

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	8
Введение	9
Глава 1. Эндогенная интоксикация как типовой патофизиологический процесс	12
1.1. Основные механизмы развития эндогенной интоксикации	12
1.2. Роль мембранодестабилизирующих нарушений в патогенезе эндогенной интоксикации.	28
1.3. Поражения сердечно-сосудистой системы при эндотоксикозе	38
1.4. Особенности эндогенной интоксикации при асептическом и инфекционном воспалении	49
1.5. Критерии эндогенной интоксикации	59
Глава 2. Состояние органов естественной детоксикации при эндотоксикозе	71
2.1. Некоторые механизмы полиорганной недостаточности при эндотоксикозе	71
2.2. Методика оценки расстройств гомеостаза при хирургическом эндотоксикозе	89
2.3. Нарушения работы органов естественной детоксикации при асептическом воспалении.	93
2.3.1. Детоксикационная активность и липидный метаболизм печени при деструктивном панкреатите	93
2.3.2. Детоксикационная активность и липидный метаболизм легких при деструктивном панкреатите	100
2.3.3. Детоксикационная активность и липидный метаболизм почек при деструктивном панкреатите.	107

2.3.4. Мезентериальная токсемия и липидный метаболизм кишечника при деструктивном панкреатите.....	112
2.4. Нарушения работы органов естественной детоксикации при гнойном воспалительном процессе	119
2.4.1. Детоксикационная активность и липидный метаболизм печени при гнойно-фибринозном перитоните.	119
2.4.2. Детоксикационная активность и липидный метаболизм легких при гнойно-фибринозном перитоните.	130
2.4.3. Детоксикационная активность и липидный метаболизм почек при гнойно-фибринозном перитоните.	136
2.4.4. Мезентериальная токсемия и липидный метаболизм кишечника при гнойно-фибринозном перитоните.	143
Глава 3. Энтеральная недостаточность: концепция, механизмы развития.	153
3.1. Основные механизмы формирования энтеральной недостаточности.	153
3.2. Некоторые клинические данные у больных острой кишечной непроходимостью	165
3.3. Выраженность эндогенной интоксикации у больных острой кишечной непроходимостью	170
3.4. Интенсивность перекисного окисления липидов у больных острой кишечной непроходимостью	176
3.5. Проявления гипоксии у больных острой кишечной непроходимостью	182
3.6. Энтеральная недостаточность у больных острой кишечной непроходимостью	184

Глава 4. Новая концепция эндогенной интоксикации	192
4.1. Синдром эндогенной интоксикации при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалением	192
4.1.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром панкреатите.	192
4.1.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите.	196
4.1.3. Выраженность эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости.	199
4.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалением	202
4.2.1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром перитоните	202
4.2.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром перитоните.	206
4.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалением	209
4.3.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром тяжелом панкреатите	209
4.3.2. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острой кишечной непроходимости	211
4.4. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалением	214
4.4.1. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните.	214

Глава 5. Прогнозирование течения urgentных заболеваний на основе показателей эндогенной интоксикации	224
5.1. Способ оценки течения раннего послеоперационного периода у больных urgentными болезнями живота.	224
5.2. Способ прогнозирования интенсивности системной воспалительной реакции при urgentных болезнях живота	228
Глава 6. Мембранопротекторы в коррекции мембранодестабилизирующих явлений при эндотоксикозе.	232
6.1. Применение антиоксидантов в лечении эндогенной интоксикации	232
6.2. Эффективность комплексной терапии с инозином + меглюмином + метионином + никотинамидом + янтарной кислотой (Ремаксолом [▲]) при острых заболеваниях живота, сопровождающихся преимущественно асептическим воспалительным процессом (на примере острого панкреатита)	239
6.2.1. Проявления эндогенной интоксикации при остром панкреатите на фоне Ремаксолола [▲]	239
6.2.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром панкреатите на фоне Ремаксолола [▲]	243
6.2.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром панкреатите на фоне Ремаксолола [▲]	246
6.3. Эффективность комплексной терапии с Ремаксолом [▲] при острых заболеваниях живота, сопровождающихся гнойным воспалительным процессом (на примере острого перитонита)	248

6.3.1. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации при остром перитоните на фоне Ремаксола*	248
6.3.2. Функциональный статус органов детоксикационной системы при остром перитоните	253
6.3.3. Активность окислительного стресса и фосфолипаз при остром перитоните на фоне Ремаксола*	254
Заключение	263
Список литературы	274

Глава 1

Эндогенная интоксикация как типовой патофизиологический процесс

1.1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В развитии и исходе критических состояний организма большое место занимает синдром ЭИ. Проблема диагностики и лечения эндотоксикоза становится все более актуальной (Карякина Е.В., Белова С.В., 2001; Яковлев М.Ю., 2003). Это связано с тем, что во многих клинических ситуациях он выполняет собственную, зачастую ведущую роль в патогенезе и значительно ухудшает прогноз заболеваний.

Если раньше синдром ЭИ был описан лишь при критических состояниях (шоке, сепсисе, перитоните, панкреонекрозе, ожоговой болезни, уремии), когда значительные метаболические нарушения, приводя к полиорганной недостаточности, являлись причиной гибели пациентов, то в последние годы есть тенденция к универсализации синдрома (Дубовая А.В., 2011; Balk R.A., 2014). Углубленное изучение клинико-лабораторных сдвигов способствовало определению ЭИ и при менее опасных и нежизнеугрожающих состояниях. Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что течение любого соматического, хирургического, инфекционного заболевания сопровождается развитием синдрома ЭИ (Солиев Т.С. и др., 1997; Wu L.M., 2014). ЭИ выявляется при атеросклерозе, инфаркте миокарда и ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной не-

достаточности, ревматоидном артрите, злокачественных новообразованиях, бронхиальной астме, пиелонефрите, атопическом дерматите, черепно-мозговой травме и т.д. (Беленков Ю.Н. и др., 2009; Musil P. et al., 2005). Доказано наличие эндотоксикоза в результате аутолиза тканей при химиолучевой терапии, поврежденный во время оперативных вмешательств, лизиса гематом, применения наркоза во время общей анестезии и для обезболивания в послеоперационном периоде (Лынев С.Н., Кенгерли Г.С., 2000; Costa E.L. et al., 2006; Авдеев М.Г., Шубич М.Г., 2003; Jeschke M.G. et al., 2015). О.И. Гармаш и соавт. (2013) при изучении индекса протеолитической деструкции определили, что степень активности ювенильного артрита прямо пропорциональна выраженности процессов синдрома эндотоксемии, а А.В. Ямышева (2009) считает метаболические нарушения, сопровождающие синдром ЭИ, неотъемлемой частью клинической картины псориазического артрита. Д.А. Костина и соавт. (2015) установили роль метаболического эндотоксикоза в развитии заболеваний сердца и сосудов; А.П. Власов, Н.Ю. Лещанкина и соавт. (2012) установили подверженность миокарда отрицательным эффектам мембранных дестабилизаций клеток печени при эндотоксемии. Э.А. Юрьева и соавт. (2013) и Л.П. Парменова (2013) отмечают выраженность синдрома ЭИ фактором, определяющим тяжесть течения заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Эндотоксикоз — это этапный генерализованный многофазный процесс, который обусловлен аккумуляцией токсинов в системе крови в превышающих компенсаторные возможности естественных систем обезвреживания концентрациях, способный к прогрессированию с поражением других органов и систем (Чайковская И.В., Яворская Л.В., 2012; Mason R.P., 2016), что, в свою очередь, приводит к значительным перестройкам клеточных мембран и изменению их функций, влекущим усугубление эндотоксемии, чем и завершается данный патологический круг (Дубовая А.В., 2011, 2014). Именно поэтому к одним из косвенных критериев степени тяжести общего состояния пациентов с различной патологией относят определение тяжести ЭИ (Paradies G., 2014; Pouvteau S., 2014).

ЭИ вызывают эндогенные токсины — метаболически обоснованные и патологические продукты обмена (Милентьева И.С.,

2015; Fujimoto K., 2011). Множество физиологических для организма метаболитов и продуктов их распада в ограниченных концентрациях позволяют поддерживать гомеостаз, но при изменении их соотношения способны вызывать деструкцию различных органных и тканевых структур (Зербино Д.Д., 2009). Наиболее показательными примерами таких веществ являются токсическое действие глюкозы при гипергликемических состояниях, продуктов азотистого обмена при уремии, продуктов липопероксидации (Трегубова Н.В., 2013; Koh Y.Y., 2012).

Проявления ЭИ как типичного патологического процесса определяются выраженностью органных и системных реакций организма больного (Нагорная Н.В. и др., 2009). Органные реакции проявляются снижением компенсаторных возможностей и функциональными дестабилизациями таких жизненно важных органов, как сердце и головной мозг, а также органов системы детоксикации (печени, легких, кишечника, печени и почек). Проявление системных реакций зависит от степени нарушений реологических свойств крови, выраженности и избыточности иммунного ответа (продукты цитолиза, гидролиза гликопротеидов и фосфолипидов соединительной ткани, неорганического протеолиза плазменных белков) (Lopez Martin A., 2011).

Интоксикацию, как правило, разделяют на неспецифическую, которая обусловлена веществами, образующимися в тканевых структурах без зависимости от этиологии, и специфическую, характеристика и патогенез которой прямо зависят от причин, в частности возбудителя (Одинец Т.Н. и др., 2012). Многие отечественные исследователи продолжают проявлять интерес к ЭИ как к процессу, отражающему результат дефекта реологических, газообменных, иммунных и противoinфекционных процессов, дисфункции макро- и микроциркуляции, а также регулирующих механизмов (Малахова М.Я., 2000; Петросян Э.А., 1998, 2005; Малахова М.Я., Петросян Л.Б., 2010; Петросян Л.Б. и др., 2018; Делиханова М.Н. и др., 2010; Павлова В.И. и др., 2011; Фомичев Е.В. и др., 2010).

Механизмы развития синдрома ЭИ сложны и до конца не раскрыты и сейчас. Изучение сущности ЭИ привело к его отождествлению с синдромом системного (генерализованного) вос-

паления (Яковлев М.Ю., 2003; Афанасьева А.Н. и др., 2004, 2007; Bode R.C., 1996; Poon H.F. et al., 2004; Конюченко Е.А. и др., 2012; Bone R.S. et al., 1995, 1996, 2015), к которому могут привести такие различные патологические процессы, как тканевая деструкция и выраженная гипоксия тканей, хроническое отравление. Ранее считалось, что такая реакция организма встречается лишь при различных инфекциях или развитии сепсиса. Однако на сегодняшний момент известно, что проявления системного воспалительного ответа наблюдаются и при множестве других условий: травмах, панкреатите, ожогах, кровопотере, обширных хирургических вмешательствах и др. (Родоман Г.В. и др., 1999, 2012; Анаскин С.Г. и др., 2013).

Выделяют 2 основных критерия синдрома системного воспалительного ответа — системную дисфункцию и расстройства микроциркуляции. Иначе говоря, синдром системного воспалительного ответа характеризуют как неадекватную генерализованную воспалительную реакцию в органах, не относящихся к первичному воспалительному очагу, в котором неконтролируемое распространение в крови провоспалительных цитокинов является ведущим механизмом возникновения данного синдрома (Парфенов И.П. и др., 2011; Zheng W. et al., 2018). Причем если первоначально цитокины поступают из первичного очага воспаления, то при развитии синдрома системного воспалительного ответа их выделяют макрофаги других органов и тканей, а генерализованный воспалительный ответ может саморегулироваться даже в отсутствие первоначально запустивших его стимулов (Бадинов О.В. и др., 2003; Демидов Д.А. и др., 2010; Демидова В.С., 2015).

При острой хирургической патологии синдром системного воспалительного ответа обусловлен как минимум двумя разными факторами, а именно: не только системным действием медиаторов воспаления, но и выраженным оксидативным стрессом (Sharma D. et al., 2017). Однако необходимо отметить, что теоретических данных о патогенетической связи между вышеприведенными процессами на сегодняшний момент недостаточно для полного понимания этого процесса.

Одну из основных ролей в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа и развития полиорганной недостаточно-

сти при urgentных состояниях играют лейкоциты (John B.J. et al., 2017; Lipinski M., Rydzewska G., 2017). Так, уже через 1 ч после начала заболевания в пораженном органе значительно повышается количество лейкоцитов, а через 3 ч данный процесс уже наблюдается в легочной ткани (Grover A.S. et al., 2017). Известно, что нейтрофилы, лимфоциты и моноциты отвечают за межорганные связи. Миграция лейкоцитов из сосудистого русла в ткани является ключевой характеристикой синдрома системного воспалительного ответа, при которой активированные лейкоциты синтезируют воспалительные медиаторы, в том числе интерлейкины, активные формы кислорода, энзимы, фактор активации тромбоцитов и адгезионные молекулы (Савченко А.А. и др., 2017). Важную роль в балансе между про- и противовоспалительными медиаторами играет антиген гистосовместимости лейкоцитов (HLA-DR): его экспрессия на циркулирующих моноцитах на начальных этапах острой патологии обратно пропорциональна выраженности воспаления, тяжести заболевания, полиорганной дисфункции, развитию сепсиса и исходу заболевания при данной патологии (Lin Z.Q. et al., 2013).

Среди медиаторов воспаления движущей силой начала синдрома системного воспалительного ответа и его распространения считают фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), уровень которых значительно возрастает при острой абдоминальной патологии (Jain S. et al., 2018). Известно, что в продукции данных медиаторов воспаления задействован фактор активации тромбоцитов, так как имеются данные, что введение антагониста данного фактора снижает продукцию цитокинов. Кроме того, ингибирующий фактор миграции макрофагов (Горский В.А. и др., 2014, 2015; Ma R. et al., 2018) также участвует в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа при острых хирургических заболеваниях и последующего развития полиорганной недостаточности на фоне болезни (Агапов М.А., Хорева М.В., Горский В.А., 2011; Zhou Y., 1994, 2018).

Из других потенциальных факторов развития синдрома системного воспалительного ответа, к примеру при остром панкреатите, выделяют панкреатические протеазы, в том числе трипсин,

фосфолипазу A_2 и эластазу, которые принимают участие в развитии мембранодеструктивных процессов. (Zhang M.S. et al., 2014; Garla P., 2017). Так, данные ферменты могут способствовать развитию дисфункции эндотелия, лейкоцитарной инфильтрации, активации системы комплемента и лейкоцитов, которые сами начинают выделять медиаторы воспаления, повреждая ткани, а также способствуют переходу неактивных протеаз в активированные формы, что приводит к значительному усилению патологической реакции (Кноор R.F. et al., 2014, Ибрагимов Д.С., 2016, 2017). Отдельная роль в развитии и прогрессировании синдрома системного воспалительного ответа принадлежит цитотоксическому действию асцитической жидкости, образующейся на фоне острого панкреатита, в которой, как правило, в большом количестве содержится целый спектр различных цитокинов и других медиаторов воспаления (Устьянцева И.М., Хохлова О.И., 2014; Reynolds C., Esrailian E., Hommes D., 2018).

Одним из основополагающих компонентов в развитии синдрома системного воспалительного ответа при ургентной хирургической патологии является генерализованное расстройство микроциркуляции, приводящее к дисфункции не только пораженного органа, но и органов других систем. Примечательно, что скорость развития полиорганной дисфункции и степень ее выраженности напрямую зависят от тяжести течения заболевания и совокупности компенсаторных сил организма (Кондратьева Е.В., 2016; Алексеев С.А. и др., 2017).

При ЭИ на фоне острой абдоминальной хирургической патологии неизбежно формируются очаги воспаления, в которых происходят накопление большого количества токсических субстанций, биологически активных веществ, развитие циркуляторно-тканевой гипоксии, нарушение процессов метаболизма, сдвиг динамического равновесия между активностью антиоксидантной системы и скоростью процессов перекисидации в пользу последних (Смирнов С.В. и др., 2002; Випартене Д. и др., 2006; Зарипова И.В., 2008). Подобный дисбаланс характеризуется усилением процессов ПОЛ, что приводит к повреждению мембран клеток, утрате их барьерных функций, изменению их физических характеристик, структурным изменениям макромолекул, фермен-

тов, торможению деления клеток (Владимиров Ю.А., 1980, 1987; Владимирова Ю.А. и др., 2003, 2004; Горожанская Э.Г. и др., 2003). Таким образом, развивается состояние, именуемое окислительным стрессом (Пасечник И.Н., 2001; Шустанова Т.А. и др., 2001; Владимирова Ю.А., 2002; Betteridge D.J., 2000; Mansfield C., 2012).

Известно, что активные формы кислорода являются самыми ранними медиаторами воспаления (Малкова О.Г. и др., 2011). Помимо деструктивного влияния на клетки органов-мишеней, активные формы кислорода могут оказывать патологическое влияние и на клетки в других органах и системах (Pereda J., 2006). В настоящее время доказано участие активных форм кислорода в развитии мембранодеструктивных процессов и органной дисфункции (Винник Ю.С. и др., 1999, 2000).

Активные формы кислорода имеют двойственный путь реализации своего патологического потенциала: как воспалительные медиаторы, они способны регулировать межклеточные сигналы, а также принимают прямое участие в мембранодеструкции как цитотоксины (Барганджия А.Б., 2016; Balk R.A., 2014). Так, с их помощью происходят продукция цитокинов, активация лейкоцитов, дисфункция микроциркуляторного и эндотелиального барьеров. В качестве источника активных форм кислорода при хирургических urgentных состояниях могут выступать различные системы, среди которых и воспаленная ткань органа, и инфильтрированные в паренхиму нейтрофилы, и циркулирующая ксантиноксидаза, которая выделяется в раннем периоде развития острой абдоминальной патологии (Kumar A., Chari S.T., Vege S.S., 2014). Есть также данные о том, что высокие концентрации активных форм кислорода в пораженном органе могут приводить к активации лейкоцитов, циркулирующих через орган (Yang Z.W. et al., 2016). Считается, что высокоактивированные лейкоциты, которые содержат много активных форм кислорода, мигрируют в легкие, где они сами способны генерировать активные формы кислорода (Limona F. et al., 2014).

Активные формы кислорода вступают во взаимодействие практически со всеми биомолекулами, изменяют их структурную организацию и функциональную активность (Скворцов В.В., 2003; Волчегорский И.А., Харченкова Н.В., 2004; Мискевич Д.А. и др.,

2007). Так, свободные радикалы способны повреждать молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты и рибонуклеиновой кислоты в виде их разрывов, образования сшивок нитей, модификации оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты, что приводит к мутациям, нарушению процессов трансляции, гибели клетки (Власов А.П. и др., 2000; Зиновьева В.Н., Островский О.В., 2002; Никифорова Н.В., Бергман А.Е., 2003). Активные формы кислорода окисляют аминокислотные остатки и SH-группы с образованием дисульфидных сшивок в молекулах белка, в том числе альбумина, что приводит к утрате их первоначальной структуры и ферментативной функции (Владимиров Ю.А., 2000; Пасечник И.Н., 2001; Kowaltowski A.J. et al., 1996; Berlett B.S., Stadtman E.R., 1997). Модификация кальций-транспортной аденозинтрифосфатазы – белка, встроенного в биомембрану, – ведет к нарушению его транспортной функции и изменению токов ионов кальция через биологическую мембрану с накоплением их в цитоплазме, стимуляцией фосфолипазы А₂ и других протеаз и фосфолипаз (Владимиров Ю.А. и др., 2003). Кроме того, активные формы кислорода способны ингибировать ряд компонентов ферментного звена антиоксидантной системы, изменяя их структуру (De Leeuw K. et al., 2015).

Отчетливо прослеживается влияние синдрома системного воспалительного ответа на коагуляционно-литическую систему крови, основной удар в которой приходится на тромбоциты. По данным отечественных и зарубежных исследований, у пациентов с острой хирургической патологией наблюдаются выраженные изменения активности тромбоцитарного звена гемостаза по типу стойкой, длительно сохраняющейся гиперкоагуляции (Ситдинов И.И., Аль-Кубайси Ш.-А.С., Москалева А.В., 2018; Akbal E. et al., 2013). Установлено, что подобные патологические явления возникают под действием активных форм кислорода, брадикинина, интерлейкинов, тромбоцитарноактивирующего фактора, а также при дисбалансе между оксидом азота и эндотелином, развитию которого способствует деструкция пораженного органа (Бромберг Б.Б. и др., 2011, 2013). Каскад гиперкоагуляторных реакций приводит к возникновению микротромбозов как в органе-мишени, увеличивая тем самым обширность некробиоза, так и в других органах и системах в целом (Масляков В.В., Киричук В.Ф., Бромберг Б.Б., 2012).

Дисбаланс путей адаптации, нарушение компенсаторных механизмов, смещение биомолекулярных взаимодействий приводят к пертурбации структурно-метаболических звеньев гомеостаза организма. И именно в этих условиях многие вещества приобретают черты эндотоксических субстанций, не являясь таковыми в состоянии физиологического равновесия (Конюченко Е.А. и др., 2012). Содержание данного представления считают действительным, так как на начальных ступенях своего развития клиника метаболических дестабилизаций не выявляется. Поэтому выяснение дисметаболических состояний на основании клинической картины, как правило, неэффективно, так как развитие интоксикационных синдромов опаздывает за патологическими процессами на клеточно-биохимическом уровне (Малеев В.В., 2014).

Одну из самых полных и удобных в практике классификаций компонентов эндотоксикоза привели В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушев (1990). В соответствии с этой классификацией выделяют следующие компоненты ЭИ: 1) высокие концентрации продуктов физиологического метаболизма (креатинина, молочной кислоты, пирувата, мочевины и др.); 2) продукты нарушенного обмена (спирты, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, аммиак и др.); 3) продукты нарушения распределения и диссеминации органо- и цитолокализированных веществ (катионные белки, липазы, фенолы, лизосомальные ферменты, миоглобин и др.); 4) накопление в патологических концентрациях компонентов эффекторов регуляторных систем организма (циркулирующих иммунных комплексов, медиаторов воспаления, биогенных аминов, продуктов ПОЛ); 5) активированные ферменты (лизосомальные, протеолитические, ферменты свертывающей, фибринолитической и калликреин-кининовой систем); 6) медиаторы воспаления (острофазовые белки) и другие биологически активные вещества; 7) активные соединения, образующиеся при ПОЛ (молекулы низкой и средней массы); 8) микробные токсины (экзо- и эндотоксины); 9) иммунологически чужеродные продукты расщепления пластического материала (продукты неограниченного протеолиза глико- и липопротеидов, фосфолипидов).

Перечисленные вещества оказывают прямое, опосредованное и смешанное токсическое действие. К продуктам смешан-

ного действия можно отнести группу среднемолекулярных веществ. Основной их источник — усиление неферментативного протеолиза, в том числе и белков крови, в результате которого образуются продукты высокой функциональной активности, оказывающие многообразное повреждающее действие на организм (Герасимов А.М. и др., 2003; Карякина Е.В., Белова С.В., 2004; Shan C.X. et al., 2015).

Молекулы средней массы (МСМ) — это обобщенное название различных веществ с различными биологическими свойствами. При их избыточном накоплении в крови высвобождаются биологически активные вещества, которые оказывают сосудосуживающее воздействие, одновременно с этим они повышают проницаемость сосудистых стенок, в результате этих процессов нарушается микроциркуляция, что вызывает тканевую гипоксию, которая ведет к развитию ацидоза. В результате этого в дальнейшем происходит еще большее накопление органических кислот за счет активации реакций анаэробного гликолиза, а также нарушения окислительно-восстановительного баланса (Мальшев В.Г., Захаревский С.А., 1996).

Среднемолекулярный пул веществ принято разделять на вещества низкой и средней молекулярной массы, представляющие собой небелковые вещества различной природы, такие как мочевины, креатинин, мочевая кислота, аминокислоты, молочная и другие органические кислоты, аминокислоты, жирные кислоты, билирубин, холестерин, фосфолипиды, карбоновые кислоты и т.д. Также выделяется группа олигопептидов — пептидов с молекулярной массой не более 10–15 кД. Олигопептидная составляющая среднемолекулярного пула веществ включает в себя регуляторные и нерегуляторные пептиды (Белова С.В., Карякина Е.В., 2010; Малахова М.Я., Петросян Л.Б., 2010). На основании теоретических и экспериментальных исследований (Белова С.В., Карякина Е.В., 2010; Павелкина В.Ф., 2010; Одинец Т.Н. и др., 2012; Бахолдина Е.И., Золотарева Т.А., Олешко А.Я., 2013; Зубаткина О.В. и др., 2014; Мороз В.В. и др., 2014; Авдеева О.И. и др., 2018; Петросян Л.Б. и др., 2018) считается общепризнанным, что отдельные компоненты среднемолекулярного пула веществ: 1) обладают нейротоксической активностью; 2) участвуют