

АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ И ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА

В. Т. Долгих, Ф. И. Разгонов, Л. Г. Шикунова*

Омская государственная медицинская академия
(кафедра патофизиологии, кафедра военной и экстремальной медицины)
* ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Acute Fatal Hemorrhage-Induced Activation of Lipid Peroxidation Processes and Cardiac Lesion

V. T. Dolgikh, F. I. Razgonov, L. G. Shikunova*

Department of Pathophysiology; Department of Military and Emergency Medicine, Omsk State Medical Academy
* Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В эксперименте на белых крысах-самцах, перенесших 4-минутную клиническую смерть от острой кровопотери, изучена динамика процессов липопероксидации в сердечной мышце. Выявлено чередование периодов значительного усиления (90 минута, 3–6 часов, 1–3 и 14-е сутки) и снижения (7, 21 и 30-е сутки) интенсивности процессов липопероксидации и соответствующих изменений в содержании гидроперекисей липидов и оснований Шиффа. Активация процессов липопероксидации осуществляется в условиях дефицита биоантиоксидантов и ингибирования ферментов, осуществляющих антирадикальную и антиперекисную защиту кардиомиоцитов. **Ключевые слова:** острая смертельная кровопотеря, реанимация, сердце, перекисное окисление липидов.

The time course of changes in myocardial lipid peroxidation processes was studied in an experiment on albino male rats that had experienced 4-minute clinical death. There was an alternation of periods of a significant increase (minute 90, hours 3–6, and days 1–3 and 14) and a decrease (days 7, 21, and 30) in the rate of lipoprotein processes and corresponding changes in the content of lipid hydroperoxides and Schiff's bases. Activation of lipid peroxidation processes occurred with deficiency of bioantioxidants and with inhibition of enzymes that made antiradical and antiperoxide protection of cardiomyocytes. **Key words:** acute fatal hemorrhage, resuscitation, heart, lipid peroxidation.

Нарушения биоэнергетики сердца, обусловленные гипоксией, возникающей во время умирания и клинической смерти, и последующая рециркуляция и реоксигенация, а также высокий уровень катехоламинов в крови, некомпенсированный метаболический ацидоз могут существенно интенсифицировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в постреанимационном периоде, что, в конечном итоге, приводит к массивному образованию свободных радикалов и токсических перекисных соединений [1].

Большинство радикалов, образующихся в сердечной мышце, можно разделить на первичные (супероксид, семихиноны), вторичные (гидроксил, липидные радикалы) и третичные (радикалы антиоксидантов). Первичные радикалы выполняют полезные для организма функции [2]. Вместе с тем, из первичных радикалов (например, из супероксидного радикала), а также в результате других реакций, в миокарде могут образоваться весьма активные молекулярные соединения: перекись водорода, гипохлорит и гидроперекиси липидов (ГП). Под влиянием ионов переменной ва-

лентности, особенно Fe^{2+} , из этих соединений образуются вторичные радикалы: гидроксильный радикал и радикалы липидов, оказывающих разрушающее действие на клеточные структуры [3].

Перекисное окисление липидов играет исключительную роль в клеточной патологии, в том числе и в повреждении сердца [4]. Реакции цепного окисления липидов протекают в несколько стадий, получивших название «иницирование», «продолжение», «разветвление» и «обрыв» цепи. Иницирование цепной реакции начинается с внедрения свободного радикала (чаще всего гидроксильного радикала) в липидный слой мембраны кардиомиоцита и его химического взаимодействия с полиненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав биологической мембраны [3]. При этом образуются липидные радикалы, которые вступают в реакцию с растворенным в среде молекулярным кислородом, образуя при этом новый свободный радикал — радикал липоперекиси. Этот радикал атакует одну из соседних молекул фосфолипида с образованием гидроперекиси и нового радикала [2].

Чередование этих реакций представляет собой цепную реакцию пероксидации липидов, которую значительно ускоряют Fe^{2+} [5]. В этом случае происходит разветвление цепей вследствие взаимодействия Fe^{2+} с ГП. Образующиеся липидные радикалы инициируют новые цепи окисления липидов и т. д. [1].

В мембранах кардиомиоцитов цепи окисления могут состоять из десяти и более звеньев, однако, в конце концов, цепь обрывается в результате взаимодействия свободных радикалов с антиоксидантами, ионами металлов переменной валентности или друг с другом [4].

Усиленное образование свободных радикалов в сердечной мышце, которое иногда называют оксидативным стрессом, и связанное с этим усиление процессов пероксидации липидов, сопровождается нарушениями свойств биологических мембран и функционирования кардиомиоцитов [6]. Можно выделить три прямых неблагоприятных следствия активации процессов ПОЛ:

1. Окисление SH-групп мембранных белков, что может привести к неферментативной реакции SH-групп со свободными радикалами липидов. Образующиеся при этом сульфгидрильные радикалы могут взаимодействовать с образованием дисульфидов, либо окисляться кислородом с образованием производных сульфоновой кислоты. В частности, инактивация ион-транспортных ферментов, в активный центр которых входят тиоловые группы, в первую очередь, Ca^{2+} -АТФаза [7], приводит к замедлению откачивания Ca^{2+} из кардиомиоцитов и, наоборот, к входу Ca^{2+} в кардиомиоцит, увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и повреждению клетки [8]. Более того, окисление SH-групп мембранных белков обуславливает появление дефектов в липидном слое мембран кардиомиоцитов и митохондрий. Под влиянием разности электрических потенциалов на мембранах, через такие дефекты в кардиомиоцит входят ионы натрия, а в митохондрии — ионы калия и кальция [9]. В итоге увеличивается осмотическое давление внутри клеток и митохондрий и происходит их набухание, что приводит к еще большему повреждению мембран [4].

2. Продукты пероксидации обладают способностью непосредственно увеличивать ионную проницаемость липидного слоя, особенно для H^+ и Ca^{2+} , что приводит к потере митохондриями миокарда способности осуществлять синтез АТФ, и кардиомиоцит оказывается в условиях энергетического голода. Одновременно в цитоплазму входят Ca^{2+} , которые повреждают клеточные структуры.

3. Усиление процессов липопероксидации уменьшает стабильность липидного слоя, что может привести к электрическому пробоя мембраны кардиомиоцита собственным мембранным потенциалом. Электрический пробой обуслов-

ливает полную потерю мембраной ее барьерных функций [10].

Кардиомиоциты стараются избавиться от супероксидных радикалов, для чего они выбрасывают ферменты, называемые супероксиддисмутазами (СОД). СОД катализирует реакцию взаимодействия (дисмутации) двух супероксидных радикалов с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода (эта полезная реакция для организма). Судьба образовавшейся перекиси водорода может быть различной:

- во-первых, она может быть использована фагоцитами при участии миелопероксидазы для синтеза гипохлорита (ClO^-), обладающего выраженным бактерицидным действием (это защитная реакция для организма);

- во-вторых, перекись водорода может диффундировать в клетки и разрушаться там каталазой и глутатионпероксидазой (это тоже защитная реакция);

- в-третьих, в присутствии Fe^{2+} перекись водорода разрушается с образованием чрезвычайно химически активного гидроксильного радикала (это повреждающая реакция).

Гидроксильный радикал может разрушать практически любую встретившуюся ему молекулу, поэтому его называют радикалом-разрушителем, радикалом-убийцей [1, 2]. Гидроксильный радикал, действуя на SH-группы, гистидиновые и другие аминокислотные остатки белков, вызывает их денатурацию и инактивирует ферменты [8]. В нуклеиновых кислотах кардиомиоцитов гидроксильный радикал разрушает углеводные мостики между нуклеотидами и, таким образом, разрывает цепи ДНК и РНК, вследствие чего происходят мутации и гибель клеток [11].

Внедряясь в липидный слой клеточных мембран, гидроксильный радикал запускает реакции цепного окисления липидов, что приводит к повреждению мембран, нарушению их функции и гибели клеток [3, 5]. Гидроксильные радикалы могут образовываться также при взаимодействии Fe^{2+} с гипохлоритом и также оказывать повреждающее действие на сердечную мышцу. В этой связи представляет интерес изучить интенсивность процессов ПОЛ и мощность антиоксидантной системы миокарда во время клинической смерти, вызванной острой кровопотерей, и в постреанимационном периоде.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на беспородных крысах-самцах массой 180–210 г, наркотизированных нембуталом (25 мг/кг). Исследования проведены с соблюдением принципов гуманного отношения к животным. Содержание животных, использование наркоза и умерщвление животных проводилось в соответствии с приказом Минвуза СССР № 48 от 23.01.1985 г. 12 животных составили контрольную группу, 169 перенесли 4-минутную клиническую смерть от острой кровопотери. Для оценки интенсив-

**Влияние острой смертельной кровопотери на интенсивность процессов ПОЛ
в сердце в восстановительном периоде после оживления ($M \pm m$)**

Этапы эксперимента	Серии опытов	ГП (ммоль/кг)	ОШ (10^6 ед./кг)	АОАЛ (ммоль/кг)	СОД (10^3 ед./ч·кг)	Каталаза (10^4 ед./ч·кг)
Контроль	(n=12)	1,56±0,06	3,43±0,18	11,1±0,66	205±12	516±36
Клиническая смерть	(n=11)	2,99±0,26*	5,47±0,56*	5,6±0,29*	95±12*	117±14*
Постреанимационный период						
5 мин	(n=11)	2,47±0,21*	6,67±0,41*	4,3±0,24*	145±9*	292±24*
15 мин	(n=15)	2,71±0,28*	7,35±0,41*	4,0±0,26*	213±21	215±24*
30 мин	I (n=13)	2,48±0,18*	3,95±0,34	2,3±0,14*	174±10*	398±39*
	II (n=5)	3,86±0,19*^	12,04±1,62*^	1,8±0,11*^	77±6*^	290±24*^
1,5 ч	I (n=9)	2,57±0,19*	5,25±0,61*	2,8±0,24*	157±11*	420±39
	II (n=5)	3,69±0,24*^	11,13±1,15*^	2,0±0,12*^	91±7*^	283±33*^
3 ч	I (n=9)	2,77±0,28*	4,10±0,31	4,8±0,33*	271±20*	403±41
	II (n=5)	4,81±0,43*^	7,41±0,85*^	3,1±0,20*^	75±10*^	325±26*
6 ч	I (n=12)	3,23±0,16*	6,10±0,20*	5,1±0,43*	228±13	477±46
	II (n=5)	5,02±0,39*^	8,79±0,68*^	3,5±0,32*^	92±7*^	293±21*^
1 сут	I (n=12)	2,44±0,15*	3,49±0,38	6,4±0,40*	197±11	615±56
	II (n=5)	3,96±0,59*^	8,13±0,80*^	3,0±0,16*^	103±9*^	441±47^
3 сут	I (n=10)	2,60±0,13*	4,17±0,54	7,5±0,48*	189±11	560±57
	II (n=6)	4,01±0,29*^	9,20±1,02*^	3,8±0,24*^	123±10*^	261±19*^
7 сут	I (n=9)	2,13±0,06*	3,96±0,23	6,4±0,55*	144±8*	428±39
	II (n=4)	3,85±0,31*^	7,98±0,63*^	4,0±0,33*^	129±8*	227±18*^
14 сут	I (n=10)	2,88±0,16*	4,39±0,29*	12,2±0,74	160±12*	352±33*
	II (n=4)	4,24±0,27*^	13,37±1,12*^	7,6±0,45*^	116±7*^	228±18*^
21 сут	(n=10)	2,10±0,17*	3,80±0,41	14,6±1,10*	412±27*	489±41
30 сут	(n=10)	1,77±0,18	3,71±0,48	13,3±0,48	270±21*	654±49

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ^ — $p < 0,05$ между подгруппой с благоприятным (I) и неблагоприятным (II) течением постреанимационного периода.

ности процессов ПОЛ во время клинической смерти и в различные сроки после оживления в условиях искусственной вентиляции легких после торакотомии забирали металлическими щипцами, охлажденными в жидком азоте, сердце, гомогенизировали его. В гомогенате определяли содержание ГП, оснований Шиффа (ОШ), антиокислительную активность липидов (АОАЛ), активность СОД, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы ранее использованными методами [12]. Результаты обработаны статистически [13]. Поскольку показатели отвечали нормальному распределению, то были использованы критерии параметрической статистики: средняя арифметическая (M), ее стандартная ошибка ($\pm m$). Оценку достоверности различий сравниваемых показателей проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Минимальный уровень достоверности верифицировали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из таблицы, сердечной мышце присуща низкая, но вполне определенная интенсивность процессов ПОЛ. Благодаря стационарному уровню протекания процессов липопероксидации, поддерживаемых активными формами кислорода, образующимися в тканях в результате нормального функционирования окислительно-восстановительных ферментов [5], в сердце осуществляется физиологическая репарация клеточных мембран, регуляция ионного транспорта, биосинтез простагландинов и тромбоксанов [3, 14]. Стационарный уровень протекания процессов ПОЛ и накопление продуктов липопероксидации в миокарде сдерживается достаточно высокой активностью антиоксидантных ферментов и АОАЛ, определяющей запасы биоантиоксидантов в сердечной мышце [3].

Острая кровопотеря способствует значительному накоплению в сердце ГП и ОШ уже к концу клинической смерти (см. таблицу), когда полностью прекращается кровообращение и оксигенация. Возникающая при этом тяжелая гипоксия организма в целом и сердца, в частности, ингибирует дыхательную цепь митохондрий, что закономерно приводит к восстановлению НАД и НАДН, высвобождению ферритина и Fe^{2+} из мембран и попаданию их в цитозол, а также неполному восстановлению растворенного в липидном матриксе мембран кардиомиоцитов молекулярного кислорода, что сопряжено с образованием активных форм кислорода: супероксидных анион-радикалов, перекиси водорода и гидроксильных радикалов [4, 5, 15].

В условиях гипоксии дыхательная цепь кардиомиоцитов, в частности, цитохромоксидаза, начинает генерировать активные формы кислорода [16], в том числе гидроксильные радикалы, которые оказывают разрушающее действие на саркоплазматический ретикулум путем быстрой активации процессов липопероксидации и разрушения SH-групп белков [8]. Кроме того, повышенное образование радикалов кислорода обуславливает острое нарушение функций эндотелия [17], сопровождается ультраструктурными изменениями клеток сосудистого эндотелия [9], оказывает протромботическое действие [18].

Усиление липопероксидации и избыточное накопление продуктов ПОЛ в миокарде во время клинической смерти связано, во-первых, с ингиби-

рованием ферментной системы антиоксидантной защиты, ключевым компонентом которой является СОД [3]. Активность этого фермента, обезвреживающего супероксидные анион-радикалы путем их дисмутации и превращения в менее реакционно способные молекулы перекиси водорода и триплетного кислорода, снижается более чем в 2 раза, а каталазы, разрушающей перекись водорода, — в 4,5 раза. Активность глутатионпероксидазы, разрушающей перекисную группировку без образования свободнорадикальных продуктов и, тем самым, исключающей возможность окислительного повреждения клеточных компонентов при распаде перекиси водорода, уменьшается в 1,5 раза [6]. Активность глутатионредуктазы — фермента, регулирующего уровень антиоксидантов, — снижена в 1,7 раза.

Во-вторых, усилению процессов ПОЛ способствует двукратное снижение АОАЛ, отражающей запасы антиоксидантов в миокарде, которые, взаимодействуя с образовавшимися радикалами, замедляют или обрывают цепной свободнорадикальный процесс [4].

В-третьих, накопление в миокарде продуктов ПОЛ в известной степени обусловлено изменением структурного фактора или так называемого «структурного» антиоксиданта [14], характеризующегося строго определенным размещением в мембране составляющих ее элементов, предохраняющим липидный компонент мембраны от радикальной атаки [8]. Этому также способствует развившаяся при гипоксии деэнергизация митохондрий, сопровождающаяся выбросом в цитоплазму Ca^{2+} , активацией этими ионами фосфолипазы A_2 , разрушающей фосфолипидную основу мембран кардиомиоцитов [19]. Это закономерно сопровождается, как нами было установлено ранее, снижением содержания в миокарде как общего содержания фосфолипидов, так и их фракций: кардиолипина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и фосфатидилхолина и увеличением содержания лизофосфатидилхолина [6]. Лизофосфатидилхолин начинает повреждать кардиомиоциты за счет увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), особенно арахидоновой [20].

В-четвертых, активации процессов ПОЛ в сердечной мышце способствует возросший на уровень НЭЖК [6] за счет, по-видимому, ингибирования в условиях гипоксии β -окисления жирных кислот и высвобождения их при разрушении фосфолипидов биомембран. Полиненасыщенные жирные кислоты оказывают существенное влияние на саркоплазматический ретикулум: они снижают темп захвата саркоплазматическим ретикулумом Ca^{2+} и ингибируют механизм его высвобождения, что снижает частоту волн выделения Ca^{2+} [21].

В первые минуты после оживления вследствие восстановления коронарного кровотока в сер-

дечной мышце несколько уменьшается (на 17%) содержание ГП, что, очевидно, связано с вымыванием их в сосудистое русло. Продолжают усиленно расходоваться антиоксиданты — АОАЛ снижается еще на 11,7%. Заблокированные во время клинической смерти антиоксидантные ферменты несколько повышают свою активность.

Через 15 мин после реанимации отмечается дальнейшее увеличение содержания ГП и ОШ. Реоксигенация после глубокой гипоксии, вызванной острым обескровливанием организма, повышает количество кислорода, растворенного в липидном матриксе митохондрий миокарда и, тем самым, увеличивает вероятность реакции молекулярного кислорода с восстановленными переносчиками дыхательной цепи [5]. В итоге, отмечается еще большее усиление образования свободных радикалов с дальнейшим вовлечением фосфолипидов мембран в цепные свободнорадикальные реакции на фоне пониженной активности антиоксидантных ферментов и уменьшенных запасов биоантиоксидантов [3, 4].

По времени это совпадает с началом снижения сократительной функции миокарда и формированием синдрома низкого сердечного выброса [6] и может быть связано с повреждением ферментных систем транспорта Ca^{2+} и митохондрий продуктами ПОЛ. Ферментные системы транспорта Ca^{2+} в мембранных структурах сердца обладают исключительно высокой чувствительностью к продуктам ПОЛ: незначительное накопление продуктов ПОЛ в саркоплазматическом ретикулуме и сарколемме кардиомиоцита приводит к выраженному ингибированию Ca^{2+} -транспортирующей способности, обусловленному разобщением гидролиза АТФ с транспортом Ca^{2+} [22]. В покоящихся кардиомиоцитах концентрация Ca^{2+} в субсарколеммальных и центральных митохондриях в расчете на сухую массу составляет 535 и 513 мкмоль/кг, соответственно. После сокращения покоившихся клеток концентрация Ca^{2+} в субсарколеммальных митохондриях увеличивается до 1300 мкмоль/кг, а в центральных митохондриях уменьшается до 227 мкмоль/кг [23].

В условиях патологии эти константы существенно изменяются, происходит аккумуляция Ca^{2+} в митохондриях, что оказывает существенное влияние на пространственно-временную динамику сигнальной Ca^{2+} -системы в клетке. Дисфункция митохондрий приводит к необратимым процессам некроза и апоптоза в кардиомиоците [24]. Продолжают разрушаться фосфолипиды: содержание фосфатидилхолина уменьшается на 12,3%, фосфатидилсерина на 20,0% и кардиолипина на 12,3%, а содержание лизофосфатидилхолина возрастает на 48,4% [6], что увеличивает проницаемость мембран кардиомиоцитов [25], снижает скорость транспорта в митохондрии пирувата и его окисление [26].

С 30-й мин по интенсивности протекания процессов ПОЛ в сердце отчетливо выявляются 2 подгруппы: примерно в 2/3 случаев отмечается умеренная активация процессов ПОЛ и умеренное накопление продуктов липопероксидации, а в 1/3 случаев наблюдается выраженная активация процессов ПОЛ и значительное накопление в миокарде ГП и ОШ.

Для постреанимационного периода характерно чередование периодов значительного усиления (90 мин, 3–6 ч, 1–3 и 14-е сут) и снижения (7, 21, 30-е сут) интенсивности процессов липопероксидации и соответствующих изменений в содержании продуктов ПОЛ, общего содержания фосфолипидов и их фракций.

АОАЛ, косвенно отражающая содержание биоантиоксидантов в сердечной мышце [4], достигает минимальных значений в обеих подгруппах животных в первые 90 мин после оживления. Позднее на фоне повышения активности антиоксидантных ферментов, особенно у животных с благоприятным течением постреанимационного периода, АОАЛ постепенно увеличивается и через 2–3 недели свидетельствует об относительной насыщенности миокарда антиоксидантами: соответственно, 110 и 131% от контрольного уровня АОАЛ. Активность антиоксидантных ферментов

миокарда также длительное время остается сниженной, особенно при неблагоприятном течении постреанимационного периода.

Чрезмерная и длительная активация процессов ПОЛ становится одной из причин констрикции мелких коронарных сосудов и микротромбоза, выявленных нами в первые часы после оживления [27]. Микротромбозы возникают вследствие повреждения перекисными соединениями липидов эндотелия, агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов к поврежденному эндотелию коронарных сосудов [28], что, в конечном итоге, приводит к нарушению коронарной микроциркуляции и формированию феномена «no-reflow».

Нормализация процессов ПОЛ не наступает даже через месяц после оживления, хотя через 3 недели достоверной разницы между одноименными показателями в подгруппах нет. Достаточно высокая интенсивность процессов ПОЛ на протяжении второй-третьей недели сопряжена, по-видимому, с интенсивно протекающими репаративными процессами в миокарде [4]. В этой связи представляется патогенетически обоснованным включение в комплексную терапию больных, перенесших терминальное состояние, препаратов, обладающих антиоксидантной активностью и ограничивающих интенсивность свободнорадикальных процессов.

Литература

1. Yamamoto M. R. Tanpakashitsu kakusa koko. Protein, Nucl. Acid and Enzyme 1999; 44 (8): 1253–1258.
2. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский образовательный журн. 2000; 6 (12): 12–19.
3. Traber M. G. Cellular and molecular mechanisms of oxidants and antioxidants. Miner. and Electrolyte Metab. 1997; 23 (3–6): 135–139.
4. Ланкин В. З., Тихадзе А. К., Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 40 (7): 48–61.
5. Khajuria A. Lipid peroxidation. Enerymans Sci. 1997; 32 (3): 109–113.
6. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Бюл. СО РАМН 2001; (1): 73–81.
7. Владимиров Ю. А. Кальциевые насосы живой клетки. Соросовский образовательный журн. 1998; 4 (3): 20–27.
8. Morris T. E., Sulakhe P. Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -pump dysfunction in rat cardiomyocytes briefly exposed to hydroxyl radicals. Free Radic. Biol. and Med. 1977; 22 (1–2): 37–47.
9. Skepper J. N., Pierson R. N., Young V. K. et al. Cytochemical demonstration of sites of hydrogen peroxide generation and increased vascular permeability in isolated pig hearts after ischemia and reperfusion. Microsc. Res. and Techn. 1998; 42 (5): 369–385.
10. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в живых системах. В кн.: Итоги науки и техники. Биофизика. М.: 1992. 3–250.
11. Владимиров Ю. А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки. Соросовский образовательный журн. 2000; 6 (9): 2–9.
12. Долгих В. Т. Использование индлера для уменьшения постреанимационных повреждений сердца. Бюл. СО РАМН 2005; 118 (4): 107–111.
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
14. Козлов Ю. П. Свободнорадикальное окисление липидов в биомембранах в норме и патологии. В кн.: Биоантиоксиданты. М.: Наука; 1975. 5–14.
15. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука; 1972.
16. Borovsky V., Herman M., Dunphy G. et al. CO₂ asphyxia increases plasmanorepinephrine in rats sympatic nerves. Amer. J. Physiol. 1998; 274 (1): R19–R22.
17. Rooijakkers G. M., Stroes E. S. G., van Fassen E. E. et al. Acute endothelial dysfunction dy increased oxygen radical formation due to intravenous iron suppletion. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30 (Suppl. 1): 23.
18. Ambrosio G., Tritto I., Golino P. Reactive oxygen metabolites and arterial thrombosis. Cardio. Rev. 1997; 34 (3): 445–452.
19. Ilion J. -P., Thollon C., Villeneuve N., Vilaine J. -P. Desordres cardiaques induits par la carence en oxygene et par le stress oxydant. Analogies et differences. C. R. Seances Soc. Biol. 1998; 192 (3): 569.
20. Chen M., Xiao Ch. Y., Hashizume H., Abiko Y. Phospholipase A₂ is not responsible for lysophosphatidylcholine-induced damage in cardiomyocytes. Amer. J. Physiol. 1998; 275 (5): H1782–H1787.
21. Negretti N., Perez M. R., Walker D., O'Neill S. C. Inhibition of sarcoplasmic reticulum function by poly-unsaturated fatty acids in intact, isolated myocytes from rat ventricular muscle. J. Physiol. 2000; 523 (2): 367–375.
22. Lee A. G., East J. M. The effects of phospholipid structure on function of a calcium pump. Biochem. Trans. 1998; 26 (3): 359–364.
23. Gallitelli M. F., Rudolf F., Isenberg G. et al. Sodium and calcium concentration in subsarcolemmal and central mitochondria of stimulated ventricular myocytes. J. Physiol. Proc. 1999; 521 (6): 5–7.
24. Duchon M. R. Contributions of mitochondria to animal physiology: From homeostatic sensor to calcium signalling and cell death. J. Physiol. Proc. 1999; 516 (1): 1–17.
25. Colles S. M., Chisolm G. M. Lysophosphatidylcholine-induced cellular injury in cultured fibroblasts involves oxidative events. J. Lipid Res. 2000; 41 (8): 1188–1198.
26. Paradies G., Petroul G., Gadaleta M. et al. The effect of aging acetyl-L-carnitine on the pyruvate transport and oxidation in rat heart mitochondria. FEBS Lett. 1999; 454 (3): 207–209.
27. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск; 2002.
28. Долгих В. Т., Разонов Ф. И., Шкунова Л. Г. Нарушение коагуляционных свойств крови в раннем постреанимационном периоде и их профилактика. Анестезиология и реаниматология 2004; (6): 35–40.

Поступила 19.04.06