

ВЛИЯНИЕ СТЕРОФУНДИНА И ЦИТОФЛАВИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ ПРИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 615.275:616.001.6-005.1-001.36-092
Поступила 2.12.2013 г.



Г.В. Калентьев, врач анестезиолог-реаниматолог¹;
В.О. Никольский, д.м.н., доцент, врач-патологоанатом¹;
Л.Б. Снопина, д.б.н., зав. отделом морфологии ЦНИЛ НИИ ПФМ²;
А.О. Трофимов, к.м.н., ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики²; врач-нейрохирург¹

¹Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Н. Новгород, 603126, ул. Родионова, 190;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучение в эксперименте влияния антигипоксических препаратов (Стерофундина и Цитофлавина) на морфологию и морфометрические показатели миокарда после острой массивной кровопотери.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 54 крысах-самцах линии Wistar массой 230–250 г. Геморрагический шок моделировали посредством острой массивной кровопотери в объеме 2,5 мл/100 г массы тела со скоростью 2 мл/мин. Через 1 ч после кровопотери следовало восполнение гиповолемии в течение 60 мин в объеме 200% от потерянной массы: в контрольной серии — раствором Рингера, в первой опытной серии — Стерофундином изотоническим, во второй опытной серии — Стерофундином изотоническим с метаболической поддержкой Цитофлавином. Затем проводилась реинфузия крови в объеме 70% от кровопотери. На 1-е и 3-и сутки после геморрагического шока оценивались морфологические и морфометрические изменения миокарда.

Результаты. Установлено кардиопротективное действие совместного использования малатсодержащего кровезаменителя Стерофундина изотонического и Цитофлавина при инфузионной терапии экспериментальной острой массивной кровопотери.

Ключевые слова: острая массивная кровопотеря; геморрагический шок; Цитофлавин; Стерофундин изотонический.

English

The Effect of Sterofundin and Cytoflavin on Morphological Changes in Myocardium in Acute Massive Blood Loss in Experiment

G.V. Kalentiev, Emergency Physician¹;
V.O. Nikolsky, D.Med.Sc., Associate Professor, Pathologist¹;
L.B. Snopina, D.Bio.Sc., Head of the Morphology Department, Central Scientific Research Laboratory, Scientific Research Institute of Applied Fundamental Medicine²;
A.O. Trofimov, PhD, Tutor, the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics²; Neurosurgeon¹

¹N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Rodionova St., 190, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603126;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

The aim of the investigation was to study in experiment the effect of antihypoxic drugs (Sterofundin and Cytoflavin) on morphology and morphometric indices of myocardium after acute massive blood loss.

Materials and Methods. The experiments were carried out on 54 Wistar male rats, weighing 230–250 g. Hemorrhagic shock was simulated by acute massive blood loss at the rate of 2 ml/min. Blood loss in an hour was followed by hypovolemia replacement within 60 min in the volume of 200% of lost mass: in control series — by Ringer's solution, in the first trial series — by isotonic Sterofundin, in the second trial series — by isotonic Sterofundin and metabolic support by Cytoflavin. Blood reinfusion in the volume of 70% of blood loss was carried out. Morphological and morphometric myocardial changes were assessed 1 and 3 days after hemorrhagic shock.

Results. We have revealed cardioprotective effect of combined use of malate-containing blood substitute isotonic Sterofundin and Cytoflavin in infusion therapy of experimental hemorrhagic shock.

Key words: acute massive blood loss; hemorrhagic shock; Cytoflavin; isotonic Sterofundin.

Для контактов: Калентьев Георгий Вячеславович, тел. раб. 8(831)435-80-53, тел. моб. +7 920-298-55-48; e-mail: georgyhouse@mail.ru

Проблема острой массивной кровопотери (ОМК) и геморрагического шока не утратила своей актуальности в связи с высокой летальностью вследствие полиорганной недостаточности [1–3].

Важнейший патогенетический фактор формирования полиорганной недостаточности при геморрагическом шоке — гиповолемия, обуславливающая гипоперфузию и ишемическое повреждение органов и тканей, в том числе миокарда [4–6].

Составной и неотъемлемой частью лечения ОМК служит инфузионная терапия. Появление новых инфузионных препаратов требует исследования их роли в коррекции нарушений гомеостаза в раннем постгеморрагическом периоде [7].

Цель исследования — изучение в эксперименте влияния антигипоксических препаратов (Стерофундина и Цитофлавина) на морфологию и морфометрические показатели миокарда после острой массивной кровопотери.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 54 крысах-самцах линии Wistar массой 230–250 г. Работа выполнена в полном соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.). ОМК моделировалась под нембуталовым (25 мг/кг) наркозом посредством эксфузии крови в объеме 2,5 мл/100 г со скоростью 2 мл/мин (30% от объема циркулирующей крови) из хвостовой артерии, в которую был установлен катетер для прямого измерения артериального давления. В период гиповолемии до восполнения кровопотери АД ср регистрировалось в пределах 40–50 мм рт. ст. без фармакологической поддержки. Через 1 ч после ОМК следовало восполнение гиповолемии выбранным препаратом в объеме 200% от кровопотери. Время введения инфузионных препаратов — 60 мин. В последующий час после инфузии кристаллоидных препаратов реинфузировалась кровь в объеме 70% от кровопотери. В контрольной серии экспериментальных животных (n=18) восполнение кровопотери проводилось раствором Рингера, в первой опытной серии (n=18) — Стерофундином изотоническим (В. Braun, Германия), во второй опытной серии (n=18) для замещения ОМК выбирался также Стерофундин изотонический с метаболической поддержкой Цитофлавином, вводимым через 1 ч после возмещения кровопотери и реинфузии. Степень выраженности морфологических изменений оценивали через 24 и 72 ч после ОМК. Светооптическую микроскопию проводили в гистологических препаратах миокарда, приготовленных после 72–96 ч фиксации в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживания в спиртах восходящей концентрации и заливки

в парафин. Срезы толщиной 7 мкм изготавливали на микротоме Leica SM 2000R и окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр гистологических препаратов, регистрацию изображений, а также морфометрические исследования осуществляли на микровизоре Vizo-103 (Россия). Поля зрения на срезе выбирались по методу случайных чисел (Автандилов Г.Г., 1984). Исследованию подвергались следующие структуры: диаметр капилляров (мкм), количество функционирующих капилляров на 1 мм² площади среза миокарда, диаметр кардиомиоцитов (мкм), площадь ядер кардиомиоцитов (мкм²).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 по критериям непараметрической статистики, используя критерий межгруппового сравнения Крускала–Уоллиса ANOVA.

Результаты и обсуждение. В контрольной серии животных в миокарде через 1 сут после геморрагического шока определялся сильно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, кардиомиоциты располагались параллельными пучками с зонами пересокращений и разрывов (рис. 1, а). В одной трети артериол обнаруживались смешанные тромбы, перекрывающие до 1/2–2/3 их просвета (рис. 2, а).

Через 3 сут после геморрагического шока в контрольной серии животных в миокарде сохранялся сильно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, увеличивалось количество зон пересокращений и разрывов мышечных волокон (рис. 1, б). Почти в половине артериол миокарда определялись смешанные тромбы, перекрывающие до 2/3–3/4 их просвета (рис. 2, б).

В первой опытной серии животных через 1 сут после геморрагического шока в миокарде определялся умеренно выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек. Кардиомиоциты располагались параллельно друг другу, между ними определялись капилляры. Просвет большинства капилляров не содержал форменных элементов крови. Отсутствовали зоны пересокращений и разрывов кардиомиоцитов (рис. 3, а). В артериолах миокарда определялись свободно лежащие эритроциты и единичные сладжи (рис. 4, а).

Через 3 сут после геморрагического шока в миокарде

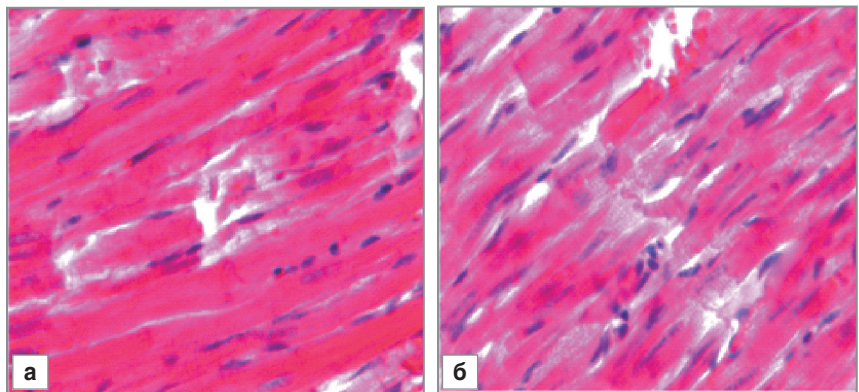


Рис. 1. Структура миокарда контрольной серии: а — 1-е сутки; б — 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, ×250

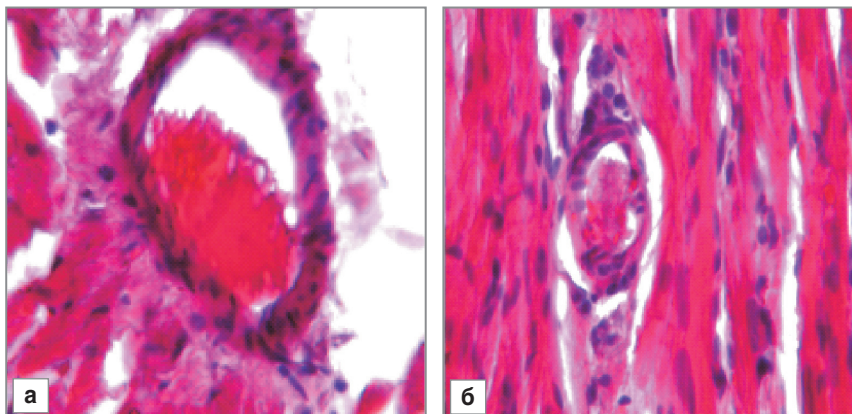


Рис. 2. Структура миокарда контрольной серии (артериола): а — 1-е сутки; б — 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

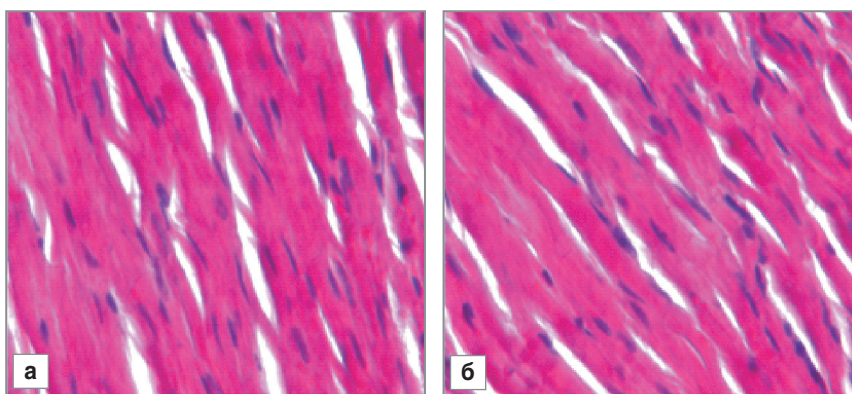


Рис. 3. Структура миокарда первой опытной серии: а — 1-е сутки; б — 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

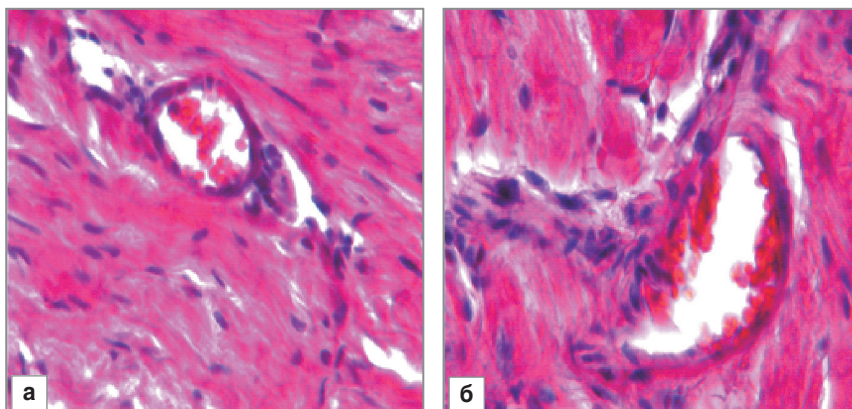


Рис. 4. Структура миокарда первой опытной серии (артериола): а — 1-е сутки; б — 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

первой опытной серии сохранялся умеренный периваскулярный и перицеллюлярный отек. Просвет большинства капилляров не содержал форменных элементов крови. Зоны пересокращений и разрывов кардиомиоцитов не определялись (рис. 3, б). В 1/3 артериол миокарда наблюдались сладжированные эритроциты (рис. 4, б).

Во второй опытной серии животных через 1 сут после геморрагического шока в миокарде определялся слабо выраженный периваскулярный и перицеллюляр-

ный отек, капилляры располагались равномерно, параллельно кардиомиоцитам. В миокарде отсутствовали зоны пересокращений и разрывов кардиомиоцитов (рис. 5, а). В артериолах миокарда отсутствовали сладжированные эритроциты, их просвет был свободен от форменных элементов крови (рис. 6, а).

Через 3 сут после геморрагического шока во второй опытной серии гистологическая картина миокарда была сходной с картиной через 1 сут после геморрагического шока (рис. 5, б и 6, б).

Для объективизации результатов гистологического исследования было проведено морфометрическое исследование структурных элементов миокарда (см. таблицу).

При анализе диаметра капилляров в миокарде статистически значимо определялось наибольшее его значение в контрольной серии, с нарастанием к 3-м суткам (22,33%). В первой опытной серии наблюдалось снижение данного параметра на 21,66% к 3-м суткам, выявлялась статистически значимая разница с контрольной серией экспериментов. В серии животных, получавших дополнительно Цитофлавин, диаметр капилляров в миокарде оставался практически неизменным, статистически значимая разница определялась в 1-е и 3-и сутки эксперимента с контрольной и первой опытной серией. Данные изменения свидетельствовали о выраженном парезе капиллярного русла в контрольной серии, где для восполнения объема циркулирующей крови применялся раствор Рингера. В первой опытной серии через 1 сут после ОМК выявлялся парез капилляров с разрешением к 3-м суткам. Вторая опытная серия характеризовалась стабильным диаметром капилляров, пареза капилляров в ней не наблюдалось.

При исследовании динамики количества функционирующих (открытых) капилляров в контрольной серии экспериментов установлены наименьшие значения показателей со снижением к 3-м суткам на 34% в отличие от картины, наблюдаемой в опытных сериях. Так, нарастание количества функционирующих капилляров составило 30,21 и 35,75% в первой и второй опытных сериях.

Анализ результатов исследования диаметра кардиомиоцитов показал, что во всех сериях происходит

однонаправленное увеличение данного показателя со статистически значимо более низкими результатами в опытных сериях. Сходная динамика выявлялась и в показателе площади ядер кардиомиоцитов.

Таким образом, у экспериментальных животных контрольной серии имелся более выраженный отек ядер и цитоплазмы кардиомиоцитов.

Полученные результаты указывают, что введение Стерофундина изотонического и комбинации его с Цитофлавином в терапию ОМК предотвращает формирование смешанных тромбов в артериолах миокарда и уменьшает количество сладжей, способствуя улучшению доставки кислорода к кардиомиоцитам, предотвращая в них необратимые изменения (разрывы в зонах пересокращений). Кроме вышеуказанного положительного влияния на состояние микроциркуляторного русла миокарда цитопротективные свойства вводимых препаратов проявляются в уменьшении ядерного и цитоплазматического отека кардиомиоцитов, что, по всей вероятности, связано с их влиянием на оптимизацию процессов окислительного фосфорилирования и

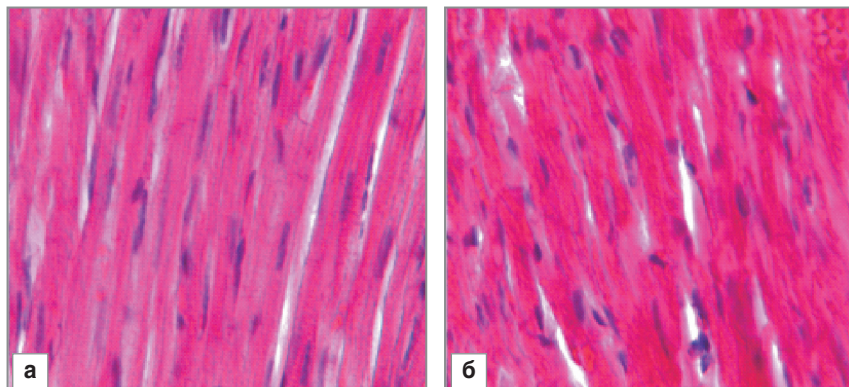


Рис. 5. Структура миокарда второй опытной серии: а — 1-е сутки; б — 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

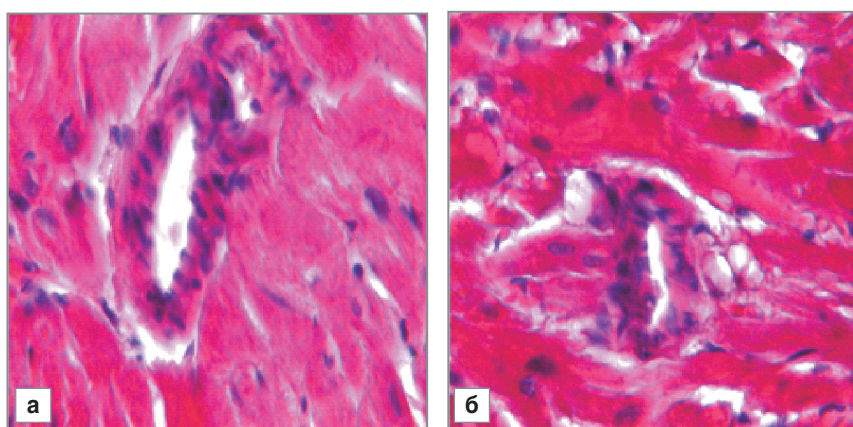


Рис. 6. Структура миокарда второй опытной серии (артериола): а — 1-е сутки; б — 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

Морфометрические показатели миокарда крыс после острой массивной кровопотери ($M \pm SD$)

Период наблюдения	Раствор Рингера	Стерофундин изотонический	Стерофундин изотонический и Цитофлавин
Количество функциональных капилляров, шт./мм ² :			
1-е сутки	1902,90 \pm 317,31	2483,70 \pm 255,14 ^{###}	2644,20 \pm 215,29 ^{###}
3-и сутки	1247,80 \pm 172,21 ^{***}	3558,80 \pm 428,59 ^{*****}	4115,80 \pm 161,94 ^{*****}
Диаметр капилляров, мкм:			
1-е сутки	16,00 \pm 1,89	12,00 \pm 3,71 ^{###}	7,50 \pm 1,43 ^{####}
3-и сутки	20,6 \pm 0,7 [*]	9,40 \pm 1,17 ^{*****}	7,70 \pm 1,34 ^{###}
Диаметр кардиомиоцитов, мкм:			
1-е сутки	10,80 \pm 2,25	9,30 \pm 1,49 ^{###}	8,10 \pm 1,06 ^{###}
3-и сутки	12,20 \pm 1,32 ^{***}	9,60 \pm 1,26 ^{###}	9,50 \pm 1,58 ^{***}
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ² :			
1-е сутки	45,05 \pm 10,93	30,29 \pm 3,57 ^{##}	30,32 \pm 3,60 ^{##}
3-и сутки	57,15 \pm 8,24 ^{**}	34,64 \pm 7,33 ^{###}	30,53 \pm 6,13 ^{###}

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — разница значений в сравнении с 1-ми сутками; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — в сравнении с контрольной серией; + — $p < 0,01$; ++ — $p < 0,001$ — в сравнении с серией Стерофундина изотонического.

коррекции «субстратного голода» в клетках миокарда [8–14].

Неизменный рост техногенных и природных катастроф, террористических актов и вооруженных конфликтов сопровождается большим числом пораженных и раненых с гиповолемией, которая развивается вследствие снижения объема циркулирующей крови и приводит к нарушениям гемодинамики, микроциркуляции и транспорта кислорода с развитием необратимых морфологических повреждений, ведущих к полиорганной недостаточности [15, 16].

Кровопотеря остается основной причиной смерти при травматических повреждениях, поэтому гиповолемия должна быть скорректирована немедленно и в полном объеме инфузионными средствами. Применение препаратов, содержащих субстратные антигипоксантами, позволяет расширить возможности патогенетически обоснованной инфузионной терапии геморрагического шока.

Однако следует признать, что в настоящее время субстратные антигипоксантами, добавляемые в полиионные растворы и растворы для парентерального питания, рассматриваются только как источник резервной буферной емкости. Особенное внимание зарубежных исследователей направлено на применение данных препаратов для коррекции водно-электролитных и кислотно-основных нарушений [17–19].

Сложная динамика реакции организма на геморрагический шок, вовлеченность в этот процесс широкого спектра функционально-метаболических систем, лимитирующих участков и механизмов, которые делают его мультикомпонентным, полиорганным и многоступенчатым, объясняют причину того, что, несмотря на длительную историю изучения шока, до настоящего момента остаются неизученными многие аспекты влияния субстратных антигипоксантами на миокард при кровопотере.

На ранних этапах геморрагического шока возникают существенные нарушения энергетического обмена, что, безусловно, отражается на морфологии и функционировании сердечной мышцы. Однако, несмотря на убедительные доказательства нарушения метаболизма миокарда в постгеморрагическом периоде и большое количество работ, посвященных данной проблеме, морфометрические исследования миокарда при различных видах инфузионной терапии с использованием субстратных антигипоксантами (Стерофундин, Цитофлавин) не проводились [11–13, 20, 21].

В нашей работе впервые экспериментально доказано эффективное сочетанное применение Стерофундина и Цитофлавина для предотвращения необратимых морфологических изменений миокарда при геморрагическом шоке.

Накопление клинического опыта показало высокую эффективность методик кардиопротекции при операциях на сердце, однако проведено крайне мало исследований эффективности таких методик при геморрагическом шоке, при котором кардиопротекция не менее важна и уменьшает выраженность морфологических проявлений повреждения миокарда, что позволит сни-

зить летальность, сократить длительность интенсивной терапии.

Заключение. Использование раствора Стерофундина изотонического и комбинации его с Цитофлавином при инфузионной терапии экспериментальной острой массивной кровопотери предотвращает развитие необратимых структурных изменений в миокарде в раннем периоде после кровопотери.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Герасимов Л.В., Карпун Н.А., Пирожкова О.С. Избранные вопросы патогенеза и интенсивного лечения тяжелой сочетанной травмы. *Общая реаниматология* 2012; 8(4): 111–117.
2. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., et al. Management of bleeding following major trauma: a European Guideline. *Crit Care* 2007; 11(1): R17, <http://dx.doi.org/10.1186/cc5686>.
3. Yang J.F., Sun L.M., Wang X.F., Dai N. Massive gastrointestinal bleeding from Meckel diverticulum with ectopic pancreatic tissue. *Chin Med J (Engl)* 2011 Feb; 124(4): 631–633.
4. Schmid-Schonbein G.V., Delano F.A., Penn A.N., Kistler E. An elementary analysis of physiologic shock and multi-organ failure: the autodigestion hypothesis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012 Aug; 2012: 3114–3115, <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346623>.
5. Альес В.Ф., Степанова Н.А., Гольдина О.А. и др. Патофизиологические механизмы нарушений доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии* 1998; 2: 8–12.
6. Мазуркевич Г.С., Багненко С.Ф. Шок: теория, клиника и организация противошоковой помощи. СПб: Политехника; 2004.
7. Мороз В.В. Стратегия и тактика применения антигипоксантами при критических состояниях. В кн.: *Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции и обзоры)*. Труды института общей реаниматологии РАМН. Том IV. М; 2005; с. 210–220.
8. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., et al. Occurrence of oxidative stress during myocardial reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1992; 111(1–2): 61–69.
9. Garden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ishaemia-reperfusion injury. *J Pathology* 2000; 190(3): 255–266, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6).
10. Rolfe D.F.S., Brown G.C. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev* 1997; 77(3): 732–758.
11. Яковлев А.Ю., Кичин В.В., Никольский В.О. и др. Эффективность применения стерофундина изотонического после острой массивной кровопотери в эксперименте. *Общая реаниматология* 2013; 9(3): 24–29.
12. Яковлев А.Ю., Емельянов Н.В., Мухина И.В. и др. Выбор инфузионного препарата для профилактики полиорганной недостаточности при острой массивной кровопотери (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология* 2010; 6(3): 48–51.

13. Яковлев А.Ю., Калентьев Г.В., Снопина Л.Б. и др. Инфузионная профилактика повреждений миокарда при острой массивной кровопотере (экспериментальное исследование). Медицинский альманах 2012; 5: 191–193.

14. Вашетко Р.В., Пронин О.В. К патологической анатомии некоторых внутренних органов при травматическом шоке. В кн.: Сборник трудов НИИ СП им. И.И. Джanelидзе. Ленинград; 1978. С. 56–60.

15. Воробьев А.В., Разумовский А.В., Бухвалов С.А. и др. Динамика травматизма взрослого населения и состояние специализированной помощи при травмах в нижегородской области (1995–2008 гг.). Медицинский альманах 2009; 4(9): 20–25.

16. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М. Научно-практическая концепция лечения политравмы. Политравма 2013; 2: 5–10.

17. Lobo D.N., Dube M.G., Neal K.R., et al. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 125–130, <http://dx.doi.org/10.1054/clnu.2000.0154>.

18. Zander R., Adams H.A., Boldt J., et al. Forderungen und erwartungen an einen optimalen volumenersatz. *Anesthesiol Intensivmed Notfall Schmerzther* 2005; 40(12): 701–719.

19. Kentner R., Safar P., Behringer W., et al. Early antioxidant therapy with tempol during hemorrhagic shock increases survival in rats. *J Trauma* 2002; 53(5): 968–977.

20. Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Слепнева Л.В. и др. Возможности антигипоксантами в лечении больных ишемической болезнью сердца. Профилактическая и клиническая медицина: вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2010; 2(35): 166–176.

21. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. и др. Использование антигипоксантами инфузионных растворов в хирургии. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2011; 1(6): 87–91.

References

1. Gerasimov L.V., Karpun N.A., Pirozhkova O.S. Selected problems of pathogenesis and intensive therapy of major concomitant injury. *Obshchaya reanimatologiya* 2012; 8(4): 111–117.

2. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., et al. Management of bleeding following major trauma: a European Guideline. *Crit Care* 2007; 11(1): R17, <http://dx.doi.org/10.1186/cc5686>.

3. Yang J.F., Sun L.M., Wang X.F., Dai N. Massive gastrointestinal bleeding from Meckel diverticulum with ectopic pancreatic tissue. *Chin Med J (Engl)* 2011 Feb; 124(4): 631–633.

4. Schmid-Schonbein G.V., Delano F.A., Penn A.N., Kistler E. An elementary analysis of physiologic shock and multi-organ failure: the autodigestion hypothesis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012 Aug; 2012: 3114–3115, <http://dx.doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346623>.

5. Al'es V.F., Stepanova N.A., Gol'dina O.A., et al. Pathophysiological mechanisms of oxygen delivery, consumption and extraction in critical conditions. Their intensive care methods. *Vestnik intensivnoj terapii* 1998; 2: 8–12.

6. Mazurkevich G.S., Bagnenko S.F. *Shok: teoriya, klinika i organizatsiya protivoshokovoy pomoshchi* [Shock: theory, clinical picture and anti-shock aid organization]. Saint Petersburg: Politekhnik; 2004.

7. Moroz V.V. Strategiya i taktika primeneniya antigipoksantov

pri kriticheskikh sostoyaniyakh. V kn.: *Fundamental'nye problemy reanimatologii (izbrannye leksii i obzory)*. Trudy instituta obshchey reanimatologii RAMN [Strategy and tactics of using antihypoxic agents in critical conditions. In: Fundamental problems of emergency medicine (selective lectures and reviews). Proceedings of Research Institute of General Reanimatology of RAMS]. Vol. IV. Moscow; 2005; p. 210–220.

8. Ferrari R., Ceconi C., Curello S., et al. Occurrence of oxidative stress during myocardial reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1992; 111(1–2): 61–69.

9. Garden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ishaemia-reperfusion injury. *J Pathology* 2000; 190(3): 255–266, [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6).

10. Rolfe D.F.S., Brown G.C. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev* 1997; 77(3): 732–758.

11. Yakovlev A.Yu., Kichin V.V., Nikol'skiy V.O., et al. The effectiveness of isotonic Sterofundin after acute massive blood loss in experiment. *Obshchaya reanimatologiya* 2013; 9(3): 24–29.

12. Yakovlev A.Yu., Emel'yanov N.V., Mukhina I.V., et al. The choice of infusion solution to prevent multiorgan failure in acute massive blood loss (an experimental study). *Obshchaya reanimatologiya* 2010; 6(3): 48–51.

13. Yakovlev A.Yu., Kalent'ev G.V., Snopova L.B., et al. Infusion prevention of myocardium injuries in case of acute massive blood loss (experimental research). *Medit'sinskiy al'manakh* 2012; 5: 191–193.

14. Vashetko R.V., Pronin O.V. K patologicheskoy anatomii nekotorykh vnutrennikh organov pri travmaticheskom shoke. V kn.: *Sbornik trudov NII SP im. I.I. Dzhanelidze* [About pathological anatomy of some internal organs in traumatic shock. In: Collected works of I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency]. Leningrad; 1978; p. 56–60.

15. Vorob'ev A.V., Razumovskiy A.V., Bukhvalov S.A., et al. Dynamics of adult traumatism and the state of specialized medical care in traumas in Nizhny Novgorod region (1995–2008). *Medit'sinskiy al'manakh* 2009; 4(9): 20–25.

16. Agadzhanyan V.V., Ust'yantseva I.M. Scientific and practical concept of treatment of polytraumas. *Polit'rauma* 2013; 2: 5–10.

17. Lobo D.N., Dube M.G., Neal K.R., et al. Problems with solutions: drowning in the brine of an inadequate knowledge base. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 125–130, <http://dx.doi.org/10.1054/clnu.2000.0154>.

18. Zander R., Adams H.A., Boldt J., et al. Requirements and expectations for optimal volume replacement. *Anesthesiol Intensivmed Notfall Schmerzther* 2005; 40(12): 701–719.

19. Kentner R., Safar P., Behringer W., et al. Early antioxidant therapy with tempol during hemorrhagic shock increases survival in rats. *J Trauma* 2002; 53(5): 968–977.

20. Gorbacheva I.A., Sycheva Yu.A., Slepneva L.V., et al. Antihypoxic therapy capabilities in the management of patients with coronary heart disease. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina: vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova* 2010; 2(35): 166–176.

21. Sofronov G.A., Selivanov E.A., Khanovich M.D., et al. The use of antihypoxic infusion solutions in surgery. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* 2011; 1(6): 87–91.