

CZU: 616-099:612.3

UNELE ASPECTE ALE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR ÎN INTOXICAȚIILE ENDOGENE

Svetlana GARAEVA, Ana LEORDA, Vlada FURDUI, Galina POSTOLATI, Viorica GUGLEA

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Diagnosticul endotoxicozei se bazează pe aprecierea complexă a intensității factorului toxic, a stării sistemelor de detoxifiere și a gradului de deteriorare a țesutului. În calitate de marcheri informativi ai intoxicației endogene pot servi tioaminoacizii, în particular metionina, precum și aminoacizii aromatici și produsele metabolismului histidinei.

Cuvinte-cheie: aminoacizi liberi, intoxicație endogenă, sisteme de detoxifiere, marcheri ai intoxicației, indiciile C, indiciile Fișer.

AMINO ACID METABOLISM IN ENDOGENOUS INTOXICATIONS

Diagnostics of endogenous intoxication is based on a comprehensive assessment of the severity of the toxic factor, the state of detoxification systems and the degree of tissue damage. The content of sulfur-containing amino acids, in particular, methionine and its derivative glutathione, as well as aromatic amino acids and metabolic products of histidine, can be considered as informative markers of endogenous intoxication.

Keywords: free amino acids, endogenous intoxication, detoxification systems, endogenous intoxication markers, C index, Fisher index.

Introducere

Intoxicația endogenă este un proces complex, multifactorial, autocatalitic, care devine universal în timp și depinde de mecanismele care o declanșează. Agenți nocivi devin substanțe biologice active care dobândesc proprietăți ale substanțelor toxice endogene. Acesta este un sindrom nespecific care provoacă deteriorarea structurilor celulare, a țesuturilor, organelor și sistemelor însoțită de mecanisme de acumulare, transport, inhibare, depozitare și eliminare a toxinelor [1]. Pentru dezvoltarea endotoxicozei sunt necesare două condiții: formarea excesivă de substanțe toxice în organism și insuficiența funcțională a organelor și a sistemelor de protecție [2].

Intoxicația endogenă poate avea caracter de retenție (acumularea de endotoxine în organism atunci când funcțiile organelor excretoare sunt afectate), metabolic (formarea excesivă de substanțe toxice ca urmare a tulburărilor metabolice), resorbtiv (în timpul absorbției produselor de dezintegrare a țesuturilor din cavitățile naturale, din zonele de inflamație, destrucției canceroase), care poate fi de natură mixtă și infecțioasă [2].

Maladiile infecțioase rămân o problema actuală în toate țările lumii. Mai mult de un milion de cazuri letale în lume sunt condiționate de bolile infecțioase suportate, inclusiv datorită unor agenți patogeni noi, care anterior erau considerați nepatogeni. Un exemplu ilustrativ servește decernarea Premiului Nobel în anul 2005 în medicină pentru descoperirea agentului bolii ulceroase. Pentru înregistrarea și monitorizarea morbidității se utilizează Clasificatorul Internațional al Maladiilor. Aici sunt incluse maladiile infecțioase și parazitare, care se împart în grupuri după principiul mixt: 1) infecții intestinale; 2) tuberculoza; 3) unele zoonoze bacteriene; 4) alte maladii bacteriene; 5) infecțiile ce se transmit în special pe cale sexuală; 6) alte maladii provocate de spirochete; 7) infecții cu Chlamydia; 8) rickettsioze; 9) infecții virale ale sistemului nervos central; 10) febră virală, transmisă de artropode și febră virală hemoragică; 11) infecții virale ce se caracterizează prin destrucțiile pielii și ale membranelor mucoase; 12) hepatita virală; 13) maladia condiționată de virusul imunodeficitului uman (HIV); 14) alte boli virale; 15) micoze; 16) boli inițiate de protozoare; 17) helmintoze; 18) pediculoză, acarioză și alte infestații; 19) consecințe ale bolilor infecțioase și parazitare; 20) agenți bacterieni, virali și septici; 21) alte maladii infecțioase [3,4].

Analiza bibliografică

În ultimii ani au fost obținute date principial noi ce dau posibilitatea de a largi esențial cunoștințele despre interacțiunea sistemelor umorale reglatoare în dezvoltarea reacției inflamatorii a macroorganismului ca răspuns

la endotoxine. Aceste studii se bazează pe universalitatea mecanismelor de inițiere a modificărilor patologice și a interacțiunii strânse a mecanismelor inflamației, coagulării și disfuncției endotelialcelulare, prezentând un bloc unic al reacțiilor patofiziologice, ceea ce duce la microtromboformarea sistemică, care stă la baza dezvoltării insuficienței organului. Așadar, a fost elaborat conceptul medico-biologic al sindromului de intoxicație în dezvoltarea bolilor infecțioase [4]. În prezent este recunoscut că sindromul de intoxicație este un sindrom clinic complex universal, a cărui dezvoltare este tipică pentru majoritatea bolilor infecțioase, independent de factorul etiologic, și este echivalentul clinic al adaptării urgente a organismului în condițiile invaziei microbiene.

Analiza datelor literaturii științifice demonstrează că diversitatea simptomelor clinice și a manifestărilor intoxicațiilor de diferită natură duce la dezvoltarea reacției sistemice nespecifice a organismului – dezvoltarea „sindromului intoxicației endogene” [5].

Printre substanțele toxice endogene se disting substanțele cu greutate moleculară mică și medie, care includ: ureea, creatinina, glucoza, acizii organici și grași, fosfolipidele și derivații lor, produse ale oxidării, ale metabolismului intermediar de aminoacizi etc., a căror concentrație în organism este menținută la un nivel constant. A fost stabilit că endotoxinele posedă activitate neurotoxică, participă la dezvoltarea stării imunosupresive secundare, au un efect inhibitor asupra eritropoiezei, asupra biosintezei proteinelor și a nucleotidelor adenilice, asupra respirației tisulare, dereglând permeabilitatea membranelor celulare, echilibrul de sodiu-potasiu, excreția creatininei, proprietățile de agregare ale eritrocitelor [6].

În plasma sanguină a persoanelor sănătoase substanțele toxice endogene sunt prezente într-o cantitate mică, iar în condiții patologice concentrația lor poate crește de 3-4 ori. Eliminarea toxinelor primare de către celulă este inițial asociată cu afectarea membranelor celulare. Aceasta modifică schimbul între celulă, fluidul interstițial, endoteliul vascular și conținutul capilarelor, cu afectarea reglării umorale și nervoase a celulei, filtrării și reabsorbției apei, cu creșterea volumului spațiului interstițial prin acumularea în continuare a toxinelor interstițiale, a proteinelor plasmatice, cu majorarea hipoxiei în țesuturi. În condițiile hipoxiei progresive se deteriorează funcția celulelor tuturor organelor, care deja nu doar servesc drept ținte pentru endotoxine, dar, de asemenea, încep să le producă de sine stătător (toxinele secundare). Odată cu creșterea endotoxicozei, drept „verigă slabă” pot deveni plămânii, rinichii, ficatul, intestinul, creierul cu o imagine clinică caracteristică sub formă de insuficiență funcțională și chiar de insolvență a celui mai afectat organ și sistem [7]. Manifestările organice ale endotoxicozei se caracterizează prin diferite dereglări ale activității plămânilor, inimii, ficatului și rinichilor, ale intestinului subțire, colonului, creierului, de la funcționarea excesivă a acestor organe până la dezvoltarea insuficienței lor.

Reacțiile sistemice, care reflectă dezvoltarea endotoxicozei, se manifestă prin dereglări semnificative ale hemoreologiei, ale reglării coagulării sângelui, prin răspuns imun persistent la agresivitatea primară și la conținutul crescut în mediul intern a substanțelor al căror nivel nu corespunde compoziției fiziologice normale a fluidului extracelular. Dacă mecanismele de protecție ale organismului sunt susceptibile să neutralizeze toxinele, atunci manifestările clinice ale endotoxicozei nu apar, deși se constată hiperactivitatea funcțiilor vitale: reacțiile de adaptare hormonală sunt declanșate, spațiul fluidului extracelular se extinde și astfel cresc posibilitățile de detoxifiere a organelor. Activarea reacțiilor sistemice, în special activitatea înaltă a sistemului de reglare a peroxidării lipidelor sau a sistemului imunitar, conduce la extinderea surselor de autoagresivitate toxică și la aprofundarea intoxicației endogene, care devine baza dezvoltării disfuncțiilor și a insuficienței organelor, atunci când în acest proces se implică toate funcțiile vitale ale organismului. Prin urmare, diferite tipuri de intoxicații endogene dobândesc în cele din urmă semne clinice similare. La nivel de sistem, efectele factorilor de intoxicare endogenă depind de starea sistemului funcțional sau a organului-țintă asupra căruia este îndreptat efectul dăunător al agenților toxici endogeni primari și secundari. Astfel, efectul lor asupra sistemului nervos central se manifestă sub formă de encefalopatie cu severitate variabilă. Endotoxicoza se caracterizează printr-un efect semnificativ al factorilor primari și secundari ai intoxicației endogene asupra conținutului neurotransmițătorilor din țesuturile ficatului, rinichilor și intestinului subțire [8]. Un dezechilibru al mediatorilor duce la o scădere a rezistenței vasculare periferice asociată cu o hipoxie profundă a ficatului. La nivelul rinichilor, datorită inhibării activității monooxidazei tisulare la influența toxinemiei, se observă, dimpotrivă, o tendință de creștere a conținutului tisular al noradrenalinei, ceea ce duce la o creștere constantă a vasoconstricției la nivelul capilarelor renale [9].

Modificarea stării funcționale a sistemului respirator pe fondalul endotoxicozei este determinată, în primul rând, de încălcarea condițiilor schimbului de gaze pulmonar: o creștere a frecvenței respirației concomitent

cu scăderea profunzimii acesteia, care este însoțită de o creștere necorespunzătoare a efortului musculaturii respiratorii. Pe măsură ce se dezvoltă, endotoxicoza contribuie la creșterea permeabilității vaselor sangvine pulmonare, ceea ce duce la afectarea metabolismului catecolaminelor, histaminei, serotoninei și al prostaglandinelor în plămâni. În acest caz, plămânii sunt transformați dintr-un organ de reglare a homeostaziei într-o altă sursă de endotoxine, care participă la declanșarea etapelor tardive ale endotoxicozei.

Printre diverșii factori, care influențează starea circuitului sangvin pe fondalul endotoxicozei, pot fi evidențiate și unele tulburări ale stării acido-bazice, acumularea de produse neoxidate, un conținut ridicat de amine biologice și polipeptide, toxine bacteriene etc. Dislocarea microbiotei patogene din colon la intestinul subțire, contaminarea excesivă a acestuia odată cu creșterea permeabilității barierei intestinale pentru bacteriile vii măresc semnificativ rolul acestei surse de endotoxine de orice origine. Endotoxinele din conținutul intestinal, ajungând în fluxul sangvin portal prin membrana mucoasă a intestinului, care este intact morfologic, dar slăbit ca urmare a întinderii și a ischemiei, provoacă o „lovitură” asupra mecanismelor de protecție imună [7,10-12].

Astfel, efectele dăunătoare ale factorilor de intoxicare endogenă asupra organismului pot fi concentrate în trei direcții principale: sub forma încetării procesului metabolic datorită întâzierii excreției produsului metabolic final sau a celor mai apropiați metaboliți predecesori; sub formă de comutare a proceselor de sinteză la producerea compușilor toxici, până la așa-numita „sinteză letală”; sub formă de distrugere a membranelor celulare, care este cea mai dăunătoare cale [13].

Abordările contemporane ale mecanismului de acțiune al endotoxinelor la nivel celular și al organismului integru se bazează pe rolul principal al fenomenelor distructive ale membranei. Actualmente există 5 mecanisme principale care duc la moartea celulelor: 1) deteriorarea membranei plasmatică și a citoscheletului; 2) disfuncția mitocondrială; 3) dezechilibrul homeostazei ionice intracelulare; 4) activarea enzimelor care provoacă degradarea substanțelor corespunzătoare; 5) stresul oxidativ ca rezultat al neconcordanței resurselor pro- și antioxidante celulare [14,15]. Acțiunea factorilor endogeni ai intoxicației, de asemenea, este asociată cu procesele de activare a peroxidării lipidelor în celule în legătură cu dereglările transportului de O₂ în organe și regional [16-21].

Referitor la mecanismele celulare și moleculare de activare a oxidării radicalilor liberi, caracteristice diverselor intoxicații bacteriene, este oportun de a remarca importanța sistemului xantinoxidazei. Hipoxia induce intensificarea transformării xantin-dehidrogenazei în xantin oxidază. Xantin oxidaza este implicată în metabolismul purinelor (hipoxantina și xantina) cu formarea acidului uric, precum și în oxidarea pirimidinelor, acizilor grași, catecolaminelor, glutatationului, în dehidrogenarea formelor reduse de NAD și NADP, iar acumularea sa, probabil, reduce conținutul în țesuturi de glutatation redus [22].

Modificările funcționale în hepatocite provoacă tulburări ale metabolismului proteinelor, care asigură funcțiile: oncotică, de transport, osmotică, esterazică, endopeptidazică, precum și reglarea activității sistemelor enzimatică [23]. Ca urmare, se modifică fondul de aminoacizi liberi și conținutul produselor finale ale metabolismului azotului, precum și activitatea de dezaminare și transaminare a aminoacizilor, a reacțiilor de sinteză a ureei.

Creșterea conținutului de azot din aminoacizi și a amoniacului din sânge este însoțită de o scădere a concentrației de uree. Cea mai frecventă consecință a dereglării sintezei de uree este acumularea de amoniac în sânge [24]. Astfel, azotemia, acumularea produselor finale ale metabolismului azotului (amoniac și uree) este un indicator care poate caracteriza etapele finale ale metabolismului aminoacizilor, precum și incapacitatea funcțională a ficatului și rinichilor de a asigura aceste procese, ceea ce reflectă prezența intoxicației endogene.

Cu toate acestea, azotemia (conținutul în exces al componentelor sangvine, care conțin azot) nu este cel mai informativ indice, în comparație cu schimbările conținutului fiecărui component al azotului rezidual [25]. Intensificarea catabolismului proteic în organism duce la o creștere uniformă a conținutului tuturor componentelor azotului rezidual. În același timp, conținutul înalt de aminoacizi – hiperaminoacidemia – este însoțită de pierderea lor prin urină [26].

Un criteriu al stării funcționale a ficatului este indicele Fisher, definit ca raportul molar al sumei concentrațiilor de aminoacizi cu catenă ramificată (valină, leucină, izoleucină) la suma concentrațiilor de aminoacizi aromatici (tirozină, fenilalanină, triptofan). Conform datelor din literatură [27], norma pentru indicele Fisher trebuie să fie de cel puțin 3,0. Modificările metabolismului aminoacizilor și neutralizarea amoniacului constituie un factor important în apariția encefalopatiei hepatice, iar indicele Fisher poate servi drept indicator veridic al sindromului encefalopatiei hepatice. Acest indice nu depinde de etiologia bolii și nu este influențat de dietă.

Valoarea lui depinde numai de cantitatea de aminoacizi eliminați din plasmă de către ficat, ceea ce corespunde gradului de afectare a ficatului [27].

Sepsisul, care însoțește intoxicația, este evaluat utilizând indicele C [28]. Indicele C este definit ca raportul dintre concentrațiile molare de fenilalanină și metionină. În cazurile de sepsis acest indice crește (peste 4,0) datorită mării concentrației de fenilalanină, deoarece modificarea dinamică a tabloului aminogramelor este asociată cu o creștere a concentrației tuturor aminoacizilor aromatici. Aminoacizii aromatici se acumulează în sânge în cazurile de intoxicație hepatică, în timp ce concentrația altor aminoacizi scade, în special a celor cu catene laterale ramificate (leucină, izoleucină și valină), deoarece sunt utilizate ca surse de energie. Scăderea concentrației lor în sânge la endotoxicoze permite aminoacizilor aromatici depășirea barierei hemato-encefalice; ca rezultat, în creier se acumulează metaboliți ai aminoacizilor aromatici – neurotransmițători falși, responsabili pentru sindromul clinic de encefalopatie septică [29,30].

Răspunsul sistemic inflamator este caracterizat prin pierderea rapidă a masei musculare, hiperglicemie insulinoresistentă și hipermetabolism pronunțat. Scopul adaptării metabolice în inflamația generalizată este de a furniza aminoacizi pentru sinteza intensă a proteinelor, pentru satisfacerea necesității în carbohidrați a țesuturilor dependente de glucoză, precum și pentru a menține un nivel de energie suficient în condițiile hipermetabolice. În lucrările unor autori este relevată semnificația răspunsului metabolic la sepsis [31].

Odată cu acumularea fenilalaninei și tirozinei și cu dereglarea metabolismului lor se formează derivați toxici, unul dintre cei mai toxici fiind fenolul, care are o acțiune toxică asupra sistemului nervos central. Mecanismul său de acțiune cerebrotoxică constă în întreruperea proceselor oxidative, sinteza aminelor biogene, „inhibarea” monoaminoxidazelor, scăderea activității electrice a neurocitelor, suprimarea respirației mitocondriale. Acești aminoacizi au un efect direct toxic asupra membranei și inițiază formarea peptidelor, care după structură se aseamănă cu bioreglatorii și se implică în formarea neurotransmițătorilor falși [32,33].

Marcherii intoxicației endogene pot fi metionina și derivații săi. Astfel, în ficat conținutul de cisteină este majorat cu 79,3%; în alte țesuturi conținutul tuturor aminoacizilor scade, cu excepția cisteinei, a cărei concentrație crește cu 6-10% [29,34]. Se presupune că cisteina joacă un rol semnificativ în intoxicație, deoarece limitează sinteza peptidelor și a proteinelor în acest proces.

Participarea serotoninei și histaminei în calitate de amine endogene active eliberate din celule și țesuturi deteriorate în patologii infecțioase este general acceptată [35] și indică la modificări în metabolismul precursorilor lor – triptofanul și histidina, respectiv. Astfel, creșterea nivelului de triptofan și dereglarea căii metabolice a serotoninei, condiționată de scăderea activității hepatocitelor, duce la acumularea metabolitului lui toxic – acidului 5-hidroxilacetic în țesuturi și organe [36]. Acumularea în sânge și urină a produselor metabolice ale 1- și 3-metilhistidinei indică, de asemenea, la o modificare a raportului dintre sistemul alergen-anticorp în cazul proceselor endotoxice inflamatorii [35]. Modificarea conținutului acestor aminoacizi în sânge și urină la intoxicații permite de a-i considera în calitate de marcheri informativi ai intoxicației endogene [5, 37-40].

În sfârșit, un indice important al stării organismului este conținutul sumar al azotului aminoacizilor în eritrocite raportat la conținutul lui în plasmă, care oscilează în limitele 1,52-1,82 [41]. Acest raport se deosebește printr-o stabilitate înaltă. Scăderea coeficientului de distribuire a aminoazotului în sânge mai jos de 1 demonstrează sindromul patologic, fiind o consecință a dereglării necompensate a funcțiilor în organism [24].

Analizând cele expuse mai sus, putem concluziona că atât intoxicațiile endogene, cât și cele exogene au mecanisme comune de influență asupra celulelor, țesuturilor și organelor organismului. Intoxicațiile reprezintă o reacție nespecifică a organismului la factorii de mediu activi atât în perioada prenatală, cât și în cea postnatală. De asemenea, merită o atenție deosebită studiul efectelor aminoacizilor – mediatori modificați chimic, care posedă un membranotropism înalt, ceea ce este foarte actual pentru identificarea substanțelor care pot contribui la procesele de detoxifiere a organismului. Într-o serie de publicații științifice și clinice, precum și în documentele oficiale sunt stabilite clar proprietățile farmacologice ale aminoacizilor, care sunt incluși în clasificatorul remediilor medicamentoase și reprezintă diferite subgrupuri din grupul A16AA – *Amino acids and derivatives*.

Analiza literaturii de specialitate a permis identificarea principalelor grupe de aminoacizi implicați activ în procesele de detoxifiere: 1) Tioaminoacizii – metionina și produsele transformării ei: cisteina, taurina, glutatationul, deoarece unul dintre mecanismele legării produsului intermediar activ este interacțiunea cu moleculele ce conțin sulf. Prin intermediul metilării metionina neutralizează produsele toxice. Glutatationul redus – antioxidantul principal al eritrocitelor – asigură detoxifierea H₂O₂ și a hidroperoxizilor, care se formează în rezultatul reacției radicalilor activi ai oxigenului cu acizii grași nesaturați din membrana eritrocitelor. Taurina este suscep-

tibilă de a activa sistemele dopaminergic și serotoninergic ale sistemului nervos central, procesele de transport al aminoacizilor esențiali în țesuturi, reacțiile glicolizei și stadiile limitatoare ale ciclului acidului citric, de a manifesta acțiune antioxidantă și membranastabilizatoare; 2) Glicina de asemenea participă în reacțiile de conjugare cu toxinele; 3) Glutamina este sursa de energie, deoarece la oxidarea ei se formează ATP, participă la sinteza glutatationului și a taurinei, fiind predecesorul ei, și în metabolismul azotului, exercită rolul de transport la transferarea amoniacului în formă netoxică pentru excreția renală sau în ficat pentru transformarea în uree. Funcțiile-cheie ale celulelor sistemului imun depind de asigurarea cu glutamină; 4) Arginina, citrulina participă în reacțiile de detoxifiere a amoniacului. L-arginina este sursa pentru formarea oxidului de azot (NO), care inhibă agregarea trombocitelor, influențează transportarea oxigenului de către eritrocite, precum și reacțiile cu participarea moleculelor chimic active (radicalilor liberi) în sânge. Activarea celulelor, care participă la răspunsul imun – a macrofagilor și neutrofilelor – este însoțită de eliberarea de către aceste celule a oxidului de azot; 5) Ornitina, aspartatul sunt substraturi în ciclul de sinteză a ureei și glutatationului. Aspartatul se include în ciclul Krebs, adică sporește sinteza compușilor macroergici și scade formarea acidului lactic, ceea ce, la rândul său, reduce permeabilitatea barierei hematoencefalice pentru substanțele toxice; 6) Grupul de aminoacizi cu catenă ramificată (leucina, izoleucina, valina), ameliorând starea funcțională a ficatului, inclusiv capacitatea lui de detoxifiere, activează sinteza ADN și a proteinelor, transportul ARNm, inhibă proteoliza, normalizează diferite tipuri de metabolism, inclusiv statusul imun.

Concluzii

1. Abordările moderne privind mecanismul de acțiune a endotoxinelor la nivel celular și de organism se bazează pe rolul determinant al fenomenului distructiv în membrană. Procesele patologice ale ficatului și rinichilor joacă un rol principal în dezvoltarea dereglărilor metabolismului aminoacizilor la endotoxicoze.

2. Diagnosticul endotoxicozei se bazează pe aprecierea complexă a expresivității factorului toxic, a stării sistemelor de detoxifiere și a gradului de deteriorare a țesutului. Starea sistemelor de transport sangvin, a statutului peroxidic și a protecției antioxidante au o importanță majoră în stabilirea pronosticului.

3. În calitate de marcheri ai intoxicațiilor pot servi indicii C și Fișer, raportul azotului aminic în plasmă și eritrocite, precum și tioaminoacizii, în particular metionina și glutatationul, aminoacizii aromatici și produsele metabolismului histidinei.

Referințe:

1. АСЫМБЕКОВА, Г.У., КАНН, Е.Л., ТУРГУНБАЕВА, Ж.А. Сепсис в акушерско-гинекологической практике. В: *Клиническое руководство*. Бишкек, 2002.
2. БЕЛЯКОВ, Н.А., МАЛАХОВА, М.Я. Критерии и диагностика эндогенной интоксикации. В: *Эндогенная интоксикация*. С.-Петербург, 1994, с.60-62.
3. ВЛАДИМИРОВ, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. В: *Соросовский образовательный журнал*, 2000, т.6, №12, с.13-19.
4. ВЛАДЫКО, А.С., БЕЛЯКОВ, Н.А., ШУГАЕВ, А.И. Диагностическое значение уровня молекул средней массы в крови при оценке тяжести эндотоксикоза. В: *Вестник хирургии*, 1990, №8, с.126-129.
5. ДОБРОТИНА, Н.А., КОПЫТОВА, Т.В. Эндоинтоксикация организма человека: методологические и методические аспекты. Нижний Новгород, 2004, с.10-22.
6. ДОРОХИН, К.М., СПАС, В.В. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации. В: *Анестезиология и реаниматология*, 1994, №1, с.56-60.
7. ДУБИНИНА, Е.Е., ШУГАЛЕЙ, И.В. Окислительная модификация белков. В: *Успехи современной биологии*, 1993, т.113, вып.1, с.71-81.
8. ДЬЯЧЕНКО, П.К. Вопросы патогенеза и лечения эндотоксического шока. В: *Вестник хирургии*, 1980, №11, с.3-9.
9. ЖАДКЕВИЧ, М.М., БАРАНОВА, Л.А., МАТВЕЕВ, Д.В. Аминокислоты плазмы крови у больных перитонитом. Значение индекса Фишера. В: *Лабораторное Дело*, 1989, №2, с.29-32.
10. ЗБАРСКИЙ, Б.И., ИВАНОВ, И.И., МАРДАШЕВ, С.Р. *Биохимия*. Ленинград, 1972.
11. ЗЕНКОВ, Н.К., ЛАПКИН, В.З., МЕНЬЩИКОВА, Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты Москва: Наука /Интерпериодика. 2001. 343 с.
12. ЗИЛЬБЕР, А.П. *Медицина критических состояний: общие проблемы*. Петрозаводск: ПТУ, 1995. 194 с.
13. ЕРЮХИН, И.А., ШАШКОВ, Б.В. *Эндотоксикоз в хирургической клинике*. СПб.: Logos, 1995. 194 с.

14. КЕНИЯ, М.Е., ЛУКАШ, А.И., ГУСЬКОВ, Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе. В: *Успехи современной биологии*, 1993, т.113, №4, с.456-469.
15. КОГАН, А.Х., КУДРИН, А.Н. Свободнорадикальные перикисные механизмы патогенеза ишемии и их фармакологическая регуляция. В: *Патофизиология*, 1992, №2, с.5-15.
16. КОМАРОВ, Ф.И., КОРОВКИН, В.Ф., МЕНЬШИКОВ, В.В. *Биохимические исследования в клинике*. Элиста, 1999.
17. КОРЕНЮК, И.И., ГАММА, Т.В., ХУСАИНОВ, Д.Р. и др. *Нейротропные эффекты химических соединений различных классов и возможные механизмы их действия*. Симферополь, 2012. 180 с.
18. КРУФ, М., КОУБКОВА, Г., БУЛАНТ, В. Оценка аминокислот с клинической точки зрения. В: *Аминокислоты, здоровье, заболевания (Прогресс в области анализа аминокислот и их метаболизма)*. Брно, 1987, с.26.
19. КУЗИН, Н.И., КОСТЮЧЕНКО, Б.М. *Раны и раневая инфекция*. Москва, 1982.
20. КУЛАКОВА, Н.В., НЕВЗОРОВА, В.А., ЛУКЪЯНОВ, П.А., ГЕЛЬЦЕР, Б.И. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов. В: *Клиническая медицина*, 2000, т.78, №3, с.36-39.
21. МАЛАХОВ, М.Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации*. СПб.: МАПО, 1995. 142 с.
22. МАЛАХОВ, М.Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации. В: *Медицинские лабораторные технологии: Справочник*. С.-Петербург, 2002, с.571-599
23. МАЛЫШЕВ, В.Д. *Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: Учебное пособие*. Москва: Медицина, 2000. 464 с.
24. МЕДВЕДЕВ, А.Е. Регуляция биогенными аминами энергетических функций митохондрий. В: *Вопросы медицинской химии*, 1990, т.36, №5, с.18-21.
25. МУСИЛ, Я. *Основы биохимии патологических процессов*. Москва: Медицина, 1985. 430 с.
26. КОНДРАТЕНКО, Р.М. К прооксидантному действию медиаторов воспаления. В: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, 1990, №5, с.12-14.
27. ОВСЯННИКОВ, В.Г. *Патологическая физиология (типовые патологические процессы): Учебное пособие*. Ростов: Изд-во Ростовского университета, 1987, с.60-66.
28. ПАК, С.Г. Инфекционные болезни: взгляд через призму времени. В: *Медицинская академия*, 2005, №1. <http://gzt.ru/health/2006/02/13/212222/html>
29. ПЕТРОВИЧ, Ю.А., ГУТКИН, Д.В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса. В: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, 1986, №5, с.85-92.
30. РУДЗИТ, В.К. *Триптофан (в норме и патологии)*. Ленинград: Медицина, 1973. 167 с.
31. СКУЛАЧЕВ, В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода. В: *Соросовский образовательный журнал*, 2001, т.7, №6, с.4-10.
32. ТИНТИНАЛЛИ, ДЖ.Э., КРОУМ, Р., РУИ, Э. *Неотложная медицинская помощь*. Москва: Медицина, 2001. 389 с.
33. ЧЕСНОКОВА, Н.П., АФНАСЬЕВА, Г.А., ПОНУКАЛИНА, Е.В., КИРИЧУК, В.Ф. Липопероксидация и антиоксидантная система крови в динамике чумной и холерной интоксикации. В: *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, 2001, №3, с.17-18.
34. ЧЕСНОКОВА, Н.П., МОРРИСОН, В.В., КУДИН, Г.Б. Недостаточность антиоксидантной системы как ведущий фактор дезорганизации при бактериальных инфекциях и интоксикациях. В: *Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 150-летию со дня рождения И.П. Павлова*. С-Пб., 1999, с.27-28.
35. ШЕПЕЛЕВ, А.П., КОРНИЕНКО, И.В., ШЕСТОПАЛОВ, А.В., АНТИПОВ, А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней. В: *Вопросы медицинской химии*, 2000, №2, с.54-59.
36. ШАНО, В.П., НЕСТОРЕНКО, А.Н., ДЖОДЖУА, Т.В. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях. В: *Боль, обезболивание и интенсивная терапия*, 2000, №1 (Д), с.75-77.
37. BREUILLE, D., BECHEREAU, F., BUFFIERE, C. et. al. Beneficial effect of amino acids supplementation, especially cysteine, on body nitrogen economy in septic rats. In: *Clin. Nutr.*, 2006, vol.25, no4, p.634-642.
38. GREEN, D.R., REED, J.C. Mitochondria and apoptosis. In: *Science*, 1998, vol.281, p.1309-1312.
39. KREUMANN, K., WOLF, M. Die metabolische Antwort auf Trauma und Sepsis. In: *Intensiv- und Notfallbehandl.*, 2000, vol.25, no1, p.4-19.
40. MARTINEZ, M., GIRALDEZ, L. Plasma aminogram in critical patients. In: *Nutr. Hosp.*, 1993, no8 (2), p.79-93.
41. STADTMAN, R.E., LEVINE, R.L. Protein oxidation. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2000, vol.899, no1, p.191-208.

Date despre autori:

Svetlana GARAIEVA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific coordonator în LCS *Interrelații psihosomatice*, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: garaeva.47@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9257-5818.

Ana LEORDA, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, cercetător științific coordonator în LCȘ *Interrelații psihosomatice*, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: leorda-ana64@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2923-8843.

Vlada FURDUI, doctor în științe biologice, șef LCȘ *Interrelații psihosomatice*, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: vlada.furdui@mail.ru

ORCID: 0000-0002-2232-3236

Galina POSTOLATI, cercetător științific, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: galinapostolati@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8634-4856

Viorica GUGLEA, cercetător științific stagiar, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

E-mail: gulea.viorica@gmail.com.

ORCID: 0000-0001-7481-7644

Prezentat la 27.02.2019