

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМ МЕДИЦИНЫ — ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА

К. Н. Игрунова, Б. Ф. Яковлев

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Резюме. В статье проанализированы современные взгляды на патогенез и развитие эндотоксикоза и его роль в развитии заболеваний. Показано, что детоксикация в результате проведения инфузионной терапии восстанавливает работу регуляторных систем организма на всех уровнях. Проведен анализ применения некоторых многокомпонентных комплексных препаратов полифункционального действия (Реосорбилакта, Латрена). Показано, что применение этих препаратов у больных, на фоне стандартной терапии, приводит к существенному уменьшению эндотоксикоза, снижению уровня агрегационной активности тромбоцитов, системной воспалительной реакции, улучшению жидкостных характеристик крови и функционального состояния эндотелия, что способствовало увеличению объемной скорости кровотока в микрососудах и, как следствие, уменьшению времени суточной ишемии миокарда, снижению апоптоза и повышению жизнеспособности клеток организма.

Ключевые слова: эндотоксикоз, инфузионная терапия, апоптоз, препараты полифункционального действия.

СИСТЕМНИЙ ПІДХІД ДО ВИРІШЕННЯ ПРОБЛЕМ МЕДИЦИНИ — ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ЕНДОТОКСИКОЗУ

К. М. Ігрунова, Б. Ф. Яковлев

Резюме. У статті проаналізовано сучасні погляди на патогенез і розвиток ендотоксикозу і його роль у розвитку захворювань. Показано, що детоксикація в результаті проведення інфузійної терапії відновлює роботу регуляторних систем організму на всіх рівнях. Проведений аналіз застосування деяких багатокомпонентних комплексних препаратів поліфункціональної дії (Реосорбілакт, Латрену). Показано, що застосування цих препаратів у хворих, на тлі стандартної терапії, приводить до істотного зменшення ендотоксикозу, зниженню рівня агрегаційної активності тромбоцитів, системної запальної реакції, поліпшенню рідинних характеристик крові й функціонального стану ендотелію, що сприяло збільшенню об'ємної швидкості кровотоку в мікросудинах і, як наслідок, зменшенню часу добової ішемії міокарду, зниженню апоптозу й підвищенню життєздатності клітин організму.

Ключові слова: ендотоксикоз, інфузійна терапія, апоптоз, препарати поліфункціональної дії.

SYSTEMATIC APPROACH TO SOLVING PROBLEMS IN MEDICINE — ENDOTOXEMIA INFUSION THERAPY

K. N. Igrunova, B. F. Yakovlev

Summary. The paper analyzes the current views on the pathogenesis and development of endotoxemia and its role in the development of diseases. Shown that detoxification as a result of infusion therapy restores the body's regulatory systems at all levels. The analysis of the use of certain multicomponent complex preparations polyfunctional (Reosorbilact, Latren). Shown that the use of these drugs in patients on standard therapy leads to a significant reduction of endotoxemia, reducing platelet aggregation activity, systemic inflammation, improve blood characteristics of endothelial function, which increased the volume of blood flow velocity in microvessels and, consequently, reduce the daily time of myocardial ischemia, reducing apoptosis and increasing the viability of cells.

Keywords: endotoxemia, infusion therapy, apoptosis, polyfunctional drugs.

Адрес для переписки:

Игрунова Ксения Николаевна

д-р биол. наук, ст. н. с.

Национальная медицинская академия

последипломного образования им. П. Л. Шупика

04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Современные данные медицинской науки привели к принятию новой программы ВОЗ «Здоровье 2020», акцентирующей профилактическое и системное направление оказания медицинской помощи, которое основано на оздоровлении всего организма, а не на симптоматическом точечном лечении болезни органа, без учета взаимодействия всех систем организма и его исходного состояния. Одним из базисных факторов ухудшения

состояния организма является эндотоксикоз и инфузионная терапия его оказывает эффективное профилактическое и лечебное воздействие на весь организм, следовательно, эффективное лечение всех заболеваний.

Эндотоксикоз сопровождается все патологические состояния, ухудшая их течение и прогноз. Нарушение гормонального равновесия вызывает разбалансировку в работе пищеварительных

и клеточных ферментов. Образующиеся при этом эндотоксины поступают в кровь или аккумулируются в тканях. Некоторые эндотоксины являются весьма опасными химическими соединениями. Например, пигментный жир липофусцин способен, накапливаясь в нервных клетках, вызвать нарушение функции многих жизненно важных центров головного мозга. Свободные радикалы (супероксид — радикал, перекись водорода и гидроксильный радикал), образующиеся в результате окислительно-восстановительных реакций, могут повреждать эндотелий сосудов, способствуя развитию атеросклероза, вызывая быстрое старение костно-хрящевой ткани суставов и позвоночника за счет появления поперечных «сшивок» молекул белка коллагена, нарушать коллоидное равновесие желчи, приводя к образованию камней. А накопление уратов и оксалатов вызывает развитие мочекаменной болезни. Заболевания могут быть следствием генетических проблем или приобретенных «поломок» из-за разрушительного действия факторов внешней среды (острые и хронические стрессы, неправильное питание, инфекции, проживание в экологически неблагоприятных зонах) [14, 25]. Развитие эндотоксикоза может быть результатом действия любой причины. Накопление эндотоксинов в организме вызывает развитие метаболического синдрома. Стресс и гиподинамия являются главными инициаторами развития метаболического синдрома. Гормоны стресса запускают мобилизационные реакции, которые, провоцируют гиперкатаболизм и неспецифическую воспалительную реакцию, уменьшая резервные возможности клеток организма, энергообеспечение, запускают апоптоз (генетически запрограммированную гибель клеток). Постоянная адренергическая мобилизация центральных и периферических звеньев систем организма вызывает дезинтеграцию регуляторных механизмов адаптации [1, 4, 25]. Любое воздействие на организм (социальная, психо-эмоциональная, химическая или физическая нагрузка, облучение) сопровождается его ответной реакцией. Характеристика этого ответа — повреждающая, стимулирующая, тренирующая, нейтральная — зависит не только от силы и характера воздействующего фактора, но и от соответствия возможности организма адекватно реагировать на это воздействие, его исходного состояния. Эндотоксикоз и является фактором нарушения метаболического и функционального состояния клеток организма [12]. На уровне клетки адаптационный синдром (стресс) — это реакция клеток на действие альтерирующих факторов (экзо и эндотоксинов), который базируется на общебиологических закономерностях перестройки клеточных мембран, связанных с увеличением их пластичности и проницаемости, изменением пула фосфолипидов мембран, энергизации митохондрий, повышением уровня эухроматина в ядрах, как при физиологическом возбуждении. Развитие эндотоксикоза в результате дли-

тельного действия стресса приводит к нарушению и неэффективности регуляции, что приводит к снижению жизнеспособности организма, обострению хронических заболеваний.

Продукты эндотоксикоза — биохимические и иммунные, продукты ПОЛ инициируют процесс апоптоза в истощенных клетках организма, которые не могут адаптироваться к новым требованиям среды, провоцируя деструкцию тканей организма [6, 7, 21]. Скорость развития болезней связана с жизненной активностью и степенью загрязнения продуктами катаболизма. Вследствие накопления продуктов катаболизма и провоспалительных медиаторов происходят нарушения кровообращения сосудистого русла. Эндотоксикоз препятствует нормальному прохождению нервного сигнала по нервам. Эндогенная интоксикация в результате действия хронического стресса и инфекций — основных причин развития заболеваний, приводит к утрате полноценной регуляции организма на всех уровнях, развитию заболеваний [11].

Гуморальное управление в организме осуществляется за счет крови, лимфы, внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Благодаря жидкостным средам организма поддерживаются определенные химические показатели (рН, наличие углекислоты и т.д.), жидкости доставляют кислород, различные биорегуляторы, удаляют эндотоксины, что способствует нормальной работе клеток организма и определяет решающую роль коррекции жидкостей организма в профилактике и лечении заболеваний. Когда в организме человека развивается эндотоксикоз, то процесс регуляции нарушается на всех уровнях. Нервное и эндокринное управление ухудшается по той причине, что оно происходит через мембраны клеток. Если от эндотоксинов произошло ухудшение со стороны проницаемости и структуры мембран, то мембраны клеток теряют свою первоначальную форму и не могут полноценно передать регулирующий нервный импульс или гормональное влияние [4]. В мембранах клеток заложены рецепторы, которые реагируют на управляющие сигналы, идущие из организма. Если рецепторы мембран плохо работают, то клетка мало управляется организмом и, соответственно, хуже работает. Ввиду этого организм, чтобы сохранить регуляцию на достаточно высоком уровне, должен вырабатывать больше веществ-передатчиков — медиаторов и гормонов. Это приводит к тому, что происходит преждевременный износ эндокринной системы. А избыток гормонов, воздействуя на «ткани-мишени», провоцирует в них развитие онкозаболевания (например, повышенная выработка женских половых гормонов приводит к опухолям груди и матки, мужских — к опухолям предстательной железы). Гуморальное управление нарушается по той причине, что посторонние вещества меняют физиологические константы, что ведет к угнетению работы ферментов и других биологически активных

веществ, угнетению иммунной системы. Это же провоцирует благоприятные условия для размножения в организме инфекции [9].

Действие эндотоксинов на печень, приводит к портальной гипертензии. Застой венозной крови приводит к резкому ухудшению работы всего пищеварительного аппарата, расширению вен нижних конечностей, образованию геморроя. Ввиду того, что большая часть обменных и гормональных процессов совершается в печени, ухудшение ее работы приводит к существенным нарушениям и в этой сфере, что приводит к появлению соответствующих расстройств, а затем и заболеваний. Весьма сильно происходит накопление эндотоксинов в толстом кишечнике, откуда они попадают в кровь и затем отравляют организм. Липополисахариды бактериальных мембран являются естественными стимуляторами клеток иммунной системы, выработки провоспалительных цитокинов, а при их избытке — ее истощения и развития иммунодефицита [9, 25].

Молекулы ДНК, которые являются основой генетического аппарата, постоянно повреждаются эндотоксическими (свободными радикалами, перекисными соединениями) агентами. В результате этого нарушается процесс транскрипции, деления клеток, возрастает вероятность их видоизменений (мутаций, апоптоза, онкогенеза) [7, 17].

Причины преждевременного и выраженного развития болезней и старения зависят от количества эндотоксинов в организме. Их наличие приводит к появлению преждевременного изнашивания организма и развитию заболеваний. Таким образом, детоксикация в результате проведения инфузионной терапии восстанавливает работу регуляторных систем организма на всех уровнях, состояние жидкостей организма, сосудов, и генома. Детоксикация организма занимает в последние годы ведущее место в терапии различных заболеваний [3].

С целью дезинтоксикации организма используются препараты инфузионной терапии. Целью инфузионной терапии являются коррекция гомеостаза: восстановление кислотно-основного равновесия, ликвидация расстройств обмена веществ, обеспечение эффективного транспорта кислорода, дезинтоксикация, устранение нарушений реологических и коагуляционных свойств крови, улучшение микроциркуляции [5]. При этом используются препараты с различными механизмами действия, в частности многокомпонентные комплексные препараты полифункционального действия (Реосорбилакт), содержащие ксантины для коррекции микроциркуляции (Латрен), антикетогены (Ксилат), регуляторы функции эндотелия, субстрат NO-синтазы (Тивортин) [13].

Реосорбилакт является средством для уменьшения интоксикации, улучшения микроциркуляции, коррекции кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена, обладает дезагрегационным действием, что восстанавливает проницаемость клеточных мембран, работу нервных

и эндокринных рецепторов, следовательно работу регуляторных систем организма [20, 24].

Тивортин содержит L-аргинин, который служит необходимым предшественником для синтеза жизненно важных белков, биологически активных молекул. Главная роль аргинина — субстрат для синтеза NO, играющего важную роль в жизни организма и обладающего широким спектром биорегуляторного действия. NO катализирует образование внутриклеточного мессенджера нервных и эндокринных влияний — циклического гуанозинмонофосфата. NO может влиять на транскрипцию ДНК, трансляцию, посттранскрипционную модификацию белков, от чего зависит их функция [2]. Доказано эффективное применение Тивортина в неврологической и кардиологической практике [2, 13, 23].

Результаты исследований, проведенных в Центральной научно-исследовательской лаборатории НМАПО им. П. Л. Шупика, показали, что ответ клетки на все факторы, которые она получает, в том числе и регуляторные зависит от ее исходного состояния. Исходное состояние клетки определяется возрастом, генетическими и эпигенетическими факторами. Стрессорное нарушение регуляции приводит к истощению жизненного резерва клеток, прежде всего, конечнотифференцированных. Продукты катаболизма, стимуляция коагуляции, воспалительной реакции повреждают прежде всего микроциркуляторное русло. Длительная, но не выраженная, гипоксия приводит к диффузной апоптозной гибели клеток, прежде всего конечнотифференцированных — жизненно важных — нейронов и кардиомиоцитов, развития инсультов и инфарктов, внезапной сердечной смерти [9, 12, 16, 20, 21, 29].

Латрен (пентоксифиллин, усиленный электролитами и лактатом) используется для лечения нарушений периферического кровообращения, обладает сосудорасширяющим и гемореологическим действием, таким образом корректирует последствия эндотоксикоза. Как регулятор концентрации клеточного мессенджера циклического аденинмонофосфата (цАМФ) Латрен восстанавливает ослабление мышц сосудов, сократимость миокарда, ингибирует кальциевые каналы, агрегацию тромбоцитов, транскрипционную способность генома. Латрен — раствор для инфузий, в котором сбалансированный раствор электролитов (Рингер лактатный) потенцирует действие пентоксифиллина. Латрен — готовая лекарственная форма, произведенная промышленным способом, исключая технические ошибки и возможность инфицирования раствора [5, 15, 24].

Основной целью функционирования сердечно-сосудистой системы является достаточное снабжение тканей кислородом. Определяющая роль в обеспечении адекватного кровоснабжения (а значит, энергообеспечения) органов и тканей организма принадлежит системе микроциркуляции. Именно на уровне сосудов микроциркуляторного

русла происходит транскапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, биологически активных веществ. Состоятельность указанных процессов зависит от структуры и количества микрососудов (артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, артериовенулярных шунтов), способности приносящих артериол в достаточной степени реагировать на изменяющиеся потребности тканей в энергообеспечении, реологических свойств крови, ее тромбогенного потенциала, состояния вегетативной и гуморальной регуляции.

Следует отметить, что патогенез любого заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе атеросклеротического генеза, связан с нарушением кровотока в микрососудах. Дело в том, что основные звенья патогенеза атеросклероза — нарушение липидного обмена, развитие системного и локального внутрисосудистого воспаления, активация свободнорадикального окисления и т.д., приводят к повышению жесткости мембран форменных элементов крови, активации микрососудистого тромбообразования, привлечению лейкоцитов в микроциркуляторное русло, что в совокупности приводит к локальному замедлению или полному блокированию кровотока в капиллярах и развитию микрососудистой недостаточности. Причем происходит это не только в зоне пораженных сосудов (вследствие недостаточного объема кровотока), но и в интактных участках миокарда и других органах-мишенях, как проявление системного атеросклеротического процесса [3, 18]. В связи со сказанным следует отметить, что важное место в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы должны занимать препараты, способствующие улучшению перфузии тканей. Одним из наиболее эффективных препаратов, имеющих большую доказательную базу относительно эффективного влияния на состояние кровотока в микрососудах, является Латрен. Под его влиянием увеличивается синтез простаглицлина и уменьшается образование тромбосана А₂ в эндотелиальных клетках, изменяются концентрация фибриногена в плазме и активность ингибитора активатора плазминогена, блокируется фермент фосфодиэстераза, что приводит к накоплению в тромбоцитах цАМФ. Все вышеперечисленные эффекты препятствуют адгезии тромбоцитов и эритроцитов, что значительно влияет на реологические свойства крови [28]. Препарат оказывает умеренное сосудорасширяющее действие и при этом воздействует прежде всего в области микрососудов, ускоряя снабжение тканей кислородом. Под его действием открываются функционально способные коллатерали, что поддерживает и улучшает венозный отток [27]. Таким образом, улучшается периферическое и центральное кровообращение, причем этот эффект на фоне приема препарата возникает достаточно быстро.

На сегодняшний день препарат достаточно широко используется врачами различных специ-

альностей. Имеются многочисленные литературные данные о терапевтической эффективности пентоксифиллина (Латрена) при сосудистой патологии мозга и нарушениях периферического кровообращения. Не вызывает сомнений эффективность его применения при микро- и макроангиопатиях у больных сахарным диабетом [27].

Еще одним важным результатом терапии Латреном является улучшение функционального состояния эндотелия микрососудов, что позволяет говорить о восстановлении исходно нарушенного при атеросклерозе соотношения эндотелиальных вазодилататоров и вазоконстрикторов и является универсальным маркером улучшения функции эндотелия у данной категории больных [26].

Результатом позитивного влияния Латрена на отдельные звенья системы гемоваскулярного гомеостаза явилось увеличение объемной скорости кровотока — показателя перфузии тканей и, как следствие — уменьшение времени суточной ишемии миокарда по данным холтеровского мониторинга ЭКГ. Сокращение времени суточной ишемии произошло преимущественно за счет эпизодов ишемии, не связанной с гемодинамическими предпосылками. Как показали проведенные ранее исследования, у пожилых людей наряду с ишемическими эпизодами, возникающими в связи с увеличением потребности миокарда в кислороде, до 50 % эпизодов депрессии сегмента ST возникает вне связи с гемодинамическими предпосылками, на фоне неизменной ЧСС и уровня АД, чаще на фоне брадикардии. Согласно результатам регрессионного анализа, длительность ишемии такого типа тесно связана с нарушением состояния показателей гемоваскулярного гомеостаза, а значит, с динамическим нарушением перфузии тканей. Поэтому логично, что стабилизация гемоваскулярного гомеостаза и улучшение перфузии тканей на терапии Латреном привело к сокращению длительности и частоты возникновения эпизодов ишемии такого типа [15, 20].

Было показано, что результаты улучшения состояния пациентов были получены в результате коррекции эндотоксикоза инфузионной терапией Латреном, так как в крови пациентов снижались маркеры эндотоксикоза: молекулы средней массы, продукты перекисного окисления липидов, мочевая кислота и провоспалительный цитокин — фактор некроза опухоли. В результате улучшалось состояние организма, о чем свидетельствовало повышение жизнеспособности клеток, определяемое по индексу индукции апоптоза, разрушительный процесс гибели клеток уменьшался [10, 17, 20].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение инфузионной терапии у больных на фоне стандартной терапии приводит к существенному уменьшению эндотоксикоза, снижению уровня агрегационной активности тромбоцитов, системной воспалительной реакции, улучшению жидко-

стных характеристик крови и функционального состояния эндотелия, что способствовало увеличению объемной скорости кровотока в микрососудах и, как следствие, уменьшению времени суточной ишемии миокарда, снижению апоптоза и повышению жизнеспособности клеток организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акаев, И. Г. Нейроэндокринология : вчера и сегодня [Текст] / Акаев, И.Г. // Материалы III Всероссийской науч.-практ. конф. Актуальные проблемы нейроэндокринологии. – Москва, 6–7 октября 2003 г. – С. 138.
2. Бабушкина, А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. [Текст] / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – № 6 (74). – С 54–57.
3. Бойко, А. Н. Коррекция реологических свойств крови — патогенетический подход к лечению больных с вертебрально- базилярной недостаточностью [Текст] / А. Н. Бойко, П. Р. Камчатова, А. В. Чугунов // Врач. – 2005. – № 6. – С. 45–49.
4. Васильева, О. А. Интеграция нервной и иммунной систем при основных нервно-психических заболеваниях [Текст] / О. А. Васильева, В. Я. Семке // Бюл. СО РАМН. – 1994. – № 4. – С. 26–30.
5. Дынник, О. Б. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод контроля коррекции расстройств микроциркуляции кожи препаратами сорбитола и пентоксифиллина. [Текст] / О. Б. Дынник, С. Е. Мостовой, В. Г. Зинченко, В. М. Бараненко // Залесский, В. Н. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда [Текст] / В. Н. Залесский, Т.И. Гавриленко // Врач. дело. – 2002. – №1. – С. 8–15.
7. Залесский, В. Н., Перспективы патофизиологические обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефроцитопротекторов [Текст] / В. Н. Залесский, А. А. Фильченков // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 4. – С. 64–70.
8. Ігрунова, К. М. Апоптоз мононуклеарних клітин крові у хворих з патологією серцево-судинної системи [Текст] / К. М. Ігрунова, М. М. Моторна, Т. І. Степанова // Лабораторна діагностика. – 2004. – № 1. – С.16–18.
9. Ігрунова, К. М. Спосіб оцінки функціонального резерву мононуклеарних клітин крові з використанням принципу «золотого перерізу» // Патент України № 65985 А, 2004 р.
10. Ігрунова, К.М. Вплив лікування латреном хворих похилого віку з ішемічними порушеннями [Текст] / К. М. Ігрунова, О. Ф. Мельников, С. В. Тимченко, Б. Ф. Яковлев // Збірник наукових праць співробітників НМАПО. – К. – 2010. – Вип. 18, кн. 3. – С. 175–179.
11. Ігрунова, К. М. Вплив ендотоксикозу на механізми адаптації до стресу. [Текст] / К. М. Ігрунова, Д. В. Ватліцов, В. Д. Павлюк, М. Г. Аніщук // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 1 (57). – С. 103–107.
12. Ігрунова, К. Н. Экспериментальная модель патогенеза внезапной сердечной смерти, маркеры, и способы коррекции. [Текст] / К. Н. Ігрунова, Д. В. Ватліцов, В. В. Андрияш // Материалы международной заочной научно-практической конференции «Инновации в науке». – Новосибирск. – 2012. – ч. 2. – С. 76–82.
13. Коноплева, Л. Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются. [Текст] / Л. Ф. Коноплева, Е. В. Андреева // Therapia. – 2010. – № 10 (51). – С 64–68.
14. Крыжановский, Г. Н. Нейроиммунопатология. [Текст] / Г.Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров. – М. – 1997. – 178 с.
15. Лишневская, В. Ю. Синдром микрососудистой недостаточности в гериатрии: современный взгляд на проблему. [Текст] / В. Ю. Лишневская // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – 14, приложение. – С. 157.
16. Лішневська, В. Ю. Роль апоптозу в розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих похилого віку, що перенесли інфаркт міокарду. [Текст] / В. Ю. Лішневська, К. М. Ігрунова, Н. М. Коберник // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – Київ. – 2008. – Вип. 17. – Кн. 3. – С. 286–292.
17. Лишневская, В. Ю. Взаимосвязь уровня апоптоза с состоянием показателей гемоваскулярного гомеостаза у пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). [Текст] / В. Ю. Лишневская, К. Н. Ігрунова, Н. Н. Коберник, Е. И. Парасюк. // Материалы конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)». – Ярославль. – 2009. – С. 85.
18. Лишневская, В.Ю. Влияние Латрена на состояние кровотока в микрососудах у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста [Текст] / В.Ю. Лишневская, Е.И. Парасюк, И.А. Самоць, К.Н. Ігрунова, Б.Ф. Яковлев // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – 20, № 1. – С. 75–82
19. Лишневская, В. Ю. Роль дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза в активации клеточного апоптоза при старении [Текст] / В. Ю. Лишневская, К. Н. Ігрунова, Н. Н. Коберник, Д. В. Ватліцов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 2 (42).
20. Лишневская, В. Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в прогрессировании постинфарктного ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста. [Текст] / В. Ю. Лишневская Н. Н. Коберник, К. Н. Ігрунова, Д. В. Ватліцов. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО. – К. – 2010. – Вип. 8, кн. 3. – С. 237–248
21. Непомнящих, Л. М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца [Текст] / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов // Москва, РАМН. – 2003. – 250 с.
22. Пауков, В. С., Проценко Д. Д. Рекомбинационные преобразования митохондрий в поврежденных кардиомиоцитах [Текст] / В. С. Пауков, Д. Д. Проценко // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1998. – т. 125. – № 3. – С. 244–250.
23. Слободський, В. А. Досвід застосування препарату Тивортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. [Текст] / В. А. Слободський // Український медичний часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 34–37.
24. Яковлев, Б. Ф. Коррекция состояния микроциркуляторного русла и воспалительных процессов при заболеваниях организма препаратом Латрен. [Текст] / Б. Ф. Яковлев, К. Н. Ігрунова // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22).
25. Brunner, E. Socioeconomic determinants of health: stress and biology of inequality [Text] / Brunner E. // Brit. Med. J. – 1997. – Vol. 314. – P. 1472–1474.
26. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress [Text] H. Cai, D. G. Harrison // Circ. Res. – 2000. – 87. – P. 840–844.
27. Jull, A. Pentoxifyllin for treating venous leg ulcers [Text] / Jull A., Parag V., Waters J // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – 18, – 3. – CD001733.
28. Fernandes, J. Pentoxifylline reduces proinflammatory and increase anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study [Text] / J. Fernandes., R. de Oliveira, R. Mamoni. // Atherosclerosis. – 2008. – – 1. – P. 434–442.
29. Takemura, G. Role of apoptosis in the disappearance of infiltrated and proliferated interstitial cells after myocardial infarction [Text] / G. Takemura, M. Ohno, Y. Hayakawa // Circulat. res. – 1998. – V. 82. – – 11. – P. 1130–1138.