

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

А. Ю. Яковлев, О. С. Гордеева, А. Н. Денисенко, А. Ю. Воронцов

ГУЗ Нижегородский областной онкологический диспансер

Perioperative Correction of Metabolism in Patients with Lung Cancer

A. Yu. Yakovlev, O. S. Gordeyeva, A. N. Denisenko, A. Yu. Vorontsov

Nizhni Novgorod Regional Cancer Dispensary

Цель исследования — выявить особенности периоперационных метаболических нарушений у больных раком легкого после пульмонэктомии и возможность их коррекции с помощью периоперационного сипинга питательными смесями класса «Стандарт» и послеоперационного внутривенного введения цитофлавина. **Материал и методы.** Приведены результаты исследования эффективности коррекции нарушений метаболизма у больных раком легкого с помощью периоперационного сипинга (5 дней до операции и 12 — после операции). Исследования проведены у 326 мужчин в возрасте от 36 до 68 лет. Оценивались метаболические показатели артериальной крови (глюкоза, лактат, пируват) и мочевины суточной мочи. **Результаты.** Выявлена зависимость дооперационных нарушений метаболизма от индекса массы тела. Включение в периоперационную терапию сипинга не оказывало существенного влияния на течение послеоперационных метаболических нарушений. **Ключевые слова:** рак легкого, пульмонэктомия, индекс массы тела, сипинг, цитофлавин.

Objective: to reveal the features of perioperative metabolic disturbances in patients with lung cancer after pneumonectomy and a possibility of their correction with perioperative «Standard» formula sipping and with postoperative intravenous cytoflavin. **Subjects and methods.** The paper presents the results of a prospective randomized study of the efficiency of correction of metabolic disturbances in patients with lung cancer with perioperative enteral «Standard» formula sipping (5 days before surgery and 12 days after surgery). The study was conducted in 326 men aged 36 to 68 years. Arterial blood metabolic parameters (glucose, lactate, and pyruvate) and daily urine urea were estimated. **Results.** There was an association of preoperative metabolic disturbances with body mass index (BMI). Inclusion of sipping into perioperative therapy did not exert a considerable impact on the cause of postoperative metabolic disturbances. **Key words:** lung cancer, pneumonectomy, body mass index, sipping, cytoflavin.

В современных условиях развития хирургии, анестезиологии и реаниматологии проведение объемных оперативных вмешательств на легких учащается. Исходные нарушения питания у онкопульмонологических больных неизбежно приводят к значительным метаболическим и функциональным послеоперационным изменениям с формированием синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, характеризующегося ростом энергопотребности, распада белков, активацией глюконеогенеза и липолиза, избыточным накоплением свободных жирных кислот, снижением толерантности к глюкозе [1–3].

Это является основанием для периоперационной метаболической терапии у больных раком легкого, особенно при выполнении пульмонэктомии с неизбежным развитием вентиляционно-перфузионных нарушений в единственном легком и гипоксии. Гипоксические по-

вреждения после операций зависят от многих факторов: нарушения легочной оксигенации, контрактильности миокарда, периферической микроциркуляции, синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма, печеночной дисфункции и развития патологии тканевого метаболизма [4–6], но вопрос о выборе метода коррекции нарушений метаболизма в онкохирургии остается открытым. Важная роль в решении этого вопроса придается периоперационной нутритивной поддержке, несмотря на высокую перспективность включения в интенсивную терапию антигипоксантов и антиоксидантов после удаления опухоли [7–9].

Цель исследования — выявить особенности периоперационных метаболических нарушений у больных раком легкого после пульмонэктомии и возможность их коррекции с помощью периоперационного сипинга питательными смесями класса «Стандарт» и послеоперационного внутривенного введения цитофлавина.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Яковлев Алексей Юрьевич
E-mail: aritnru@list.ru

Материал и методы

В основу положены результаты проспективного рандомизированного исследования 326-и мужчин в возрасте от 36 до 68

лет, перенесших пульмонэктомию по поводу рака легкого в период с 2004 по 2009 гг. в Нижегородском областном онкологическом диспансере. Больные были разделены на 6 групп, в зависимости от исходного уровня индекса массы тела (ИМТ) и особенностей применяемой терапии. На первом этапе проводили оценку влияния до- и послеоперационного сипинга на исследуемые показатели метаболизма. Второй этап включал изучение эффективности послеоперационной антигипоксической терапии цитофлавином (3А и 3Б группы). Критерии включения и исключения из исследования: 1) сахарный диабет; 2) сердечная недостаточность III и IV по классификации NYHA; 3) невозможность радикального хирургического вмешательства, отдаленные метастазы; 4) развитие бронхиального свища и послеоперационного кровотечения, потребовавшие проведение реторакотомии; 5) развитие полиорганной недостаточности после операции.

В 1А, 2А и 3А группы вошли больные с ИМТ более 20 кг/м². 1А группу составили 103 пациента, которым проводилось до- и послеоперационное питание блюдами, приготовленными в стационаре. Больным 2А группы (69 пациентов) в течение 5-и суток до и 12-и суток после операции дополнительно к больничному питанию ежедневно, исключая день операции, предлагалось 600 мл стандартной изокалорической питательной смеси в виде сипинга между приемами пищи. Ограничение продолжительности дооперационного сипинга было обусловлено сроками нахождения больных в стационаре перед операцией. В 3А группе (59 больных) дополнительно к периоперационному сипингу в комплекс послеоперационной терапии включали введение 20 мл цитофлавина в течение 8-и суток с момента перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В 1Б, 2Б и 3Б группы включены пациенты с ИМТ менее 17 кг/м². В 1Б группе 37 больных получали госпитальную диету. Во 2Б группе (33 пациента) ежедневное питание было дополнено 600 ккал питательной смеси класса «Стандарт» в течение 5-и суток до и 12-и суток после операции. 25-и больным из 3Б группы в дополнение к периоперационному сипингу внутривенно вводилось 20 мл цитофлавина в течение 8-и суток после операции.

Проводили периоперационное исследование метаболических показателей артериальной крови (глюкоза, лактат, пируват) с расчетом индексов лактат/пируват, глюкоза/лактат и азота мочевины суточной мочи [10].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью параметрических и непараметрических методов вариационной статистики с вычислением средней ариф-

метической выборочной совокупности (M), ошибки средней арифметической (m). Значения считали достоверными при заданном критерии вероятности $p \leq 0,01$. Вычисление всех статистических параметров проводилось в среде Microsoft «Excel».

Результаты и обсуждение

Перед операцией у всех больных определялась артериальная гиперлактатемия (рис. 1), достоверно более выраженная у пациентов с тяжелой белково-энергетической недостаточностью. В первые сутки после операции отмечено нарастание лактатемии: у пациентов 1А группы — на 20,8%, 2А группы — на 15,8% и 1Б группы — на 13,3% относительно дооперационных значений. В 3А, 2Б и 3Б группах увеличение гиперлактатемии было недостоверным. Степень достоверных отличий между значениями лактатемии у больных 3А и 3Б групп увеличилась до 24%, сохраняясь на таком уровне и на 3-и сутки после пульмонэктомии.

На этапе 3-х и 7-х суток после операции определялось положительное влияние цитофлавина на артериальную лактатемию. У больных, не получавших антигипоксическую терапию, к 7-м суткам гиперлактатемия приблизилась только к уровню дооперационных значений.

До операции артериальная пируватемия не превышала верхний порог должных величин. Послеоперационный рост этого маркера метаболических нарушений отмечался на 7-е сутки у больных 3А и 3Б групп.

Исходно высокие значения индекса лактат/пируват были обусловлены, в первую очередь, гиперлактатемией (рис. 2). У пациентов с низким ИМТ значения индекса лактат/пируват превышали таковые у больных 1А, 2А и 3А групп. Напротив, отношение глюкоза/лактат было дооперационно сниженным у всех больных (рис. 3).

После операции определялась разнонаправленная динамика этих показателей: индекс лактат/пируват достоверно увеличивался, индекс глюкоза/лактат уменьшался относительно дооперационных значений. У па-

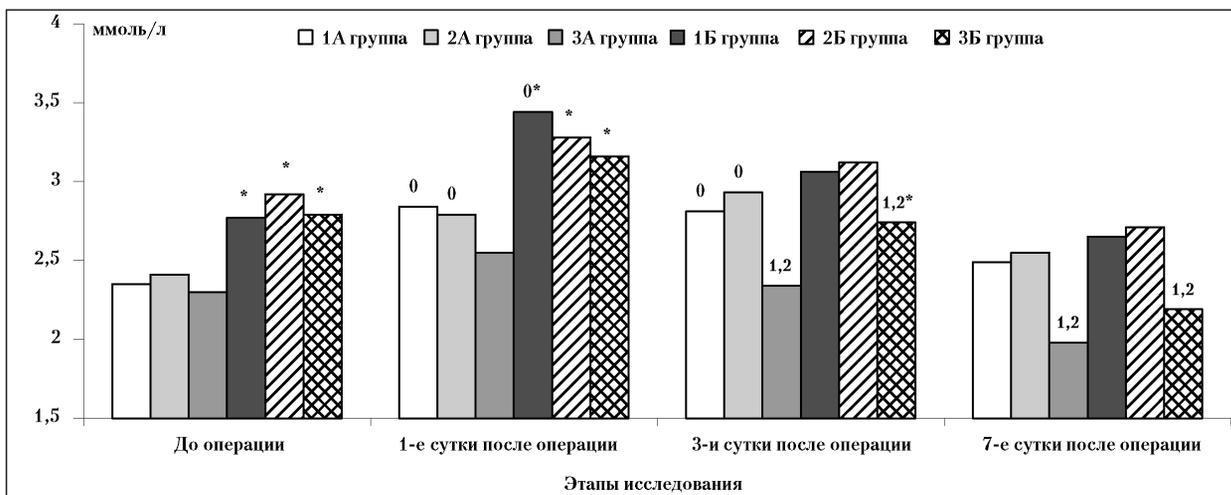


Рис. 1. Динамика артериальной лактатемии у больных исследуемых групп.

Здесь и на рис. 2, 3: 0 — достоверность относительно значений перед операцией; 1, 2 — достоверность отличий относительно значений больных 1-й и 2-й групп; * — достоверность значений больных с ИМТ более 20 кг/м² относительно пациентов с ИМТ менее 17 кг/м² на одинаковых этапах исследования.

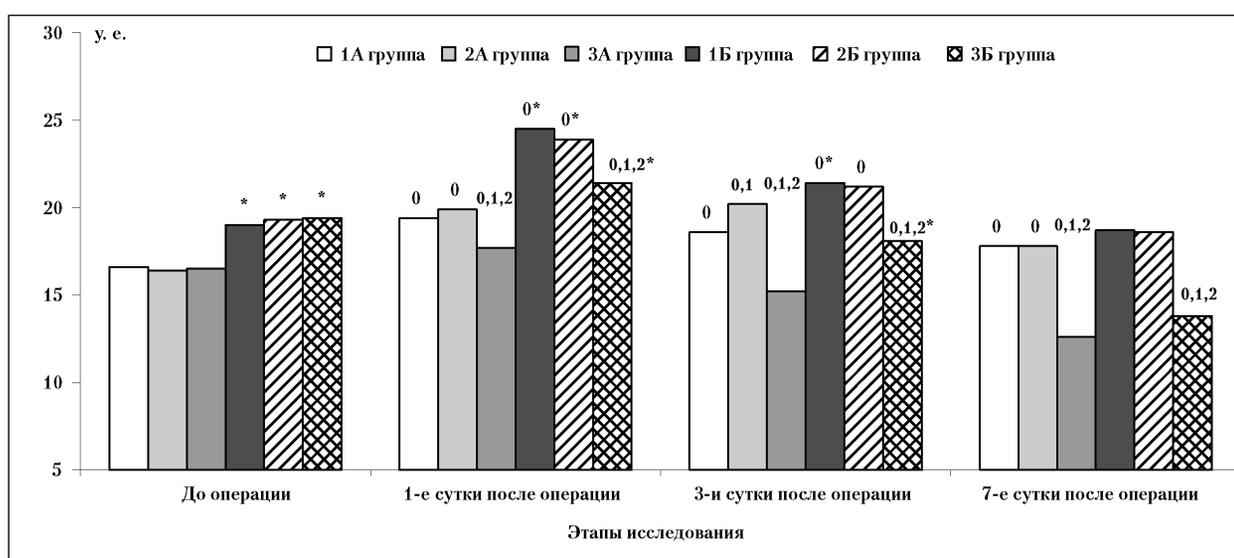


Рис. 2. Динамика индекса лактат/пируват у больных исследуемых групп.

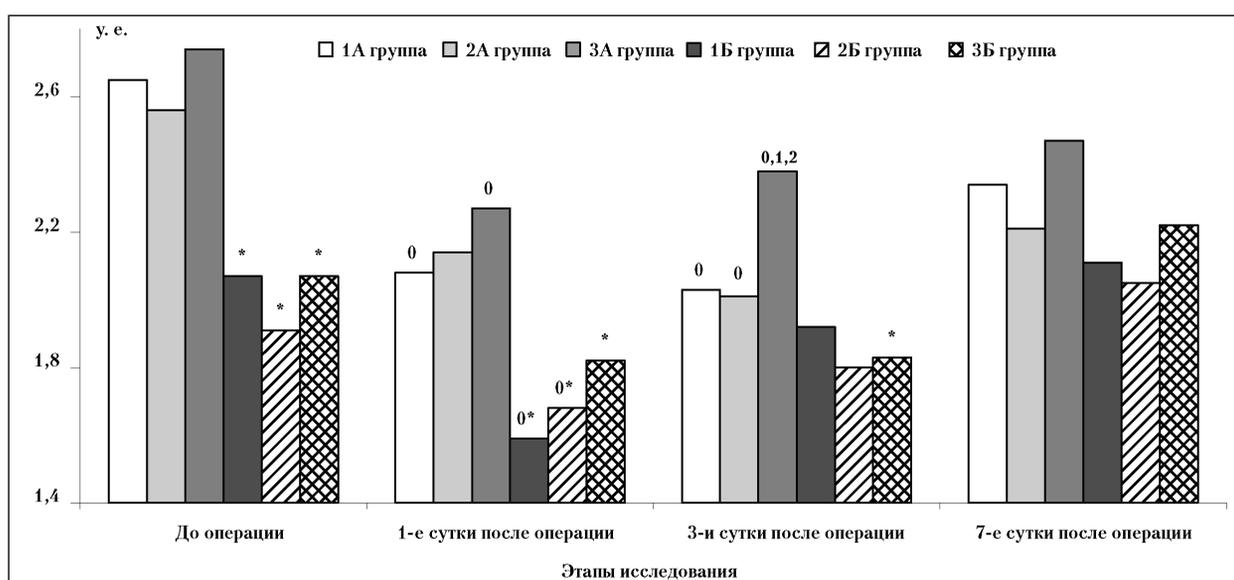


Рис. 3. Динамика индекса глюкоза/лактат у больных исследуемых групп.

циентов с ИМТ менее 17 кг/м^2 отмечена отрицательная динамика изучаемых показателей, отражающая декомпенсацию соотношения аэробных и анаэробных процессов образования энергии. Определились преимущества дополнительного назначения цитофлавина больным 3А и 3Б групп, но при этом сохранялись значительные межгрупповые отличия, обусловленные исходной раковой кахексией.

На 3-и сутки после операции регресс послеоперационных изменений изучаемых индексов определялся только у пациентов, дополнительно получавших цитофлавин, за исключением соотношения глюкоза/лактат у больных с ИМТ менее 17 кг/м^2 . Положительное влияние антигипоксической терапии на изучаемые метаболические индексы сохранялось и на 7-е сутки после пульмонэктомии.

Изучение параметров азотистого баланса у больных раком легкого затруднено объективными причинами и, в первую очередь, сложностью подсчета количества азота, потребляемого с пищей. Поэтому в качестве одного из критериев оценки эффективности разрабатываемой нутритивной и антигипоксической тактики было выбрано послеоперационное определение содержания азота мочевины суточной мочи.

В первые сутки значения изучаемого показателя у всех пациентов были умеренно повышены в пересчете на должные значения веса тела больного (табл. 1), но значительно ниже у больных с ИМТ менее 17 кг/м^2 . На 3-и сутки после операции отмечался достоверный рост выделения азота мочевины суточной мочи у всех исследуемых пациентов относительно значений 1-х суток: в 1А группе — на 35,1%, во 2А группе — на 33,3%, в

Динамика содержания азота мочевины суточной мочи, г/сут ($M \pm m$)

Группа больных	Значения показателей на этапах исследования после операции, сутки			
	1-е	3-и	7-е	14-е
1-я А	11,1±0,3	15,0±0,5 [#]	16,2±0,7 [#]	13,6±0,4 [#]
2-я А	11,4±0,4	15,2±0,6 [#]	15,9±0,8 [#]	13,7±0,3 [#]
3-я А	10,4±0,2	14,0±0,4 [#]	13,8±0,6 ^{#,##}	12,2±0,4 ^{#,##}
1-я Б	10,0±0,2 [*]	13,7±0,6 [#]	15,0±0,4 [#]	14,8±0,3 ^{**}
2-я Б	9,9±0,3 [*]	14,1±0,4 [#]	14,7±0,5 [#]	14,9±0,5 ^{**}
3-я Б	9,6±0,3 [*]	13,1±0,4 [#]	13,3±0,3 ^{#,##}	11,0±0,4 ^{#,##,*}

Примечание. # — достоверность относительно значений перед операцией; ## — достоверность отличий относительно значений больных 1-й и 2-й групп; * — достоверность значений больных с ИМТ более 20 кг/м² относительно пациентов с ИМТ менее 17 кг/м² на одинаковых этапах исследования.

3А группе — на 34,6%, в 1Б группе — на 37%, во 2Б группе — на 42% и в 3Б группе — на 36,5%. Можно отметить более выраженный рост потерь эндогенного азота относительно исходных значений у больных с тяжелой белково-энергетической недостаточностью. Тактика применяемой терапии не оказывала значимого влияния на степень раннего прогрессирования синдрома гиперкатаболизма после пульмонэктомии.

На 7-е сутки после операции определили преимущества послеоперационного назначения цитофлавина, что выражалось в стабилизации потерь азота с мочой на уровне значений 3-х суток после операции. В 1А, 2А, 1Б и 2Б группах пациентов продолжался умеренный рост потерь азота с мочевиной суточной мочи.

Через две недели после операции у всех пациентов потери азота превышали значения 1-х суток после операции: в 1А группе — на 22,5%, во 2А группе — на 20,2%, в 3А группе — на 17,3%, в 1Б группе — на 48%, во 2Б группе — на 50,5% и в 3Б группе — на 14,6%. Снижение гиперкатаболических процессов относительно предыдущего этапа исследования можно отметить только у пациентов, получавших антигипоксикант.

Гиперлактатемия является одним из ранних признаков нарушения клеточного метаболизма, а ее динамика может рассматриваться как один из важных критериев прогнозирования исхода заболевания и оценки эффективности применяемой интенсивной терапии [11–15]. Заболевания легких, в том числе и онкологические, часто сопровождаются артериальной гиперлактатемией, усугубление которой во время физической активности или другой повышенной нагрузки на систему дыхания служит дополнительным диагностическим признаком степени поражения легочной паренхимы [16–18]. Но увеличение концентрации лактата может быть связано не только с ростом его продукции в легких, но и с замедлением утилизации в процессе глюконеогенеза, в первую очередь, в печени, особенно у больных с тяжелой белково-энергетической недостаточностью [19–21]. Усугубление гиперлактатемии после пульмонэктомии во многом связано с созданием предпосылок для развития гипоксии вследствие орган-удаляющей операции и прогрессирования вентиляционно-перфузионных нарушений в единственном легком. Послеоперационному купированию анаэробной активации метаболизма необходимо особое внимание, так как после

радикального удаления опухоли полностью исчезают опасения клиницистов возможного влияния антигипоксикантов на течение опухолевого процесса. Отсутствие влияния периперационного сипинга на лактатемию и другие метаболические показатели связано, на наш взгляд, в первую очередь, с кратковременностью его дооперационного применения вследствие объективных клинических условий, а также с отсутствием в составе питательной смеси класса «Стандарт» фармаконутриентов, влияющих на гиперметаболические процессы в организме онкологического больного. Выбор цитофлавина для коррекции метаболических нарушений был обусловлен разнонаправленным воздействием его компонентов (сукцинат, рибоксин, рибофлавин, никотинамид) на процессы энергообразования в условиях гипоксии. Кроме того, препарат не требует проведения объемной инфузионной нагрузки, ограничения к которой накладывает послеоперационное изменение центральной гемодинамики и опасность развития интерстициального отека единственного легкого с усугублением гипоксии. Положительные эффекты цитофлавина на уровень лактатемии могут быть связаны с предупреждением известного послеоперационного прогрессирования нарушения функции митохондрий [22–24] со стимуляцией, в первую очередь, анаэробного гликолиза [25–27], что подчеркивает важность антигипоксической составляющей интенсивной терапии после пульмонэктомии.

Корректирующий эффект цитофлавина на пируватемию не совпадал по срокам с его влиянием на лактатемию. Поэтому можно предположить, что он обусловлен активным переводом лактата в пируват без торможения метаболизма последнего в цикле трикарбоновых кислот. Достоверное увеличение пируватемии на 7-е сутки терапии цитофлавином внесло дополнительные коррективы в компенсацию метаболических нарушений, связанных как с постепенно снижающимся опухолевым воздействием на метаболизм после радикального удаления опухоли, так и с последствиями орган-удаляющей операции [28, 29]. Рост пируватемии был менее выраженным и сопровождался прогрессивным снижением лактатемии на этапе 3–7-х суток интенсивной терапии, что можно расценить как положительный эффект антигипоксической терапии, свидетельствующий в большей степени о переориентировании метаболических процессов в сторону аэробных

процессов энергообразования и о нарастании продукции пирувата, а не о торможении его потребления.

Исходный дисбаланс энергообразования отражался в субкомпенсированных значениях индексов лактат/пируват и глюкоза/лактат, что может быть связано только с эффектами воздействия опухоли на метаболические процессы, так как до операции воздействия гипоксических факторов, влияющих на лактатемию, не было [30, 31]. Сниженные значения индекса глюкоза/лактат подтверждали преобладание анаэробных процессов энергообразования над активированным глюконеогенезом вследствие повышенных потребностей в глюкозе опухолевых клеток у онкологических больных. Послеоперационное нарастание индекса лактат/пируват и параллельное снижение индекса глюкоза/лактат свидетельствовали о снижении степени компенсации метаболических нарушений, которая у пациентов с низкими значениями ИМТ достигла стадии декомпенсации. Антигипоксическая терапия оказывала сдерживающее влияние на эти процессы, в большей степени у пациентов с ИМТ более 20 кг/м², в том числе и за счет умеренной коррекции послеоперационной гипергликемии, развитие которой у недиабетиков может быть связано с прогрессированием синдрома гиперкатаболизма при снижении кислородного бюджета тканей. С другой стороны, следует внимательнее относиться и к росту роли пируватемии в оценке происходящих при терапии цитофлавином метаболических процессов, так как известно, что при синдроме гиперкатаболизма пируват может активно образовываться из аланина и глутамина, высвобождающихся при катаболизме собственных белков организма. Но совокупная оценка пируватемии, индекса лактат/пируват и азотистого баланса позволяют объяснить нарастание пируватемии только восстановлением углеводного обмена в сторону снижения дисбаланса анаэробного и аэробного энергообмена.

Относительное снижение значений азота мочевины суточной мочи связано с низкими значениями тощей массы тела у больных с ИМТ менее 17 кг/м² вследствие дефицита соматического и висцерального белка. Учитывая тот факт, что для утилизации 1 г азота требуется до 150 ккал, можно подсчитать, что основной обмен больных раком легкого составлял более 27–28 ккал/кг/сутки. Но при этом необходимо учитывать, что не мочевинные потери азота составляют не менее 20% суточных потерь. Поэтому истинный основной обмен у больных раком легкого превышал значения 35 ккал/кг/сутки, что отражает высокую активность синдрома гипермета-

болизма. Послеоперационное нарастание активности катаболических процессов при тяжелой белковоэнергетической недостаточности было сопоставимо с данными больных 1А, 2А и 3А групп, что следует признать крайне опасным вследствие риска развития фатальной белковоэнергетической недостаточности и взаимосвязанной с ней полиорганной дисфункцией. Но именно в этих условиях при дефиците запасов эндогенного белка терапия цитофлавином показала свое сдерживающее влияние на послеоперационные гиперкатаболические процессы. Источники эндогенного азота при антигипоксической терапии могут включаться в реакции ресинтеза белковых молекул и не выводиться почками, что может способствовать сокращению сроков отрицательного азотистого баланса, опасного с точки зрения развития послеоперационных осложнений и продолжения противоопухолевой терапии [32, 33]. Сохранение белковоэнергетического баланса в онкологии играет важную роль в проведении последующих этапов лечения онкологических больных: у истощенных больных чаще возникают побочные эффекты от проводимого лечения, они плохо отвечают на химиотерапию, долго находятся на стационарном химиотерапевтическом лечении, в этой группе больных раком легкого отмечается низкая выживаемость [34–37]. Выявленные положительные эффекты цитофлавина у онкопульмонологических больных подчеркивают значимую роль гипоксических процессов в формировании синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма и зависимость сроков их купирования от включения антигипоксантов в комплекс послеоперационной интенсивной терапии.

Заключение

Таким образом, периоперационное исследование метаболических показателей у больных раком легкого выявило зависимость нарушений метаболизма от исходного ИМТ, их усугубление в раннем послеоперационном периоде с последующей постепенной компенсацией при включении цитофлавина в комплекс интенсивной нутритивной терапии. Периоперационный сипинг энтеральными смесями класса «Стандарт» не оказывал существенного влияния на течение послеоперационных метаболических нарушений, что требует рассмотрения вопроса о назначении нутритивной терапии больным с ИМТ менее 17 кг/м² с момента постановки диагноза рака легкого на догоспитальном этапе обследования.

Литература

1. Попова Т. С., Шестопалов А. Е., Тамазашвили Т. Ш., Лейдерман И. Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести; 2002. 320.
2. Луфт В. М. Нутритивная поддержка больных при критических состояниях как базисный метод коррекции метаболических нарушений. Вестн. интенс. терапии 2002; 3: 28–32.
3. Сobotка Л. (ред.). Основы клинического питания. Мат-лы лекций для курсов Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания. Петрозаводск: ИнтелТек; 2003. 412.
4. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988. 287.
5. Dong Y. L., Sheng C. Y., Herndon D. N., Waymack J. P. Metabolic abnormalities of mitochondrial redox potential in postburn multiple system organ failure. Burns 1992; 18 (4): 283–286.
6. Fink M. P. Bench-to bedside review: cytopathic hypoxia. Crit. Care 2002; 6 (6): 491–499.
7. Салтанов А. И. Основные проблемы энтерального питания в онкохирургии. В кн.: 50 лекций по хирургии. Савельев В. С. (ред.). М.; 2003. 395–405.
8. Немцова Е. Б., Сергеева Т. В., Безбородова О. А., Якубовская Р. И. Антиоксиданты — место и роль в онкологии. Росс. онкологич. журнал 2003; 5: 48–53.

9. Мороз В. В. Стратегия и тактика применения антигипоксантов при критических состояниях. Фундаментальные проблемы реаниматологии (Избранные лекции и обзоры). Труды Института общей реаниматологии РАМН. т. IV. М.; 2005. 210–220.
10. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987. 365.
11. Buchalter S. E., Crain M. R., Kreisberg R. Regulation of lactate metabolism *in vivo*. *Diabetes Metab. Rev.* 1989; 5 (4): 379–391.
12. Cohen R. D., Simpson R. Lactate metabolism. *Anesthesiology* 1975; 43 (6): 661–673.
13. Kreisberg R. A. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Annu. Rev. Med.* 1984; 35: 181–193.
14. Green D. R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science* 2004; 305 (5684): 626–629.
15. Vanhorebeek I., de Vos R., Messoten R. et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005; 365 (9453): 53–59.
16. Кондратова И. Ю., Сенаторова А. С. Клеточный энергетический обмен у детей первого года жизни при осложненных пневмониях. *Международный мед. журнал* 2008; 4: 36–39.
17. Casaburi R., Patessio A., Ioli F. et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (1): 9–18.
18. Maltais F., Simard A. A., Simard C. et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (1): 288–293.
19. Мазуркина О. Г. Гипоксические состояния после операций по поводу рака пищевода и кардиального отдела желудка (этиопатогенез, клиника, лечение). Дисс. ... д. м. н. М., 1993. 265.
20. Legerve X. Metabolic and nutritional consequences of chronic hypoxia. *Clin. Nutr.* 1998; 17 (6): 241–251.
21. Moomey C. B., Melton S. M., Croce M. A. et al. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD₅₀ model of penetrating trauma. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (1): 154–161.
22. Fantin V. R., St-Pierre J., Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* 2006; 9 (6): 425–434.
23. Wu M., Neilson A., Swift A. L. et al. Multiparameter metabolic analysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergetic function and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 292 (1): C125–C136.
24. Zu X. L., Guppy M. Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 313 (3): 459–465.
25. Baggetto L. G. Deviant energetic metabolism of glycolytic cancer cells. *Biochimie* 1992; 74 (11): 959–974.
26. DeBerardinis R. J. Is cancer a disease of abnormal cellular metabolism? New angles on an old idea. *Genet. Med.* 2008; 10 (11): 767–777.
27. Schwimmer C., Lefebvre-Legendre L., Rak M. et al. Increasing mitochondrial substrate-level phosphorylation can rescue respiratory growth of an ATP synthase-deficient yeast. *J. Biol. Chem.* 2005; 280 (35): 30751–30759.
28. Moreno-Sanchez R., Rodriguez-Enriquez S., Marin-Hernandez A., Saavedra E. Energy metabolism in tumor cells. *FEBS J.* 2007; 274 (6): 1393–1418.
29. Weinberg J. M., Venkatachalam M. A., Roesser N. F., Nissim I. Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A* 2000; 97 (6): 2826–2831.
30. Pedersen P. L. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog. Exp. Tumor. Res.* 1978; 22: 190–274.
31. Wallace D. C. Mitochondria and cancer: Warburg addressed. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2005; 70: 363–374.
32. Рябов Г. А., Дорохов С. В., Кулабухов В. В. и соавт. Энергетический метаболизм при неотложных состояниях. В кн. Искусственное питание в неотложной хирургии и травматологии. Ермолов А. С. (ред.). М.: НИИ СП им. Н. В. Склифосовского; 2001. 21–82.
33. Ломидзе С. В., Нехаев И. В., Сытов А. В. и соавт. Жировые эмульсии третьего поколения в составе парентерального питания оперированных онкологических больных. *Общая реаниматология* 2010; VI (3): 82–86.
34. Kadar L., Albertson M., Areberg J. et al. The prognostic value of body protein in patients with lung cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 904: 584–591.
35. Aslani A., Smith R. C., Allen B. J. et al. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 2000; 88 (4): 796–803.
36. Correia M. I., Waitzberg D. L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin. Nutr.* 2003; 22 (3): 235–239.
37. Sama L., Lindsey A. M., Dean H. et al. Weight change and lung cancer: relationship with symptom distress, functional status, and smoking. *Res. Nurs. Health* 1994; 17 (5): 371–379.

Поступила 13.12.10

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук, защищенные после 01 июля 2004 года без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.