

ДИНАМИКА ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У РОДИЛЬНИЦ В ЭКЛАМПСИЧЕСКОЙ КОМЕ

И. Х. Хапий, Ю. С. Подольский

ГУ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Trends in the Processes of Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense in Puerperas with Eclampsic Coma

I. Kh. Khapiy, Yu. S. Podolsky

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow

Цель исследования — изучить влияние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) на динамику восстановления сознания у родильниц в эклампсической коме. **Материал и методы.** Обследованы две группы больных. В 1-ю (контрольную) группу входили 12 родильниц, планово родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения, во 2-ю группу — 26 родильниц в эклампсической коме, экстренно родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения. Во 2-й группе были выделены подгруппы по 13 родильниц для оценки эффективности цитофлавина в нивелировании оксидантного стресса: 2а подгруппа (без применения цитофлавина) и 2б подгруппа (с применением цитофлавина). Исследования у родильниц в эклампсической коме проводили на четырех этапах: I — при поступлении (1–2-е сутки после первого судорожного приступа); II — через 2–3-е суток после поступления; III — при выходе из коматозного состояния; IV — перед переводом из реанимационного отделения. **Результаты.** Сравнение результатов, которые получены в двух группах, свидетельствует о наличии некомпенсированного окислительного стресса у родильниц в эклампсической коме с выраженным повышением перекисей липидов на фоне истощения АОЗ. При сравнительной оценке 2а и 2б подгрупп установлено, что включение цитофлавина в комплексную терапию родильниц снижает длительность коматозного состояния. **Заключение.** Применение цитофлавина приводит к более быстрой нормализации ПОЛ и повышению АОЗ у родильниц в коматозном состоянии, что способствует более раннему выходу из коматозного состояния. **Ключевые слова:** эклампсическая кома, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, восстановление сознания, цитофлавин.

Objective: to study the impact of the processes of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense (AOD) on consciousness recovery trends in puerperas with eclampsic coma. **Subjects and methods.** Two patient groups were examined. Group 1 (control) comprised 12 puerperas delivered by elective cesarean section; Group 2 included 26 puerperas with eclampsic coma, delivered by emergency cesarean section. To evaluate the efficacy of cytoflavin in leveling oxidative stress, Group 2 was divided into 2 subgroups: 2a) non-cytoflavin and 2b) cytoflavin. Investigations were made in the puerperas with eclampsic coma at four stages: 1) on admission (on days 1–2 after the first convulsive attack); 2) on days 2–3 after admission); 3) during emergence from coma state; 4) before transition from an intensive care unit. **Results.** Comparison of the results obtained in two groups suggests that the eclampsic coma puerperas showing a significant increase in lipid peroxides in the presence of AOD exhaustion have uncompensated oxidative stress. Comparative assessment of subgroups 2a and 2b established that incorporation of cytoflavin into the complex therapy of puerperas reduced the duration of coma. **Conclusion.** The use of cytoflavin results in a rapider normalization of LPO and an enhancement of AOD in puerperas with coma, which contributes to an earlier emergence from coma. **Key words:** eclampsic coma, lipid peroxidation, antioxidant defense, consciousness recovery, cytoflavin.

Профилактика вторичных повреждений мозга у больных в коматозном состоянии имеет приоритетное значение в современной интенсивной терапии. Несмотря на то, что в настоящее время имеется достаточно много исследований по изучению нарушений процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) при ряде патологий, данная

проблема в интенсивной терапии практически не только не изучена, но и не установлена ее роль в развитии вторичных повреждений мозга, не определены способы ее коррекции. Так, в литературе практически отсутствуют данные о динамике ПОЛ и АОЗ у больных в коматозном состоянии. Что касается динамики этих процессов у родильниц в эклампсической коме, то данный вопрос вообще не обсуждается. Тем не менее, хорошо известно, что большинство механизмов развития комы связано с гипоксической или травматической деструкцией нейронов, и, в конечном итоге, с недостаточностью снабжения клеток кислородом. Учитывая, что ос-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Хапий Ирина Халидовна
E-mail: khapirka@rambler.ru

новным пусковым механизмом оксидантного стресса в любых ситуациях является гипоксия [1], наряду с профилактикой гипоксемии, включение в комплекс терапии препаратов, нормализующих процессы ПОЛ и АОЗ, является обязательным. В этом отношении внимания заслуживают препараты на основе янтарной кислоты, одним из которых является цитофлавин («Полисан», Россия).

В состав препарата входят рибофлавин, никотинамид, рибоксин и янтарная кислота. Рибофлавин способен оказывать как антиоксидантное действие (за счет поддержания системы глутатиона), так и противогипоксическое (за счет флавиновых ферментов) [2–5]. Включение в цитофлавин никотинамида соответствует концепции противогипоксического «коктейля», компоненты которого способны усиливать действие друг друга. Благодаря многочисленным свойствам рибоксина вызываются системные эффекты цитофлавина, которые проявляются в индуцировании гиперполяризации мембран клеток, вазокоронародилатирующем, седативном, анксиолитическом действиями и метаболотропными эффектами [2]. Таким образом, цитофлавин — комплексный препарат с нейропротекторным действием, обладает антиоксидантным [6] и антигипоксическим эффектом, стимулируя энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов АОЗ, улучшает коронарный и мозговой кровоток, улучшает метаболические процессы в ЦНС, восстанавливает сознание [1, 7, 8]. Являясь мощным антигипоксиком, антиоксидантом и универсальным клеточным метаболитом, цитофлавин находит применение в неврологии [9], в анестезиологии-реаниматологии [8], в токсикологии [1, 10], в кардиологии [11]. Есть данные, объективно свидетельствующие о восстановлении иммунитета при коррекции метаболических нарушений путем использования цитофлавина [12]. Однако целесообразность использования цитофлавина у родильниц, находящихся в эклампсической коме, до настоящего времени не изучена.

Цель исследования — изучить влияние интенсивности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты на динамику восстановления сознания у родильниц в эклампсической коме.

Материал и методы

Указанная цель решалась путем комплексного обследования двух групп больных. В 1-ю (контрольную) группу входили 12 родильниц, планово родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения, во 2-ю группу — 26 родильниц в эклампсической коме, экстренно родоразрешенных путем абдоминального кесарева сечения. Во 2-й группе были выделены подгруппы по тринадцать родильниц для оценки эффективности цитофлавина в нивелировании оксидантного стресса: 2а подгруппа (без применения цитофлавина) и 2б подгруппа (с применением цитофлавина), распределение больных на подгруппы проводилось методом случайной выборки.

Премедикация при операциях у больных была стандартной. Использована общая анестезия с применением нейролептанальгезии и атаральгезии. Цитофлавин назначался на 1–2-е сутки после определения состояния ПОЛ и АОЗ, вводился в дозе 20–40 мл в сутки с равным объемом 0,9% раствора хлорида натрия в течение 2–3-х минут до восстановления сознания.

Состояние процессов ПОЛ и АОЗ оценивалось путем определения малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах по способу И. Д. Стальной и Т. Г. Гаришвили [13] в модификации С. Н. Суплатова и Э. Н. Барковой [14], перекисной резистентности эритроцитов (ПРЭ) — по методу А. А. Покровского и А. А. Абрарова [15], диеновых конъюгатов эритроцитов (ДКЭр.) — по методике И. Д. Стальной [16] в модификации В. А. Костюка [17], активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (СОД) — по R. Fried [18] в модификации Н. В. Чумаковой и Л. Ф. Осинской [19], каталазы — по методу М. А. Королюка [20], витамина Е — по методу D. E. Duggan [21].

Исследования у родильниц в эклампсической коме проводили на четырех этапах: I — при поступлении (1–2-е сутки после первого судорожного приступа); II — через 2–3-е суток после поступления; III — при выходе из коматозного состояния; IV — перед переводом из реанимационного отделения. Глубину коматозного состояния определяли по шкале Глазго-Питтсбурга.

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартным способом с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия с уровнем значимости $p < 0,05$ [22].

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ 1-й и 2-й групп показывает (табл. 1), что после родоразрешения уровень интенсивности процессов перекисного окисления липидов в исследуемой группе был почти в два раза выше, чем в контрольной, а результаты, полученные в обеих группах, свидетельствует о наличии выраженного окислительного стресса у родильниц в эклампсической коме с повышением перекисей липидов на фоне истощения АОЗ,

Таблица 1

Показатели свободно-радикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у родильниц при поступлении ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей в группах родильниц	
	Контрольная ($n=12$)	Исследуемая ($n=26$)
МДА, мкмоль/л эритроцитов	4,90±0,46	6,92±0,35*
ПРЭ, усл. ед.	1,69±0,10	3,82±0,49*
ДКЭр., ед. опт. пл./мл эритроцитов	2,68±0,90	3,87±0,13*
СОД, ед. акт./мл плазмы	380,36±17,40	206,9± 22,7*
Каталаза, мкЕ/л	5,81±0,29	3,98,72±0,18*
Витамин Е, усл. ед.	11,88±1,19	5,86±1,85*

Примечание. * — разница достоверна между группами ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей свободно-радикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у родильниц ($n=13$) в исследуемых подгруппах 2a и 2b ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования в подгруппах							
	I		II		III		IV	
	2a	2b	2a	2b	2a	2b	2a	2b
МДА, мкмоль/л эритроциты	6,90±0,32	6,82±0,24	6,87±0,33	6,1±0,4	5,8±0,18	5,5±0,2	5,38±0,27	5,1±0,3
ПРЭ, усл. ед.	3,81±0,43	3,87±0,35	3,90±0,21	3,58±0,22	2,28±0,39	2,24±0,46	1,82±0,13	1,99±0,17*
ДКЭр, ед. опт. пл./мл эритроциты	3,85±0,11	3,74±0,11	3,91±0,16	4,28±0,14	2,38±0,25	2,96±0,3	2,24±0,44	2,55±0,6
СОД, ед. акт./мл плазмы	208,7±20,4	212±19,2	280±44,7	304,8±54,8	330±16,1	338±13,6*	358±15,2	364±12,6
Каталаза, мкЕ/л	3,97±0,21	4,1±0,22	4,88±0,14	4,27±0,12	5,8±0,16	5,1±0,18	4,8±0,11	5,2±0,20*
Витамин Е, усл. ед.	5,6±1,4	4,9±1,5	5,1±0,27	4,52±0,32	7,92±0,59	9,81±0,76	10,48±1,15	11,28±1,29**

Примечание. * — разница достоверности к первому этапу ($p < 0,05$); ** — разница достоверности ко второму этапу ($p < 0,05$).

Таблица 3

Длительность пребывания в коматозном состоянии родильниц в исследуемых подгруппах

Длительность коматозного состояния	Число больных %	
	подгруппа 2a ($n=13$)	подгруппа 2b ($n=13$)
От 2-х до 20-и суток	87,1	100
Свыше 20-и суток	11,9	0

что предопределило целесообразность разделения 2-й группы на две подгруппы для оценки эффективности цитофлавина в нивелировании оксидантного стресса.

Анализируя течение эклампсической комы трудно предположить, что имеющийся системный сосудистый эндотелиоз при тяжелых формах гестоза не сохраняется в первые сутки после родоразрешения, хотя основной фактор, вызывающий данное осложнение после родоразрешения, ликвидирован. В то же время известно, что активация ПОЛ и снижение АОЗ являются факторами, стимулирующими эндотелиоз, и эти изменения всегда имеются у беременных с тяжелыми формами гестоза [23]. Действительно, изучение подобных процессов у родильниц в эклампсической коме подтвердило активацию ПОЛ и снижение АОЗ (табл. 2).

На I этапе исследования имеется резкое повышение процессов ПОЛ на фоне снижения АОЗ в обеих подгруппах независимо от применения цитофлавина. Однако в подгруппе 2b ко II этапу исследования СОД достоверно повышается, а к III этапу в данной подгруппе родильниц достоверно снижалась интенсивность ПОЛ и повышалась АОЗ. К IV этапу все показатели в 2b подгруппе практически соответствовали норме.

При сравнительной оценке 2a и 2b подгрупп установлено, что включение цитофлавина в комплексную терапию родильниц снижает длительность коматозного состояния (табл. 3).

В подгруппе 2b длительность коматозного состояния у родильниц не превышала 20-и суток, тогда как при исключении из комплексной терапии цитофлавина (2a подгруппа) у 11,9% родильниц длительность коматозного состояния превышала 20 суток.

Известно, что активность процессов ПОЛ регулируется существующей в организме антиоксидантной системой, которая поддерживает постоянство го-

меостаза [24–28]. В связи с этим состояние антиоксидантной системы оценивалось нами по уровню общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы [29]. При исследовании в динамике уровней МДА и общей АОА в плазме выявлено, что с введением цитофлавина наметилась тенденция к снижению МДА (76,7%) и к повышению общей АОА плазмы (83,9%). Данные изменения указывают на снижение процессов ПОЛ, по-видимому, связанную с введением цитофлавина. Следует отметить, что сбалансированная многокомпонентная анестезия с препаратами для атаральгезии и нейролептанальгезии не способна ограничить все стресс-реализующие системы организма во время операции, которые способствуют развитию окислительного стресса, что указывает на необходимость лечебных мероприятий по повышению антиоксидантной защиты организма. Это подтвердили И. Д. Медвединский и соавт. [30], Е. Б. Харитонов [23], Г. Г. Жданов [31] и др., которые установили выраженную дисфункцию систем ПОЛ и АОЗ. Избыток продуктов ПОЛ угнетает антиоксидантную систему, что усугубляет гипоксию, а ликвидация этих процессов требует достаточных усилий. Метаболические нарушения у родильниц в эклампсической коме во многом обусловлены мембрано-деструктивными процессами, в развитие которых существенный вклад принадлежит накоплению продуктов распада липидов, обладающих выраженной цитотоксичностью, и имеются все основания предположить, что активация перекисного окисления липидов при гестозе — одна из причин артериолоспазма, гиповолемии и формирования энцефалопатии [32–35].

При определении тактики лечения эклампсической комы необходимо учитывать, что причиной перфузионно-метаболических нарушений головного мозга

при эклампсической коме, в первую очередь, является резкое снижение сердечного индекса (СИ), как следствие гиповолемии и возможно дистрофических процессов в миокарде, возникающих на фоне длительно текущего гестоза, сопровождающегося уменьшением мозгового кровотока, в первую очередь, за счет кровоснабжения корковых структур мозга на фоне снижения скорости потребления мозгом кислорода [36].

Перфузионно-метаболические нарушения мозга возникают на фоне резкого повышения уровня процессов ПОЛ со снижением антиоксидантной системы, которые развиваются еще до родоразрешения при тяжелых формах гестоза. «Капиллярная утечка» на фоне эндотелиоза, повышение уровня ионов кальция в нейронах способствуют активации кальций-зависимой фосфолипазы A_2 , в результате чего из мембранных фосфолипидов освобождаются глутаматы, арахидоновая кислота, окисление которых приводит к накоплению простагландинов, тромбоксана и лейкотриенов (этот процесс идет у беременных с гестозом с постепенным нарастанием их уровня по мере его прогрессирования), что увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера для молекул воды с развитием отека мозга [36].

Первостепенной задачей при эклампсической коме должна быть профилактика нарастания глубины комы, ибо головной мозг в иерархии функциональных систем занимает центральное место и, регулируя работу всех функциональных систем, обеспечивает целостность всего организма, и любые нарушения функции головного мозга требуют немедленного лечения. Именно это положение должно определять приоритетные направления при назначении компонентов базисной терапии, которая должна обеспечить восстановление нормальной функциональной деятельности ЦНС.

При этом необходимо учитывать, что в коматозном состоянии происходит разобщение организма на отдельные автономно функционирующие системы и утрачивается способность к поддержанию гомеостатического состояния организма.

В коматозном состоянии регулирующие функции выполняют местные гуморальные факторы, которые «не работают» в интересах целостного организма, вследствие чего для сохранения каждой функциональной системы и органа в тканях лавинообразно накапливаются биологически активные вещества, которые усугубляют имеющиеся повреждения мозга, других органов и функциональных систем [37–39]. Более того, кома является признаком церебральной недостаточности,

свидетельствует о тяжелой дисфункции головного мозга и требует немедленного лечения, ибо его функции обратимы лишь в определенных пределах структурных и метаболических повреждений [40–42] и время для выбора адекватного лечения ограничено [43–45]. Поэтому нейронально-глиальная реабилитация, т. е. обеспечение должной направленности обменных процессов с восстановлением специфических клеточных функций, должна быть приоритетной задачей интенсивной терапии.

При эклампсической коме подобная возможность теоретически существует, и реализация ее определяется как ранним началом, так и адекватностью интенсивной терапии. Как указывалось выше, большинство механизмов развития комы связаны, в конечном итоге, с недостаточностью снабжения кислородом клеток, а основной причиной развития эклампсической комы является именно ишемия мозга, обусловленная нарушением перфузионного баланса мозга. Тем не менее, ключевое значение имеют все патогенетические факторы, связанные со всеми видами гипоксии, которые в последующем приводят к нарушениям перекисного окисления липидов, формированию полиорганной недостаточности и т. д. [45–48] с дальнейшим прогрессированием отека мозга.

В настоящее время в интенсивной терапии эклампсической комы ведущим должно быть создание вегетативного комфорта для восстановления сознания путем снижения мозгового метаболизма, поддержки и коррекции функций органов и систем организма [49]. И при лечении эклампсической комы, причиной которой является перфузионно-метаболические нарушения мозга на фоне резкого снижения СИ, включение в комплексную терапию цитофлавина с учетом механизмов его действия не вызывает никаких сомнений.

Использование цитофлавина способствует активации антиоксидантной защиты организма, снижению интенсивности окислительных процессов у родильниц в эклампсической коме.

Заключение

Применение цитофлавина, обладающего антиоксидантным, антигипоксическим, седативным и анксиолитическим эффектами, способствует нормализации процессов перекисного окисления и повышению антиоксидантной защиты у родильниц в коматозном состоянии, что способствует более раннему выходу из коматозного состояния.

Литература

1. Ливанов Г. А., Батоцарева Х. В., Глушков С. И. и соавт. Использование метаболического антигипоксанта цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами. Вестн. интенс. терапии 2005; 1: 60–63.
2. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. СПб.; 2005. 5–34.
3. Холоденко Б. Н., Милажан В. Ю., Боруцайте В. И. Регуляция скорости митохондриального дыхания. Сравнение окисления и НАД-зависимых субстратов. М.: Биохимия; 1991; 56 (8): 1420–1428.
4. Böhles H. Anyioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1997; 67 (5): 321–328.
5. Sahlin K., Kats A., Broberg S. Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise. Am. J. Physiol. 1990; 259 (5 Pt 1): 834–841.
6. Гордюшина И. Коррекция цитофлавином антиоксидантной системы и фосфолипидного спектра. Врач 2005; 4: 75–76.
7. Исаков В. А., Архитов Г. С., Аспель Ю. В. и соавт. Нейропротектор цитофлавин в терапии нейроинфекций. Вестн. СПбГМА им. Мечникова 2003; 1: 105–109.
8. Сильков С. В., Миндияров А. Ю. Влияние цитофлавина на восстановление после общей анестезии при длительных абдоминальных операциях. Вестн. интенс. терапии 2006; 4: 26–30.
9. Коваленко А. Л. Использование цитофлавина для коррекции последствий ишемического повреждения миокарда. Эксперим. и клин. фармакология 2002; 65 (1): 27–29.

10. Петров А. Н. Эффективность цитофлавина при лечении экспериментальной алкогольной кардиомиопатии. Токсикол. вестн. 2002; 2: 21–25.
11. Оболенский С. В., Николаев А. А., Аббясов И. Г. и соавт. Интраоперационная защита миокарда в коронарной хирургии на работающем сердце. Вестн. СПб ГМА им. Мечникова 2003; 3: 112–115.
12. Батоцыренов Б. В., Ливанов Г. А., Мартынова Е. И. и соавт. Коррекция нарушений иммунной системы у больных в критическом состоянии вследствие острых отравлений, осложненных пневмонией. Вестн. интенс. терапии 2007; 4: 21–23.
13. Стальная И. Д., Паршвили Т. Г. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977. 66–68.
14. Суплатов С. Н., Баркова Э. Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности СОД в эритроцитах у больных Крайнего Севера. Лаб. дело, 1986; 8: 459–460.
15. Покровский А. А., Абрамов А. А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов. Вопр. питания 1964; 33 (6): 44–49.
16. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных кислот. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977. 63–64.
17. Костюк В. А., Потапович А. И., Лунец Е. Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов. Вопр. мед. химии, 1984; 4: 125–127.
18. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. Biochimie 1975; 57 (5): 657–660.
19. Чумаков Н. В., Осинская Л. Ф. Количественный метод определения активности цинк-, медьзависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале. Вопр. мед. химии 1977; 23 (5): 712–716.
20. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарева В. Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–19.
21. Duggan D. E. Spectrofluorometric determination of tocopherols. Arch. Biochem. Biophys. 1959; 84: 116–122.
22. Фролов Ю. П. Математические методы в биологии: ЭВМ и программирование. Самара: изд-во СамГУ; 1997. 265.
23. Харитонов Е. Б. Применение мафусола в комплексе интенсивной терапии позднего гестоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2003. 48.
24. Барабой В. А. Механизмы стресса и перекисного окисления липидов. Усп. современ. биол. 1991; 111 (6): 923–931.
25. Деметьева И. И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. М.; 2007. 148–155.
26. Осипова Н. А., Эделева Н. В., Якубовская Р. И. и соавт. Окислительный стресс при критических состояниях и его коррекция. Общая реаниматология 2008; IV (2): 98–102.
27. Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В. Антиоксидантная терапия в клинической практике. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2003. 3–65.
28. Jacob R. A., Burri B. J. Am. J. Clin. Nutr. 1996; 63 (6): 985S–990S.
29. Семенов В. Л., Ярош А. М. Метод определения АОА биологического материала. Укр. биохим. журн. 1985; 57 (3): 50–52.
30. Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н., Пестряева Л. А. и соавт. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе. Сб. науч. трудов. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. Екатеринбург; 1999. 25–32.
31. Жданов Г. Г., Нечаев В. Н., Нодель М. Л. Свободно-радикальные процессы, гипоксия и применение антиоксидантов в реаниматологии. Анестезиология и реаниматология 1989; 4: 63–68.
32. Аккер Л. В., Варшавский Б. Я. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом. Акушерство и гинекология 2000; 76 (4): 17–20.
33. Хант Х. Х., Подольский Ю. С., Хант Н. Х., Глумцева Н. А. К вопросу о механизме развития судорог при тяжелых формах гестоза. Вестн. интенс. терапии 2005; 5: 73–74.
34. Bilodeau J. F., Hubel C. A. Current concepts in use of antioxidants for the treatment of preeclampsia. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2003; 25 (9): 742–750.
35. Harma M., Harma M., Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia Am. J. Obstet. Gynecol 2005; 192 (2): 656–657.
36. Хант Х. Х., Кассиль В. Л., Логатова Л. С. Эклампсическая кома, патогенез, интенсивная терапия. Учебное пособие. М.; 2009. 31–33.
37. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Глушков С. И. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии. Пособие для врачей. СПб.: Фолиант; 2004. 44.
38. Bateman D. E. Neurological assessment of coma. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001; 71 (Suppl 1): i13–i17.
39. Munro P. T., Smith R. D., Parke T. R. Effect of patients' age on management of acute intracranial hematoma: prospective national study. Br. Med. J. 2002; 325 (7371): 1001.
40. Шанин В. Ю. Механизмы изменения сознания при анестезии. автореф. дис. ... док. мед. наук. Саратов; 2000. 29.
41. Akcakus M., Patoroglu T., Keskin M. Nonketotik hyperosmolar coma associated with splenic rupture in congenital afibrinogenemia. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2004; 26 (10): 668–671.
42. Firsching R. Monitoring of the comatose patient. Zentralbl. Neurochir. 2001; 62 (4): 197–199.
43. Зильбер А. П. Медицина критических состояний. Петрозаводск: изд-во ПетрГУ; 1995. 360.
44. Хлуповский А. Н. Методические основы концепции болезни поврежденного мозга: автореф. дис. ... док. мед. наук. СПб.; 1992. 44.
45. Grmec Š., Gašparovic V. Comparison of APACHE II, mees AND Glasgow Coma Scale in patients with nontraumatic coma for prediction of mortality. Crit. Care 2001; 5 (1): 19–23.
46. Мильцын А. С. Острая полисистемная дисфункция при распространенном перитоните: автореф. дис. ... док. мед. наук. Саратов; 2004. 36.
47. Giaccia A. J., Simon M. C., Johnson R. The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function and disease. Genes Dev. 2004; 18 (18): 2183–2194.
48. Slotman G. J. Prospectively validated predictions of shock and organ failure in individual septic surgical patients: the Systemic Mediator Associated Response Test. Crit. Care 2000; 4 (5): 319–326.
49. Кулигин А. В. Реанимация и интенсивная терапия больных в остром периоде комы: автореф. дис. ... док. мед. наук. Саратов; 2008. 32.

Поступила 15.07.10