстратов ( $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{O}_2^-$ ) для реакции Фентона.

Интересное исследование, касающееся формирования посттравматической энцефалопатии, провели И.В. Куршакова и соавт. [10]. Они отмечают, что проявления хронической энцефалопатии актуальны особенно для переломов костей таза, т. е. там, где имеет место формирование больших гематом, и указывают на преобладание генерации провоспалительных факторов над противовоспалительными в первые 3—5 сут после травмы. Начало травматического токсикоза совпадает с началом вторых суток ТБ на фоне остаточной гипоксии и приобретает лидирующее значение. Таким образом, энцефалопатия является клиническим проявлением единой цепи патологических процессов, а различия в ее симптоматике и сроках манифестации обусловлены лишь степенью выраженности каждого из них.

Н.С. Сердюченко и соавт. [44] при исследовании оксидативного статуса у больных с политравмой выявили изменения, свидетельствующие об активации СРО при ТБ, увеличении в эритроцитах периферической крови (расчет на гемоглобин) активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов — СОД и каталазы и количества малонового диальдегида (МДА) [89]. Эти изменения эритроцитарных показателей происходили на фоне уменьшения в крови количества гемоглобина, что в остром периоде ТБ обычно связано с уменьшением в периферической крови эритроцитов. Следует отметить, что, по данным авторов [44], содержание в цельной крови МДА и активность СОД на сутки ТБ практически не изменились; отмечалось лишь незначительное увеличение активности каталазы [44]. Можно думать, что сохранение перекисного гомеостаза крови является существенным для сохранения жизнеспособности системы кровь—сосуды—ткани—организм.

Не менее интересные данные были получены А.П. Скоблиным и А.М. Белоусом [48], касающиеся исследований костного регенерата у человека и животных, в которых установлено, что содержание железа и других микроэлементов в регенерате кости (Al, Co, Cu и др.) повышено с 5-х по 25-е сутки.

Таким образом, при ТБ, по данным разных авторов, имеет место активация СРО и ПОЛ с избыточной продукцией свободных радикалов. Данные изменения происходят при активном участии свободного железа. Ликвидация избыточного уровня восстановленного железа из этих процессов может быть использована как "обрывающая" терапия в патогенезе ТБ.

Представления о механизмах контроля гомеостаза железа за последние годы быстро изменяются. Полученные данные требуют всесторонней и тщательной проработки. В связи с этим нам представляется необходимым дальнейшее изучение метаболизма железа при ТБ и использование хелаторов железа в комплексном лечении как метода "обрывающей" терапии одного из звеньев патогенеза ТБ. Приведенные выше данные разных авторов указывают на перспективность данного метода лечения.

В последние годы на фармацевтическом рынке появляется все больше препаратов, основным эффектом которых является связывание избытка свободного железа в организме (эксиджэд, лапрот). Нам представляется возможным использование для этих целей дефероксамина (десферал) как наиболее доступного препарата. Использование десферала с целью блокады металлзависимых реакций [49] с учетом данных собственного экспериментального исследования [32, 50] улучшит прогноз ТБ, повысит выживаемость в данной группе пациентов. Дефероксамин — препарат, который быстро связывает  $\text{Fe}^{2+}$ , образуя водорастворимый комплекс ферриоксамин. Таким образом, из реакции Фентона выводится один субстрат, а СОД блокирует второй субстрат  $\text{O}_2^-$ , чем достигается снижение синтеза пероксинитрита и блокируется разветвление (реакции Хабера—Вайса и Осипова) цепи реакций ПОЛ. Очень важно, что дефероксамин связывает железо прочнее, чем трансферрин (0,01 мг связывает 9,35 мг элементарного железа). Препарат достаточно быстро проникает во внеклеточную жидкость, далее внутрь клетки и даже внутрь митохондрий, где связывает железо, чем предотвращает его активирующее влияние на процессы перекисного окисления липидов. В итоге устраняется "шунтирование электронов", сохраняется их активный транспорт, восстанавливается синтез АТФ [49].

Основной целью использования хелаторов железа, в частности дефероксамина, при развитии критических состояний связанных с ТБ, будет являться уменьшение концентрации ионизированного железа, что должно выражаться в профилактике интенсификации процессов СРО и ПОЛ, лежащих в основе развития синдрома ПОН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Бобоходжаев М.М. Связь эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний легких с деблокадой микроциркуляции в пораженных органах. Вестник РАМН. 2001; 3: 25—9.
2. Бишевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Л.Г. Постоянное внутрисосудистое свертывание крови при изменении интенсивности липопероксидации. Биомедицинская химия. 2005; 51 (4): 424—31.
3. Марусанов В.Е., Семкичев В.А. Травматический шок. Скорая медицинская помощь. 2009; 1: 39—45.
4. Мороз В.В., Черныш А. М., Богушевич М.С. и др. Скрытые повреждения эритроцитарных мембран при физических и фармакологических воздействиях. Общая реаниматология. 2006; 2 (5—6): 55—60.
5. Александров П.Н., Еникеев Д.А. Методы исследования микроциркуляции. Диалог; 2004.
6. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В. и др. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей. Общая реаниматология. 2006; 2 (1): 5—11.
7. Пасечник И.Н., Крылов В.В., Скобелев Е.И., Мещеряков А.А. Роль окислительного стресса в формировании респираторного дистресс-синдрома у хирургических больных в критических состояниях. Вестник интенсивной терапии. 2008; 3: 65—8.
8. Накашидзе И., Чиковани Т., Саникидзе Т., Бахутвишвили В. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке. Анестезиология и реаниматология. 2003; 5: 22—4.
9. Голубев А.М., Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В. Значение ишемии-реперфузии в развитии острого повреждения легких (обзор). Общая реаниматология. 2007; 3 (3): 107—13.
10. Куришакова И.В., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б. Патогенетические основы формирования энцефалопатий в различные периоды травматической болезни. Анестезиология и реаниматология. 2003; 6: 18—21.
11. Чурляев Ю.А., Верейн М.Ю., Данцигер Д.Г. и др. Нарушения микроциркуляции, внутричерепного и церебрального перфузионного давлений при тяжелой черепно-мозговой травме. Общая реаниматология. 2008; 4 (5): 5—9.
12. Mehta J.L., Jay agam K. Reperfusion injury in humans: existence, clinical relevance, mechanistic insights, and potential therapy. J. Thromb. Thrombol. 1997; 4: 75—7.
13. Борисов Ю.А., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.Д. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 12: 36—40.
14. Beaumont C., Vaulont S. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Eur. Sc. Hematologes. 2006; 33: 393—405.
15. Gordon W. Simulated blood circulation during hemolysis. Perfusion. 2001; 16: 345—51.
16. Лубянова И.П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы). Журнал АМН Украины. 1998; 4 (3): 514—29.
17. Иванов С.Д. Железо как канцерогенный экотоксикант. Токсикологический вестник. 2011; 2: 34—40.
18. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН. 1998; 7: 43—51.
19. Щербинина С.П., Романова Е.А., Левина А.А. и др. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике. Гематология и трансфузиология. 2005; 50 (5): 23—8.
20. Brittenham G.M. Iron chelators and iron toxicity Alcohol. 2003; 10 (12): 1021—34.
21. Lum H., Roebuck K.A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2001; 280: 719—24.
22. Lubos E., Handy D.E., Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. Front. Biosci. 2009; 13: 5323—44.
23. Perrot M., Liu M., Waddell T.K. et al. Ischemia-reperfusion-induced lung injury Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 490—511.
24. Huang F.R., Xi G., Keer R.F. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products J. Neurosurg. 2002; 96: 287—93.
25. Баркова Э.Н., Жданова Е.В., Кузнецов В.В. и др. Обмен железа и прогнозирование полиорганной недостаточности. Общая реаниматология. 2007; 3 (4): 37—41.
26. Горожанская Э.Г. Свободно-радикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 6: 28—45.
27. Lee H.J., Choi S.C., Choi E.Y. et al. Iron chelator induces MIP-alpha/CCL20 in human intestinal epithelial cells: implication for triggering mucosal adaptive immunity. Exp. Mol. Med. 2005; 37 (4): 297—310.
28. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. Front. Biosci. 2009; 14: 1—18.
29. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. СПб.; 2001.
30. Орлов Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях. Общая реаниматология. 2008; VI (2): 88—94.
31. Smith J.K., Carden D.L., Grisham M.B. et al. Role of iron on post-ischemic microvascular injury. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1989; 256: 1472—77.
32. Орлов Ю.П., Иванов А. В., Долгих В.Т. и др. Вклад нарушенного обмена железа в развитие расстройств микроциркуляции и эндотоксемии при критических состояниях. Общая реаниматология. 2011; 7 (5): 14—9.
33. Бухарин О.В., Стадников А.А., Усвяцов Б.Я., Харина Е.А. Особенности взаимодействия бактерий с эритроцитами и их роль в развитии инфекционной анемии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006; 4: 25—9.
34. Граматикова Н.Э., Резван С.П., Немцова Е.Р. и др. Изучение антибактериальных свойств лактоферрина из различных источников в системе in vitro. Антибиотики и химиотерапия 2010; 55 ( ) : 7—8.
35. Пулина М.О., Соколов А.В., Захарова Е.Т. и др. Влияние лактоферрина на последствия острой экспериментальной геморрагической анемии у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010; 149 (2): 133—9.
36. Азизова О.А., Швачко А.Г., Асейчев А.В. Влияние ионов железа на функциональную активность тромбина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009; 148 (11): 121—30.
37. Rana M.W., Shapiro M.J., Ali M.A. Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model. Shock. 2002; 17 (4): 339—42.
38. Ceppa E.P., Fuh K.C., Bulkley G.B. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. Curr. Opin. Crit. Care. 2003; 9 (2): 127—32.
39. Coskun P.T. The effect of desferoxamine and guercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential. 2006; 74 (6): 379—83.
40. Междюев С.Х., Тома А.И. Метаболизм железа при травматической болезни. Вестник травматологии и ортопедии 2007; 2: 88—91. 41. Человек. Медико-биологические данные: Доклад рабочей группы комитета и МКРЗ по условному человеку. М.: Медицина; 1977.
42. Карпов Е.М., Салов П.И., Шмаков А.Н. Возможности профилактики реперфузионного поражения головного мозга при черепно-мозговой травме у детей. В кн.: VIII Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов. Омск; 2002: 195.
43. Лыкова О.Ф., Захарова Е.В., Коньшьева Т.В., Хохлова З.А. Содержание лактоферрина в сыворотке крови и ликворе больных менингитом. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2007; 2: 80—4.
44. Сердюченко Н.С., Прасмыцкий О.Т., Беспальчук П.И. и др. Влияние курсовой внутрисосудистой низкоинтенсивной лазеротерапии на гормональный и оксидантный статус больных при травматической болезни. Белорусский медицинский журнал. 2005; 1: 62—3.
45. Guinote H., Fleming R., Silva R. Using skin to as sass iron accumulation in human metabolic disorders. Ion Beam Analysis. 2006; 249: 697—701.
46. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation. Vascul. Pharmacol. 2008; 49 (4—6): 134—40.
47. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А. В., Стулин В.А. Способность гемоглобина и миоглобина вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов. Описание серотонин-ферропротеиновых рецепторов. Вестник РАМН. 1995; 12: 45—51.
48. Скоблин А.П., Белоус А. М. Микроэлементы в костной ткани. М.: Медицина; 1968.
49. Porter J.B. Deferoxamin pharmacokinetics. Semin. Hematol. 2001; 38 (1): 63—8.
50. Орлов Ю.П., Долгих В.Т., Лукач В.Н., Глуценко А.В. Дефероксамин (Десферал) как средство ингибирования свободно-радикальных процессов и эндотоксикоза при остром панкреатите. Скорая помощь. 2009; 1: 67—72.

Поступила 03.04.13