

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

Д. А. Еникеев, Д. В. Срубиллин, В. А. Мышкин, М. А. Исакова, Л. Т. Идрисова

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, кафедра патологической физиологии, Уфа

Hepatoprotective Activity of a Complex Compound of 5-Hydroxy-6-Methyluracil and Succinic Acid in Experimental Peritonitis

D. A. Yenikeev, D. V. Srubilin, V. A. Myshkin, M. A. Isakova, L. T. Idrisova

Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University,
Federal Agency for Health Care and Social Development, Ufa

Цель исследования — оценка гепатопротекторной эффективности комплексного соединения янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом при экспериментальном перитоните. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 48 белых крысах-самцах, у которых моделировали перитонит путем внутрибрюшинного введения 7% каловой взвеси в дозе 0,6 мл на 100 грамм массы тела. В эксперименте оценивали интенсивность процессов свободнорадикального окисления, активность антиоксидантной защиты, выраженность эндогенной интоксикации, цитолитического синдрома и влияние на данные показатели исследуемого препарата. **Результаты.** При развитии воспалительного процесса в брюшной полости нарастает интенсивность эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления, изменяется активность ферментов антиоксидантной защиты, снижается содержание церулоплазмينا и сульфгидрильных групп. Комплекс 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой, примененный в режиме монотерапии, позволяет уменьшить степень эндогенной интоксикации, активации СРО, дисбаланса системы ПОЛ — АОС. **Заключение.** Данные эксперимента дают основание считать, что использование при перитоните комплекса янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом патогенетически обосновано. **Ключевые слова:** перитонит, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, янтарная кислота, производные пиримидина.

Objective: to evaluate the hepatoprotective efficacy of a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil and succinic acid in experimental peritonitis. **Materials and methods.** Experiments were carried out on 48 male albino rats in which peritonitis was simulated via intraperitoneal administration of 7% fecal suspension in a dose of 0.6 ml per 100 g bodyweight. The rate of free radical oxidation processes, the activity of antioxidative protection, the degree of endogenous intoxication and cytolytic syndrome, and the effect of the test compound on these parameters were estimated in the experiment. **Results.** With the development of an abdominal inflammatory process, there were increases in rates of endogenous intoxication and free radical oxidation (FRO), a change in the activity of antioxidative protection enzymes, and a reduction in the levels of ceruloplasmin and sulfhydryl groups. The complex compound, that comprised 5-hydroxy-6-methyluracil and succinic acid used as monotherapy, reduced the degree of endogenous intoxication, FRO, and lipid peroxidation-antioxidative defense system imbalance. **Conclusion.** The experimental data suggest that the use of the complex compound containing succinic acid and 5-hydroxy-6-methyluracil is pathogenetically warranted. **Key words:** peritonitis, lipid peroxidation, antioxidants, succinic acid, pyrimidine derivatives.

Актуальной проблемой хирургии является оптимизация методов послеоперационной интенсивной терапии распространенного перитонита. Летальность при данной патологии достигает 24–30%, а при присоединении полиорганной недостаточности (ПОН) — 80%. Ведущими патогенетическими факторами ПОН являются нарушение микроциркуляции, эндотоксикоз, вторичный иммунодефицит и гипоксия [1]. Частота возникновения, количество пораженных органов и систем, а также тяжесть клинических проявлений синдрома ПОН, возникающего как функционально-морфологический результат многокомпонентных каскадов гипоксических расстройств

тканевого метаболизма при распространенном перитоните, напрямую зависят от неспецифической резистентности организма и, прежде всего, от резистентности к гипоксии.

Необходимо учитывать важную роль окислительного стресса (ОС) в генезе различных синдромов и синдрома ПОН в частности. Главным звеном ОС является неконтролируемая и неуправляемая генерация активных форм кислорода [2]. Основными повреждающими факторами становятся гидроксильный радикал и перекись водорода, а мишенью их патогенного действия являются полиненасыщенные жирные кислоты мембранных фосфолипидов [3].

Нарушение работы окислительно-восстановительных систем тканевого дыхания различных органов при распространенном перитоните можно корректировать различными методами фармакологической защиты, применяя препараты, ограничивающие активацию оксидативного стресса и оказывающие корректирующее влияние на метаболические процессы. К числу таких препаратов можно отнести антиоксиданты, антигипоксанты, актопротекторы, а также некоторые субстраты окисления. Среди последних, наиболее многообразные возможности в плане метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма дает янтарная кислота и препараты на ее основе. Янтарная кислота (ЯК) обладает широким спектром лечебных эффектов: антигипоксическим, противоишемическим, антитоксическим. Имеются данные о стимулирующем влиянии ЯК на белково-синтетическую функцию печени, а также на синтез гемоглобина, гликогена [4]. Протекторное действие фармакологических средств, обладающих антиоксидантной и противогипоксической активностью, является наиболее универсальным.

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что, несмотря на многообразие изученных фармакологических эффектов препаратов ЯК, остается малоизученным ее применение в комплексной интенсивной терапии перитонита [5]. В этой связи заслуживает внимание новое соединение — комплекс ЯК с 5-окси-6-метилурацилом. Печень оказывается первым органом-мишенью, на который приходится основной удар токсемии. Именно развивающаяся печеночная недостаточность представляет наибольшую опасность и является причиной высокой летальности.

Цель исследования — оценка гепатопротекторной эффективности комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом при экспериментальном перитоните.

Материалы и методы

Работа выполнена на 48 крысах-самцах массой 180–240 г. Всех животных содержали на стандартной диете вивария, эксперименты выполнены при температуре воздуха 20–21°C и нормальных показателях барометрического давления. За основу приняли модель перитонита, изложенную в работе [6], в нашей модификации. В группе I экспериментальный перитонит воспроизводили у крыс путем внутрибрюшинного введения 7% каловой взвеси в дозе 0,6 мл/100 г массы. В группе II для фармакологической коррекции применяли комплексное соединение 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой, синтезированное Институтом органической химии РАН д. х. н. В. П. Кривоноговым. Антиоксидант вводили внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг ежедневно с интервалом 12 часов. В течение эксперимента животные всех групп получали подкожно физиологический раствор в суточной дозе 40 мл/кг. Тестирование осуществляли на 1-е, 2-е и 3-и сутки. Все манипуляции выполнены в соответствии с международными нормативными документами, регламентирующими правила гуманного обращения с животными.

Для изучения состояния процессов липопероксидации использовали метод прямой спектрофотометрии. Принцип метода заключается в выделении нативных жирных кислот путем экстракции смесью равных объемов гептана и изопропанола с последующим измерением оптической плотности проб изопропаноловой фазы липидного экстракта. Поглощение при

232 нм отражает содержание диеновых конъюгатов (ДК), а при 278 нм — содержание триеновых конъюгатов [7]. Для приготовления гомогената печени навеску ткани отмывали охлажденным физиологическим раствором, измельчали и заливали фосфатным буфером (1/15М, pH=7,4) в соотношении 1:10, гомогенизировали при температуре 0 +4°C.

Одновременно с процессами ПОЛ регистрировали активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы [8], каталазы [9], а также определяли концентрацию церулоплазмина в сыворотке крови [10]. Содержание SH-групп определяли после образования меркаптида в результате взаимодействия *n*-хлормеркурибензоната с SH-соединениями с возрастанием оптической плотности раствора [11]. Содержание ферментов аланинаминотрансферазы (КФ.2.6.1.2) и аспаратаминотрансферазы (КФ.2.6.1.1) определяли по кинетическому методу Henry. Использовали биохимический анализатор «Encore». Для оценки интенсивности эндотоксикоза определяли содержание олигопептидов (ОП) и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) в плазме крови по методике М. Я. Малаховой [12]. Регистрировали спектральную характеристику водного раствора супернатанта при длинах волн от 238 до 306 нм. Расчет ВН и СММ в плазме проводили по формуле: $VH \text{ и } CMM = (E_{238} + E_{242} + \dots + E_{306}) \times 4$ (усл. ед).

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной и корреляционной статистики. В сравниваемых группах определяли средние величины (*M*), ошибку средних величин ($\pm m$). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (*t*). Минимальный уровень достоверности верифицировали при $p < 0,05$. Вычисляли коэффициент корреляции и доверительные интервалы к нему. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Исследования проведены в два этапа. На первом этапе исследовали активность процессов ПОЛ, систему антиоксидантной защиты и тяжесть эндотоксикоза при экспериментальном перитоните, а на втором — эффективность использования комплексного соединения ЯК с 5-окси-6-метилурацилом. Как следует из данных табл. 1, при развитии воспалительного процесса в брюшной полости происходит накопление продуктов ПОЛ в ткани печени. Содержание диеновых конъюгатов гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот (E_{232}), являющихся первичными молекулярными продуктами ПОЛ в изопропанольной фазе увеличивается на 78% ($p < 0,05$) в 1-е сутки, несколько снижаясь на 2-е. Данные литературы свидетельствуют о большей растворимости в этой фазе полярных липидов (фосфолипидов), являющихся важнейшими субстратами ПОЛ, количественные и качественные изменения которых достоверно отражают состояние липидов в клеточных мембранах, в отличие от нейтральных липидов, экстрагируемых в гептановую фазу [13]. Изопропанольная фаза в отличие от гептановой, дает возможность определить оптическую плотность при 278 нм, т. е. определять триеновые конъюгаты, являющиеся вторичными молекулярными продуктами ПОЛ, оказывающими значимое токсическое действие и свидетельствующими о глубине и степени выраженности эндотоксикоза. В процессе развития перитонита отмечается их прогрессивное накопление, которые увеличиваются к 3-м суткам в 3,1 раза ($p < 0,05$). Следует отметить, что в динамике липоперок-

Таблица 1

Влияние комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в печени крыс при перитоните ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных	Значение показателей на этапах исследования		
		1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
Диеновые конъюгаты, ($\lambda=232$ нм) усл. ед. на 1 г ткани	Контроль ($n=6$)	1,46±0,09	1,46±0,09	1,46±0,09
	Группа I ($n=8$)	2,6±0,21*	2,35±0,2*	2,55±0,17*
	Группа II ($n=7$)	2,1±0,11**	2,4±0,19*	2,3±0,24*
Триеновые конъюгаты, ($\lambda=278$ нм) усл. ед. на 1 г ткани	Контроль ($n=6$)	0,62±0,05	0,62±0,05	0,62±0,05
	Группа I ($n=8$)	0,94±0,08*	1,62±0,14*	1,92±0,17*
	Группа II ($n=7$)	0,81±0,1*	0,98±0,12**	1,43±0,09**
Супероксиддисмутазы, усл. ед на 1 мг белка	Контроль ($n=6$)	41,1±2,5	41,1±2,5	41,1±2,5
	Группа I ($n=8$)	54,1±3,7*	62,6±2,5*	34,3±5,8
	Группа II ($n=7$)	58,3±2,9*	49,3±4,3**	55,3±3,7**
Каталаза, ммоль в мин на 1 г белка	Контроль ($n=6$)	214,8±6,2	214,8±6,2	214,8±6,2
	Группа I ($n=8$)	118,3±5,4*	92,3±7,3*	130,2±4,2*
	Группа II ($n=7$)	123,4±3,4*	105,9±5,7*	115,3±3,2*
Сульфгидрильные группы, мкг на 1 мг ткани	Контроль ($n=6$)	14,3±0,07	14,3±0,07	14,3±0,07
	Группа I ($n=8$)	7,2±0,31*	4,93±0,52*	3,7±0,34*
	Группа II ($n=7$)	6,9±0,42*	8,3±0,29**	9,2±0,68**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля; # — различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с группой I.

сидации ДК, являясь продуктами начального этапа и наименее стойкими, накапливаются в меньшей степени.

Поскольку первичные и вторичные продукты ПОЛ оказывают выраженное повреждающее действие, в организме существуют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление высокотоксичных продуктов [14]. Ведущую роль в регуляции процессов ПОЛ играют «антиоксидантные» ферменты, такие как супероксиддисмутазы (СОД) и каталаза. СОД катализирует реакцию взаимодействия двух супероксидных радикалов с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода. В свою очередь, перекись водорода может быть использована фагоцитами для синтеза гипохлорита, обладающего бактерицидным действием, либо диффундировать в клетки и разрушаться там каталазой и глутатионпероксидазой, либо в присутствии Fe^{+2} разрушаться с образованием гидроксильного радикала. Проведенные исследования установили повышение активности СОД в печени в 1-е и 2-е сутки на 31,6% ($p < 0,05$) и 52,5% ($p < 0,05$), соответственно, что свидетельствует о мобилизации защитно-приспособительных механизмов, связанных с избыточной продукцией супероксидного аниона-радикала. Избыточная активность СОД ведет к повышенному образованию перекиси водорода. При этом по нашим данным не происходит параллельного увеличения активности каталазы, что может быть связано с повышенной концентрацией водородных ионов, приводящих к возникновению протонированной формы фермента, обладающего измененной каталитической активностью.

Для детоксикации двухвалентного железа в организме существует целая система окисления и связывания ионов железа. В плазме крови эта система представлена церулоплазмином (ЦП), который окисляет Fe^{+2} до Fe^{+3} кислородом без образования свободных радикалов, а также обладает способностью к дисмутации супероксидных радикалов [15]. Церулоплазмин представляет

собой медьсодержащий гликопротеид α_2 — глобулиновой фракции сыворотки крови, синтезируемый главным образом в печени. Важно отметить его активную роль в транспорте меди, которая необходима для синтеза СОД. В результате проведенных исследований установлено снижение активности церулоплазмينا во все сроки наблюдения на 35–52,5% ($p < 0,05$). Данное обстоятельство может быть объяснено печеночной недостаточностью, развившейся в результате нарастания эндогенной интоксикации. Это согласуется с работами других авторов, которые отмечали снижение содержания ЦП при длительной воспалительной эндотоксемии [16].

В серии экспериментов у животных определяли активность индикаторных ферментов цитолитического синдрома: аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы. Основные итоги эксперимента, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о развитии цитолиза и нарастающей печеночной недостаточности.

В динамике перитонита отмечается прогрессирующее снижение общих тиоловых групп в печени, составляя к 3-м суткам 25,7% ($p < 0,05$) от показателей интактных животных. Этот процесс объясняется неферментативной реакцией SH-групп со свободными радикалами липидов. Известно, что избыток перекиси водорода в присутствии Fe^{+2} разрушается с образованием гидроксильного радикала. По современным представлениям имеются всего 2 типа непосредственных «радикалов-убийц» — это гидроксильный радикал OH^{\bullet} и один из липидных радикалов $\cdot Lo$; LO^{\bullet} или LO_2^{\bullet} , а возможно все три [17].

Быстрые цитотоксические эффекты OH^{\bullet} связаны с их действием на мембранные липиды. Внедряясь в липидный слой клеточных мембран, гидроксильный радикал запускает реакции цепного окисления липидов, что приводит к их повреждению [18]. Окисляя SH-группы мембранных белков, гидроксильный радикал вызывает их денатурацию, а также инактивирует ферменты, в ак-

Влияние комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на биохимические показатели крови крыс ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных	Значение показателей на этапах исследования		
		1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
АлАТ, ед/л	Контроль ($n=6$)	35,4±2,1	35,4±2,1	35,4±2,1
	Группа I ($n=8$)	76,3±5,1*	147,4±5,6*	117,3±6,3*
	Группа II ($n=7$)	64,3±7,2*	98,7±4,8**	110,2±5,3*
АсАТ, ед/л	Контроль ($n=6$)	68,3±3,8	68,3±3,8	68,3±3,8
	Группа I ($n=8$)	271,7±10,2*	252,5±17,4*	317,2±21,2*
	Группа II ($n=7$)	252,7±11,5*	272,0±13,2*	291,5±12,9*
Церулоплазмин, мг%	Контроль ($n=6$)	11,9±0,24	11,9±0,24	11,9±0,24
	Группа I ($n=8$)	7,8±0,37*	6,1±0,29*	5,8±0,41*
	Группа II ($n=7$)	7,3±0,25*	7,2±0,35**	8,7±0,28**
Олигопептиды плазмы, мг/л	Контроль ($n=6$)	14,3±1,1	14,3±1,1	14,3±1,1
	Группа I ($n=8$)	23,5±3,3*	38,1±1,5*	37,3±3,4*
	Группа II ($n=7$)	21,4±2,8*	30,5±2,9**	29,7±3,1**
ВН и ССМ плазмы, усл. ед.	Контроль ($n=6$)	5,65±0,22	5,65±0,22	5,65±0,22
	Группа I ($n=8$)	8,7±0,62*	9,8±0,47*	10,4±0,25*
	Группа II ($n=7$)	9,1±0,7*	7,8±0,31**	8,9±0,42**

тивный центр которых входят тиоловые группы, что вызывает потерю мембраной ее барьерных функций [19].

Активация процессов ПОЛ истощает защитные механизмы антиоксидантной системы. К третьим суткам развития перитонита активность мембраносвязанной СОД, ключевого компонента антиоксидантной защиты, снижается в 1,8 раза ($p < 0,05$). В эти же сроки происходит максимальное накопление триеновых конъюгатов и снижение общих тиоловых групп. В этом случае, усиленная продукция супероксидного радикала ведет к образованию высокотоксичного пероксинитрита, который во многом определяет интенсивность эндотоксикоза, сопровождающегося повреждением клеточных структур и нарушением функции печени.

Для определения степени интоксикации, у экспериментальных животных было проведено исследование уровня олигопептидов и ВН и ССМ в плазме крови. Из данных, представленных в табл. 2 видно, что концентрация олигопептидов и ВН и ССМ при созданном экспериментальном перитоните достоверно выше, чем в контроле, что указывает на наличие высокой степени эндотоксикоза. Провели корреляционный анализ между содержанием триеновых конъюгатов в печени и уровнем ВН и ССМ в плазме. Вычисленный коэффициент корреляции равен 0,85 с доверительным интервалом в пределах $0,38 < r < 0,96$. Полученные данные свидетельствуют о тесной прямой связи изучаемых показателей и позволяют говорить о важной роли ПОЛ в генезе эндотоксикоза при перитоните.

Следовательно, усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты ведет к развитию «окислительного стресса», являющегося одним из основных механизмов повреждения биологических мембран, затрагивающим как липидный бислой, так и мембранные белки, включая ферменты, участвующие в дыхательной цепи митохондрий. Вместо окислительного фосфорилирования активируется компенсаторный метаболический поток по сукцинатоксидазному пути окисления. По-

этому для коррекции клеточной гипоксии его активация должна достигаться повышением активности сукцинатдегидрогеназы и улучшением проникновения экзогенного и эндогенного сукцината в митохондрии клеток [20].

Комплексная патогенетическая терапия перитонита помимо специфических средств должна, по-видимому, включать препараты, ограничивающие активацию оксидантного стресса и оказывающие корригирующее влияние на метаболические процессы. В последнее время проводится интенсивный поиск синтетических антиоксидантов, способных при перитоните, осложненном печеночной недостаточностью, компенсировать дефицит природных антиоксидантов. В этой связи несомненный интерес представляет комплексное соединение янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом. Ранее проведенные нами исследования установили, что данное соединение является ингибитором свободнорадикального окисления, а также обладает противогипоксической активностью, ограничивая развитие метаболического ацидоза. Следует отметить, что гипоксия является универсальным патологическим процессом, основной причиной нарушения метаболизма и функции жизненно важных органов при многих состояниях, в том числе при гнойно-деструктивных заболеваниях брюшной полости.

Комплекс ЯК с 5-окси-6-метилурацилом, примененный в режиме сопроводительной коррекции, уменьшал содержание продуктов ПОЛ в ткани печени. Диеновые конъюгаты максимально накапливались на 57,5% ($p < 0,05$), а триеновые конъюгаты увеличивались по сравнению с контролем только в 2,3 раза ($p < 0,05$). Отмечалось меньшее падение активности ЦП, и разрушение SH-групп. В то же время активность каталазы существенно не изменилась, оставаясь ниже показателей контрольных животных. Следует отметить сохранение высокой активности СОД на фоне применения препарата. Активность этого фермента, обезвреживающего супероксидные анион-радикалы путем их дисмутации и превращения в менее реакционноспособные молекулы

перекиси водорода и триплетного кислорода имеет ключевое значение.

Развитие воспалительного процесса в брюшной полости сопровождается интенсификацией перекисного окисления липидов биологических мембран. Вместе с тем, связь активации ПОЛ с развитием патологического процесса само по себе не указывает на то — является ли оно причиной или следствием патологии. Доказательством того, что процесс ПОЛ лежит в основе патогенеза, считается благоприятное действие антиоксидантов. В серии экспериментов оценили влияние комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом на выживаемость животных при перитоните. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что комплекс оказывает влияние на продолжительность жизни животных с перитонитом. По истечении 4-х дней с момента воспроизведения перитонита смертность среди животных, получавших комплекс ЯК с 5-окси-6-метилурацилом, составила 50%, в то время как в I группе погибли все животные. Данное соединение достоверно увеличивало продолжительность жизни крыс в среднем на 11–16 часов, что свидетельствует о перспек-

тивности применения исследуемого препарата, обладающего антиоксидантной и противогипоксической активностью, в комплексном лечении перитонита.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований указывают на важную роль перекисного окисления липидов и гипоксии в патогенезе эндотоксикоза при распространенном перитоните. Поэтому вполне обоснованно в комплексную патогенетическую терапию включать препараты, ограничивающие активацию оксидативного стресса и оказывающие корректирующее влияние на метаболические процессы. Новое комплексное соединение 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой, обладающее антиоксидантной и противогипоксической активностью, оказывает гепатопротекторное действие, влияя на нарушенное прооксидантно-антиоксидантное равновесие и ограничивая развитие неблагоприятных последствий в гепатоцитах, что способствует поддержанию их функциональной устойчивости.

Литература

1. *Саприн А. Н., Калинина Е. В.* Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов. Успехи биол. химии 1999; 39: 289–326.
2. *Betteridge D. S.* Wait is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49: 3–8.
3. *Владимиров Ю. А.* Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН 1998; 7: 43–51.
4. *Иванецкий Ю. Ю., Головкин А. М., Сафронов Г. А.* Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб.; 1998.
5. Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей. Издание третье дополненное. СПб.; 2001.
6. *Ременник С. С.* К вопросу о создании экспериментальной модели перитонита. *Здравоохранение Туркменистана* 1965; 7: 21–29.
7. *Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г., Лифшиц Р. И.* Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр. мед. химии* 1989; 1: 127–130.
8. *Чевари С., Чаба И., Секей Й.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лаб. дело* 1985; 11: 678–680.
9. *Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г.* Метод определения активности каталазы Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
10. *Колб В. Г., Камышиков В. С.* Клиническая биохимия. Минск; 1976.
11. *Рубина Х. М., Романчук Л. А.* Количественное определение SH-групп в цельной и депротенизированной крови спектрофотометрическим методом. *Вопр. мед. химии* 1961; 7 (6): 652–655.
12. *Малахова М. Я.* Методы регистрации эндогенной интоксикации. СПб.; 1995.
13. *Евтушенко А. Я., Разумов А. С.* Клинико-прогностическое значение определения ранних постреанимационных изменений показателей липопероксидации плазмы крови. *Анестезиология и реаниматология* 1999; 1: 26–29.
14. *Rodrigo J., Fernandez A. P., Serrano J. et al.* The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. In: *Free Radical Biology & Medicine* 2005; 39: 26–50.
15. *Белая О. Л., Фомина И. Г., Байдер Л. М. и соавт.* Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией. *Клин. мед* 2006; 37: 46–50.
16. *Glurgea N., Constantinescu M. I., Stanciu R. et al.* Ceruloplasmin — acute phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: RA 48–51.
17. *Владимиров Ю. А.* Свободные радикалы в биологических системах. *Соросовский образовательный журн.* 2000; 6 (12): 12–19.
18. *Khajuria A.* Lipid peroxidation. *Enezymans Sci.* 1997; 32 (3): 109–113.
19. *Владимиров Ю. А.* Кальциевые насосы живой клетки. *Соросовский образовательный журн.* 1998; 4 (3): 20–27.
20. *Лукьянова Л. Д.* Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 2004; 2: 2–11.

Поступила 13.05.08