

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (экспериментальное исследование)

Ю. П. Орлов, А. В. Иванов, В. Т. Долгих, В. Н. Лукач, М. В. Чеснокова,
Т. В. Притыкина, Ю. А. Петрова, В. С. Вербицкая, С. А. Синеоков

Омская государственная медицинская академия,
кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, кафедра анестезиологии и реаниматологии,
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

Impaired Iron Metabolism in the Pathogenesis of Critical Conditions (an Experimental Study)

Yu. P. Orlov, A. V. Ivanov, V. T. Dolgikh, V. N. Lukach, M. V. Chesnokova,
T. V. Pritykina, Yu. A. Petrova, V. S. Verbitskaya, S. A. Sineokov

Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
Omsk State Medical Academy
City Emergency Care Hospital One, Omsk

Цель исследования — изучить патогенетическую значимость нарушенного обмена железа в расстройствах микроциркуляции и развитии эндотоксемии при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом и костной травмой. **Материал и методы.** В первой серии опытов у 40 крыс-самцов линии «Вистар» моделировался абдоминальный сепсис, а во второй серии у 40 крыс вызывали перелом бедер задних конечностей. В каждой серии экспериментов за 2 часа до моделирования критического состояния 10 животным с профилактической целью вводили дефероксамин в дозе 80 мг/кг. Исследовали вязкость крови и содержание трансферрина, ферритина, сывороточного железа, олигопептидов, а также веществ низкой и средней молекулярной массы. **Результаты.** Выявлено, что при тяжелой костной травме и абдоминальном сепсисе уменьшается концентрация трансферрина в сыворотке крови более чем на 50%, регистрируются нарушения реологических свойств крови, увеличивается содержание ВНСММ и олигопептидов. Предварительное введение дефероксамина приводило к восстановлению концентрации трансферрина, нормализации реологии крови, что связано с уменьшением концентрации в сыворотке крови Fe^{2+} . **Заключение.** Таким образом, с помощью предварительного введения дефероксамина уменьшаются нарушения реологических свойств крови и интенсивность эндотоксемии при различных критических состояниях. **Ключевые слова:** критические состояния, обмен железа, трансферрин, расстройства микроциркуляции, эндотоксемия, дефероксамин.

Objective: to study the pathogenetic value of iron metabolic disturbances in microcirculatory disorders and in the development of endotoxemia in the critical conditions caused by abdominal sepsis and bone injury. **Material and methods:** Abdominal sepsis was simulated in the first series of experiments on 40 male Wistar rats; hip fracture of both hind limbs was done in 40 rats in the second series. In each series of experiments, deferoxamine was injected at a dose of 80 mg/kg in 10 animals for preventive purposes 2 hours before simulating the critical condition. The viscosity of blood and the levels of serum transferrin, ferritin, iron, oligopeptides, and low and medium molecular weight substances (LMMWS) were studied. **Results.** In severe bone injury and abdominal sepsis, there was a reduction in serum transferrin by more than 50%, impaired blood rheology, and increases in LMMWS and oligopeptides. Pre-administration of deferoxamine led to the normalization of transferrin concentrations and blood rheology, which was associated with lower serum Fe^{2+} concentrations. **Conclusion.** Thus, pre-administration of deferoxamine reduces impaired blood rheology and the intensity of endotoxemia in different critical conditions. **Key words:** critical conditions, iron metabolism, transferrin, microcirculatory disorders, endotoxemia, deferoxamine.

Расстройства микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция являются важнейшими патогенетическими факторами развития критического состояния, что обуславливает нестабильность центральной гемодинамики [1, 2]. Быстротечность повреждения эндотелия капилляров в условиях централизации кровообращения и вазоконстрикции объясняет быстроту развития синдрома «капиллярной утечки», что потенцирует прогрессирование гемодинамических расстройств [3]. По-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):
Орлов Юрий Петрович
E-mail: orlov-up@mail.ru

вреждение эндотелия при критических состояниях во многом связано с активацией процессов свободно-радикального окисления (СРО) [4]. Именно свободные радикалы кислорода являются пусковым фактором синтеза ряда биохимических субстанций, приводящих к нарушению трофики и архитектоники эндотелиальных клеток [4]. В ряде работ подчеркивается связь повреждения эндотелия с нарушением реологических свойств крови [5] и повреждающим действием избытка в сыворотке крови Fe^{2+} [6]. В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение патогенетической значимости нарушенного обмена железа в расстройствах микроциркуляции и развитии эндотоксемии при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом и тяжелой травмой (переломы бедер).

Материал и методы

Эксперименты проведены с учетом положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В эксперимент брали крыс-самцов линии «Вистар» в возрасте 5–6 месяцев через 10–12 часов после еды при свободном доступе к воде. Рассчитывали объем выборки животных, минимально достаточный для обеспечения достоверности выводов исследования, по формуле Lopez-Jimenez F. et al. [7].

В первой серии опытов для формирования вторичного иммунодефицита 40 крысам массой 222 ± 14 г вводили преднизолон в дозе 25 мг/кг в течение 16 суток. После иммуносупрессии крыс инфицировали живой культурой *Pseudomonas aeruginosa* путем внутрибрюшинного введения 2,5 мл взвеси в дозе 3×10^9 по оптическому стандарту мутности МакФарланда. Спустя 3 часа от момента введения живой культуры крыс выводили из эксперимента путем наркотизации этиловым эфиром (ОАО «Синтез» Курган, Россия). У всех крыс моделировали синегнойный перитонит. Доказательством массивной бактериальной контаминации брюшной полости и внутренних органов явилось высевание из содержимого брюшной полости и гомогенатов печени и почек *P.aeruginosa* в 3×10^7 КОЕ.

В первой группе опытов ($n=10$) с целью связывания Fe^{2+} за 2 часа до введения живой культуры *P.aeruginosa* вводили дефероксамин из расчета 80 мг/кг в 5 мл физиологического раствора, а во второй группе ($n=10$) — плацебо (5 мл физиологического раствора). Животным третьей группы ($n=10$) вводили только культуру синегнойной палочки в дозе 3×10^9 по оптическому стандарту мутности МакФарланда. Контрольную группу составили 10 интактных иммунизированных животных.

Во второй серии опытов использовано 40 крыс-самцов массой 208 ± 20 г. Животных наркотизировали эфиром до достижения хирургической стадии обезболивания и произвели перелом двух бедренных костей. В результате нанесенной травмы отмечено формирование большой межмышечной гематомы и нарушение целостности диафиза бедренной кости. Аналогичная травма у человека сопровождается кровопотерей порядка 1500–2000 мл и развитием травматического шока [8]. В I группе 10 животным нанесение травмы было произведено без использования дефероксамина. Во II группе (10 животных) предварительно за 2 часа до нанесения травмы в брюшную полость вводился дефероксамин в дозе 80 мг/кг в 5 мл физиологического раствора. В III группе (10 животных) травма была нанесена с предварительным (за 2 часа до травмы) забрюшинным введением плацебо (5 мл физиологический раствор). 10 животных составили IV группу контроля.

У всех животных исследовали концентрацию сывороточного железа с помощью набора реактивов компании «ДИА-СИС» (Германия) на биохимическом анализаторе «Марс», трансферрина — иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Kopelab-20», используя реактивы фирмы «SENTINEL» (Италия), ферритина с помощью иммуноферментного теста UBI MAGIWEL Ferritin (Франция). Через 3 часа после моделирования критического состояния животным проводили срединную лапаротомию и осматривали брюшную полость и внутренние органы на предмет возможных визуальных изменений. После этого катетеризировали воротную вену и производили забор крови для определения концентрации ВНСММ и олигопептидов. Содержание ВНСММ исследовалось отдельно в плазме и на эритроцитах крови воротной вены по методике М. Я. Малаховой [9]. Содержание олигопептидов в плазме крови животных определяли по методике О. N. Lowry [10]. Вязкость крови определяли на программируемом вискозиметре Brookfield DV-III-Pro при разных скоростях сдвига.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев (Манна-Уитни), пакета прикладных программ Biostat и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты, отражающие обмен железа при моделировании различных критических состояний. Единственным отличием в сравниваемых группах была существенная разница в концентрации сывороточного железа, которая у животных с травмой была значительно ниже за счет гематом в области перелома, чем у животных, где моделировали сепсис.

Таблица 1

Содержание сывороточного железа и трансферрина в сыворотке крови крыс при различных критических состояниях ($M \pm m$)

Критическое состояние	Группы	Сывороточное железо, мкмоль/л	Трансферрин, мг/дл	Ферритин, мкг/л
Травма	I	14,3±2,21 [#]	0,74±0,13 [#]	2,9±0,14 [#]
	II	15,8±1,92 [#]	1,68±0,22 ^{*#}	0,86±0,09 ^{*#}
	III	12,4±1,72 [#]	0,77±0,11 [#]	2,7±0,16 [#]
	IV	49,3±3,63	1,71±0,11	0,66±0,08
Сепсис	I	121,8±11,5 [#]	0,88±0,11 [#]	3,1±0,17 [#]
	II	64,6±4,1 ^{*#}	1,58±0,66 ^{*#}	0,94±0,11 ^{*#}
	III	115,2±9,7 [#]	0,92±0,17 [#]	2,8±0,13 [#]
	IV	55,2±2,7	1,66±0,08	0,78±0,07

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$ в сравнении с данными группы I и III; # — $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Таблица 2

Изменение концентрации ВНСММ и олигопептидов в воротной вене экспериментальных животных при моделировании абдоминального сепсиса ($M \pm m$)

Критическое состояние	Группы	ВНСММ, усл. ед	Олигопептиды, мг/мл
Травма	I	8,29±1,02#	0,601±0,091#
	II	2,33±0,12*#	0,167±0,032*#
	III	7,55±0,87#	0,691±0,054#
	IV	0,76±0,09	0,044±0,008
Сепсис	I	7,68±0,98#	0,755±0,087#
	II	2,08±0,17*#	0,215±0,022*#
	III	5,33±0,26#	0,623±0,064#
	IV	0,88±0,09	0,035±0,007

Однако при этом у животных первых групп, у которых моделировалась травма либо абдоминальный сепсис, выявлялось снижение концентрации трансферрина более чем на 50% по сравнению с контролем. Аналогичная ситуация со снижением концентрации трансферрина прослеживалась и в группах животных, которым перед моделированием критического состояния (травма, либо абдоминальный сепсис) вводилось плацебо. Концентрация ферритина, являющегося основным депо микроэлемента в организме млекопитающих, изменялась одинаково при различных критических состояниях. И при травме, и при абдоминальном сепсисе регистрировалось достоверное по сравнению с контролем увеличение концентрации ферритина, в первом случае на 77%, во втором — на 75%. Аналогичное увеличение ферритина отмечалось и в группах животных, получавших плацебо. Так, при моделировании травмы рост ферритина (по сравнению с контролем) составил 75%, а в случае абдоминального сепсиса — 72%.

Напротив, в группах животных, где перед моделированием критического состояния вводился дефероксамин в дозе 80 мг/кг, концентрация трансферрина достоверно не отличалась от контроля. Уровень ферритина был в 2 раза ниже, чем в группах I и III, но превышал контрольные значения на 17–22%. Необходимо отметить, что положительный эффект от профилактического введения дефероксамина был достигнут в эксперименте при развитии массивных кровотечений [6], аналогичных тем, что имеют место при травмах бедра и костей таза.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что концентрация сывороточного железа никак не связана с концентрациями трансферрина и ферритина, осуществляющих связывание и утилизацию железа [11]. Это подтверждается одинаковым снижением концентраций трансферрина при различных критических состояниях, связанных в первом случае с массивной кровопотерей, а во втором — с развитием абдоминального сепсиса. Логично предположить, что в обеих ситуациях имеет место трансферриновая недостаточность, которая может быть обусловлена либо недостаточной белковообразующей функцией печени [12], перенесшей гипоперфузию/реперфузию, либо с повышенной тратой трансферрина на связывание свободного железа [11]. Вероятность второго варианта развития трансферриновой недостаточности у экспериментальных животных подтверждается тем, что при различных моделях

критических состояний предварительное введение дефероксамина способствовало достоверному увеличению концентрации трансферрина практически до нормы, чего не было отмечено в группах животных, получавших плацебо.

Увеличение при различных критических состояниях концентрации ферритина в 4 раза против контроля, безусловно, является следствием гипоксии и ацидоза на фоне гипоперфузии кишечника, когда ферритин меняет валентность ($Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$) и может связывать свободное железо вместо трансферрина. Вполне возможно, что выход ферритина в системный кровоток является защитным механизмом, так как ферритин — это универсальная форма депонирования железа (1 молекула ферритина способна удерживать 4500 атомов железа), а концентрация ферритина 1 нг/мл (мкг/л) эквивалентна 8 мг (143 мкмоль) железа в организме. Нетрудно подсчитать избыток свободного железа в системном кровотоке у животных при моделировании костной травмы, несмотря на низкую концентрацию сывороточного железа. Однако увеличение концентрации ферритина, как и любой защитный механизм в организме, приводит к декомпенсации, так как с увеличением количества ферритина увеличивается его вазодилатирующий эффект [13]. Увеличение концентрации белка, депонирующего железо, направлено и на защиту от бактериального фактора, чем нивелируется уровень эндотоксемии (табл. 2).

Как следует из табл. 2, изменения параметров эндотоксемии так или иначе связано с обменом железа. У животных, которым при различных моделях критического состояния предварительно вводили дефероксамин в дозе 80 мг/кг, концентрация ВНСММ и олигопептидов превышала контрольные значения в 3,0 и в 3,7 раза, соответственно (при травме) и в 2,3 и в 6,0 раз (при абдоминальном сепсисе), что можно интерпретировать как системный воспалительный ответ. В группах животных, где профилактика не проводилась, а также вводилось плацебо, рост исследуемых показателей увеличился в 10 и в 13 раз (три травмы) и в 8 и в 21 раз (при абдоминальном сепсисе), что можно интерпретировать как прогрессирование системного воспалительного ответа. Таким образом, присутствие избытка железа в тканях и в сосудистом русле потенцируют развитие эндотоксемии по причине прямой зависимости бактериальной микрофлоры от железа [14].

Вязкость крови (пуаз) при различных скоростях сдвига при моделировании критических состояний ($M \pm m$)

Скорость сдвига	Значения показателей в группах животных			
	I	II	III	IV
	Механическая травма			
150 с ⁻¹	1,47±0,07#	1,81±0,09**	1,42±0,07#	1,63±0,07
100 с ⁻¹	1,46±0,19#	2,41±0,24**	1,52±0,19#	2,45±0,08
50 с ⁻¹	3,04±0,11#	4,33±0,41**	2,93±0,11#	4,36±0,19
20 с ⁻¹	3,31±0,12#	2,42±0,18**	3,32±0,12#	2,48±0,09
	Сепсис			
150 с ⁻¹	1,33±0,09#	1,65±0,09**	1,27±0,09#	1,61±0,08
100 с ⁻¹	1,44±0,12#	2,51±0,13**	1,36±0,14#	2,52±0,06
50 с ⁻¹	3,08±0,11#	4,61±0,21**	1,36±0,14#	4,42±0,08
20 с ⁻¹	3,24±0,09#	2,48±0,15**	3,33±0,13#	2,51±0,07

При исследовании параметров вязкости крови при различных критических состояниях нами получены интересные данные. Как известно, любое критическое состояние сопровождается централизацией кровообращения и нарушением реологических свойств крови за счет относительной и/или абсолютной гиповолемии [15]. В проведенных экспериментах воспроизведены два указанных варианта. Из данных, представленных в табл. 3, видно, что у животных I групп, независимо от этиологии критического состояния, отмечалось снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига (отражает кровоток в крупных сосудах), что свидетельствует о компенсаторной гемодилюции [16].

Так, при скоростях сдвига 150 с⁻¹, 100 с⁻¹ и 50 с⁻¹ параметры вязкости уменьшались по сравнению с контролем на 12, 40 и 30%. При низкой скорости сдвига (20 с⁻¹) — они, напротив, возрастали по сравнению с контролем на 25%. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях микроциркуляции за счет гемоконцентрации и, возможно, повреждения эндотелия капилляров [17].

В данном контексте необходимо отметить следующее. В исследованиях [3, 4], направленных на раскрытие механизмов повреждения и профилактики микроциркуляторных нарушений при критических состояниях, авторы обходят стороной вполне логичную ситуацию — начало микроциркуляторных нарушений и синтез эндотелием многочисленных «повреждающих» факторов происходят с учетом причинно-следственной связи, т.е. в ответ на какое-то «первичное» раздражение эндотелия. На наш взгляд, все начинается с реализации защитного фактора — централизации кровообращения в ответ на различные чрезмерные стрессовые факторы (травма, кровопотеря, сепсис и т. д.), как следствие выхода в кровоток эндогенных катехоламинов в ответ на сигнал от баро- и хеморецепторов. Спазм артериол и прекапилляров способствуют не только временному увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК) и поддержанию кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, сердце), но и гипоперфузии в других органах и тканях и, следовательно, приводят к локальной гипоксии и локальному ацидозу [18]. Все вместе взятое создает агрессивную среду (в первую очередь — ацидоз) для эритроцитов [19], которая способствует повреждению их мембраны [20], проникновению воды и

натрия в клетку, увеличению размера эритроцита [15, 19, 20], внутрисосудистому гемолизу и дальнейшему метаболизму гемоглобина до свободного железа (Fe²⁺) [11, 20]. Механическое раздражение эндотелия увеличенными эритроцитами и продуктами его гемолиза [20] приводит к синтезу супероксидного радикала, который в присутствии Fe²⁺ «включает» реакцию Хабера-Вайса с продукцией более токсичного гидроксильного радикала, дающего начало разветвлению цепи СРО и перекисному окислению липидов (ПОЛ) [21]. Подтверждение нашей гипотезы реализовалось следующим образом.

У животных II групп (травма и абдоминальный сепсис) при различных критических состояниях после предварительного введения дефероксамина в одинаковых дозах (80 мг/кг) регистрировались параметры вязкости крови, практически соответствующие данным контроля при различных скоростях сдвига, что свидетельствует об отсутствии реологических расстройств. Данное обстоятельство позволяет предположить о патогенетической значимости свободного железа в механизмах нарушения микроциркуляции при критических состояниях различной этиологии, если учесть факт связывания дефероксамином только свободного железа [5, 6, 12, 13]. Напротив, у животных, получавших с профилактической целью плацебо, показатели вязкости крови практически не отличались от данных, полученных у животных I групп, но при этом достоверно ($p < 0,05$) отличались от данных групп контроля при разных критических состояниях.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтверждают участие нарушенного обмена железа в патогенезе расстройств микроциркуляции при различных критических состояниях, таких как тяжелая костная травма, сопровождающаяся массивным кровотечением, абдоминальный сепсис, с характерной для него гиповолемией. В обоих случаях механизм нарушений в микроциркуляторном русле сопровождается развитием декомпенсированной гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, которые способствуют накоплению Fe²⁺ с последующей инициацией СРО и манифестацией ПОЛ, что было нами выявлено ранее [22, 23].

Кроме того, при различных критических состояниях механизм активации эндотоксемии связан с обменом железа, что подтверждает зависимость бактериальной флоры от наличия той или иной концентрации железа, что дает определенные перспективы лечения септических состояний в период возрастания устойчивости патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция отнесется к свободно-радикальной патологии, а акти-

ватором СРО являются ионы свободного железа, использование дефероксамина, как хелатора железа, является патогенетически обоснованным при различных критических состояниях. Полученные в ходе экспериментов данные открывают широкие перспективы для профилактики реперфузионного синдрома и эндотоксемии, что на сегодняшний день является одной из основных задач медицины критических состояний.

Литература

1. Мороз В. В., Остапенко Д. А., Мещеряков Г. Н., Радаев С. М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. Анестезиология и реаниматология 2002; 6: 4–9.
2. Макаров И. О., Шеманаева Т. В., Гасанова С. Р. Значение эндотелия в развитии гестоза. Росс. вестн. акушера-гинеколога 2010; 10 (2): 16–18.
3. Галкин А. А., Демидова В. С. Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием. Успехи современ. биологии 2011; 131 (1): 62–78.
4. Желобов В. Г., Тувев А. В., Некрутенко Л. А., Азафонов А. В. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях. Росс. кардиологич. журнал 2005; 5 (55): 40–44.
5. Лубянова И. П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы). Журн. АМН Украины. 1998; 4 (3): 514–529.
6. Rana M. W., Shapiro M. J., Ali M. A. et al. Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model. Shock 2002; 17 (4): 339–342.
7. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G. A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos. Rev. Invest. Clin. 1998; 50 (5): 435–440.
8. Межидов С. Х., Тома А. И. Метаболизм железа при травматической болезни. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова 2007; 2: 88–91.
9. Малахова М. Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Эфферентная терапия 1995; 1 (1): 61–64.
10. Lowry O. N., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin reagent. J. Biol. Chem. 1951; 193 (1): 265–275.
11. Beaumont C., Vulont S. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Eur. Sci. Hematol. 2006; 33: 393–405.
12. Polat C., Tokyol C., Kahraman A. et al. The effect of desferrioxamine and guercetin on hepatic ischemia-reperfusion induced renal disturbance. Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids 2006; 74 (6): 379–383.
13. Brittenham G. M. Iron chelators and iron toxicity. Alcohol 2003; 30 (2): 151–158.
14. Andrews S. C., Robinson A. K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. FEMS Microbiol. Rev. 2003; 27 (2–3): 215–237.
15. Мороз В. В., Черныш А. М., Козлова Е. К. и соавт. Нарушение наноструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. Общая реаниматология 2011; VII (2): 5–9.
16. Daly J. J., Haesler M. N., Hogan C. J., Wood E. D. Massive intravascular haemolysis with T-activation and disseminated intravascular coagulation due to clostridial sepsis. Br. J. Haematol. 2006; 134 (6): 553.
17. Jacobs J. R., Kennedy T. P., Kline J. A. Use of zinc treatment in two models of septic shock. Acad. Emerg. Med. 2006; 7 (5): 556–562.
18. Cadenas E., Davies K. J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. Free Radic. Biol. Med. 2000; 29 (3–4): 222–230.
19. Борисов Ю. А., Спиридонов В. Н., Суглобова Е. Д. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы). Клини. лаб. диагностика 2007; 12: 36–40.
20. Huang F. P., Xi G., Keep R. F. et al. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. J. Neurosurg. 2002; 96 (2): 287–293.
21. Иванов С. Д. Железо как канцерогенный экотоксикант. Токсикологический вестник 2011; 2: 34–41.
22. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Глуценко А. В. и соавт. Роль сывороточного железа в активации процессов ПОЛ при развитии критических состояний. Общая реаниматология 2006; II (3): 18–22.
23. Орлов Ю. П., Ершов А. В. Ингибирование процессов липопероксидации с помощью десферала при экспериментальном панкреонекрозе. Общая реаниматология 2007; III (4): 106–109.

Поступила 28.06.11

CARDIAC CALENDAR 2012

30th Annual Symposium Clinical Update in Anesthesiology, Surgery and Perioperative Medicine with International Faculty and Industrial Exhibits. *San Juan, Puerto Rico.*

January 15–21, 2012. Email: helen.phillips@mountsinai.org

48th Annual Meeting Society of Thoracic Surgeons. *Fort Lauderdale, Florida.*

January 30 – February 1, 2012. www.ss.org

32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Brussels, Belgium.*

March 20–23, 2012. Email: veronique.de.ulaemick@nlb.ac.be, www.intensive.care

15th World Congress of Anesthesiologists. *Buenos Aires, Argentina.*

March 25–30, 2012. www.wca2012.com

92nd Annual Meeting Association of Thoracic Surgeons. *San Francisco, California.*

April 28 – May 2, 2012. www.aats.org

34th Annual Meeting & Workshops Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Boston, MA.*

April 28 – May 2, 2012. www.scahq.org

15th World Congress of Pain Clinicians. *Granada, Spain.*

June 27–30, 2012. Email: WSPC2012@kenes.com

13th International Meeting of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia and the New Zealand Anesthesia Annual Scientific Meeting. *Auckland, New Zealand.*

November 14–17, 2012. www.iccva2012.com

5th International Congress: Aortic Surgery and Anesthesia «How to do it». *Milano, Italy.*

December 2012 (DTBA). www.aorticsurgery.it