

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ДИСТРЕСС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ РЕАМБЕРИНОМ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ СМЕСЬЮ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

Г. А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, С. А. Васильев,
А. Ю. Андрианов, Д. В. Баранов, И. В. Неженцева

НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Oxidative Distress and Its Correction with Reamberin in Patients with Acute Poisoning by a Mixture of Psychotropic Substances

G. A. Livanov, B. V. Batotsyrenov, S. A. Vasilyev, A. Yu. Andrianov, D. V. Baranov, I. V. Nezhentseva

I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Care, Saint Petersburg

Цель исследования — изучение влияния включения реамберина в интенсивную терапию на состояние системы антиоксидантной защиты и активность процессов перекисного окисления липидов у больных с токсикогипоксической энцефалопатией. **Материалы и методы:** основной материал исследования составили 84 больных с острыми тяжелыми отравлениями смесью психотропных веществ (снотворные, нейролептики, антидепрессанты, производные 1,4-бензодиазепинов, этанол). Проводили расчет параметров кислородного баланса организма (потребление кислорода, коэффициент утилизации кислорода и артериовенозную разницу по кислороду). Оценивали состояние системы антирадикальной защиты на основе определения содержания восстановленного глутатиона (ВГ), концентрации свободных сульфгидрильных групп белков (СГ) и активности антирадикальных ферментов — глутатион-пероксидазы (ГП), глутатион-S-трансферазы (ГТ) и каталазы в эритроцитах. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах. **Результаты:** установлено, что включение в интенсивную терапию реамберина сопровождается уменьшением гипоксии тканей, более быстрым восстановлением системы антиоксидантной защиты и снижением активности процессов перекисного окисления липидов. В свою очередь, коррекция метаболических расстройств приводит к улучшению клинического течения острых отравлений, что проявляется сокращением длительности коматозного периода, уменьшением времени пребывания больных в ОРИТ и снижением летальности. **Заключение:** снижение глубины метаболических расстройств, связанных с развитием гипоксии и свободнорадикальных нарушений, приводит к существенному улучшению клинического течения и исходов токсикогипоксической энцефалопатии. **Ключевые слова:** токсикогипоксическая энцефалопатия, гипоксия, антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, реамберин.

Objective: to determine the impact of reamberin incorporation into intensive care on the antioxidant defense system and the activity of lipid peroxidation in patients with toxic-hypoxic encephalopathy. **Subjects and methods.** The investigation enrolled 84 patients with acute severe poisoning by a mixture of psychotropic substances (hypnotics, neuroleptics, antidepressants, 1,4-benzodiazepine derivatives, ethanol). Oxygen balance parameters (oxygen consumption, oxygen utilization quotient, and arteriovenous oxygen difference) were calculated. The antiradical defense system was evaluated determining the levels of reduced glutathione and free sulfhydryl groups of proteins activity of the antiradical enzymes glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, and catalase in red blood cells. Lipid peroxidation rate in red blood cells was determined by measuring the concentration of malondialdehyde. **Results.** The incorporation of reamberin into intensive care was found to be accompanied by a reduction in tissue hypoxia, more rapid recovery of the antioxidant defense system, and a decrease in the activity of lipid peroxidation processes. Correction of metabolic disturbances in its turn leads to the improved clinical course of acute poisoning, which manifests itself as a reduction in the duration of coma, the length of stay in the intensive care unit, and mortality. **Conclusion.** The reduction in the severity of metabolic disturbances associated with the development of hypoxia and free radical disorders leads to substantial improvement of the clinical course and outcomes of toxic-hypoxic encephalopathy. **Key words:** toxic-hypoxic encephalopathy, hypoxia, antioxidant system, lipid peroxidation, reamberin.

Введение

Механизмы повреждения структур головного мозга интенсивно исследуются при критических состояниях

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Батоцыренов Баир Васильевич (Batotsyrenov B. V.)
E-mail: bbair@mail.ru

[1–8]. Острые отравления смесью лекарственных препаратов формируют наиболее тяжелую группу больных в структуре заболеваний химической этиологии. Это обусловлено рядом причин, ведущими из которых являются единовременное поступление высоких доз токсикантов, что определяет частоту развития осложнений, достигающую 60%, а также высокую летальность в этой группе больных, составляющую 4–5% (при общей летальности в токсикологических центрах от 1,1 до 1,2%) [9–11].

По нашим данным, в отделении реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института скорой помощи им. И. И. Джанелидзе за период 2010 года из 1945 больных с острыми отравлениями психотропными препаратами 541 больной находился в критическом состоянии, из них умерло 26 больных (4,8%). За период 2011 года из 1716 больных с острыми отравлениями психотропными препаратами 621 поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии, из них умер 31 больной (5%).

Следует учесть, что помимо непосредственно токсических механизмов действия ядов, тяжесть клинического течения и исходы определяет глубина метаболических расстройств, в частности, развитие окислительного стресса [12].

Таким образом, количество доставляемых тяжелых больных с отравлениями смесью психотропных веществ, высокая частота развития осложнений и летальность определяют актуальность работы.

В настоящее время в клинической токсикологии разработаны эффективные методы, направленные на максимально быстрое удаление токсикантов из сред организма, включающие энтеросорбцию, кишечный лаваж [13, 14], использование хирургических методов гемокоррекции [15, 16]. Однако наряду со снижением уровня экзотоксикоза, в комплексе интенсивной терапии имеется необходимость использования мер по снижению тяжести метаболических расстройств, в том числе — нарушений свободнорадикального окисления [17].

На наш взгляд, на фоне основного лечения перспективным направлением в этой области является использование субстратного антигипоксанта реамберина [18, 19].

Цель настоящей работы — изучение влияния включения реамберина в интенсивную терапию на состояние системы антиоксидантной защиты и активности процессов перекисного окисления липидов у больных с токсикогипоксической энцефалопатией вследствие тяжелых острых отравлений смесью психотропных препаратов.

Материал и методы

Исследование проводилось в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии №3 (токсикология) Центра лечения острых отравлений ГБУ СПб НИИ скорой помощи в процессе лечения 84 пациентов (48 мужчин и 36 женщин), поступивших с острыми отравлениями смесью психотропных веществ в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. При химикотоксикологическом исследовании в крови и моче больных были обнаружены сочетания, состоявшие из производных барбитуровой кислоты (обнаружены у 34 больных), нейролептических препаратов (обнаружены у 38 больных), антидепрессантов (выявлены у 21 больного), производных 1,4 бензодиазепинов (обнаружены у 31 больного), этанол был обнаружен у 77 исследованных больных.

Всем больным с острыми тяжелыми отравлениями смесью психотропных веществ проводили комплексную терапию, включающую проведение ИВЛ по общепринятым методикам, зондовое промывание желудка, проведение инфузионной терапии [20], санацию трахео-бронхиального дерева при аспирационном синдроме, зондовое промывание желудка, по показаниям хирургические методы гемокоррекции (гемосорбция).

Всем больным назначали витамины: аскорбиновую кислоту, витамины группы В. Глюкокортикоидные препараты назначали внутривенно по показаниям.

Инфузионную терапию проводили с целью увеличения ОЦК, улучшения микроциркуляции, коррекции водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, уменьшения проявлений экзо- и эндотоксикоза. Объемы применяемых растворов зависели от тяжести состояния больного. Использовали сочетание коллоидных и кристаллоидных растворов в соотношении 1:3. Добивались снижения показателя гематокрита до 35–36%. Антибактериальную терапию с использованием антибиотиков широкого спектра действия назначали при клинических проявлениях пневмонии. При наличии показаний проводили симптоматическую терапию.

В ходе проведения исследования больные были разделены на 2 группы.

Группа больных, которым наряду со стандартной интенсивной терапией проводили инфузию реамберина (I), (50 больных), и группа II (34 больных), лечение которых проводили по традиционной схеме. Отличий по полу, возрасту и тяжести состояния больных на момент поступления между исследуемыми группами отмечено не было.

Реамберин вводили 1 раз в сутки внутривенно капельно медленно в дозе 1,5% — 400 мл в первые 2 суток нахождения больных в реанимационном отделении на фоне базисной терапии.

Параметры кислородного баланса определяли на момент поступления в отделение, на 2-е и 3-и сутки нахождения больных в стационаре. Определение газов крови и выдыхаемого воздуха проводили с помощью газоанализатора Stat Profile Ultra (Nova biomedical, США). Расчет параметров кислородного баланса проводили по формулам, которые приведены в монографии Рябова Г. А. (1988) [21].

Исследование состояния системы антирадикальной защиты проводили на основе определения содержания восстановленного глутатиона (ВГ), концентрации свободных сульфгидрильных групп белков (СГ) и активности антирадикальных ферментов — глутатион-пероксидазы (ГП), глутатион-S-трансферазы (ГТ) и каталазы в эритроцитах. Для оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) проводили определение концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах.

Преимущество исследования показателей системы глутатиона и интенсивности протекания процессов ПОЛ в эритроцитах по сравнению с плазмой крови обусловлено наличием межорганного обмена глутатиона, что позволяет не просто фиксировать факт изменения уровня восстановленного глутатиона, продуктов ПОЛ и активности ферментов антирадикальной защиты (часто обусловленных цитолизом клеток печени, почек и т. д.), но и косвенно оценить состояние баланса про- и антиоксидантных систем в тканях печени, почек и головного мозга [22].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Результаты и обсуждение

На момент поступления у всех пострадавших отмечались нарушения внешнего дыхания в связи с развитием комы II–III степени, что совпадает с данными, имеющимися в литературе [14, 16, 19]. Недостаточность эффективности кислородотранспортных систем подтверждалась снижением потребления кислорода (VO_2). Нарушения тканевого компонента транспорта кислорода характеризовались снижением коэффициента утилизации кислорода (KVO_2) и артериовенозной разницы по кислороду ($avDO_2$).

Таблица 1

Показатели кислородного баланса организма у больных с токсикогипоксической энцефалопатией вследствие острого отравления смесью психотропных веществ в I группе исследования (n=50) и II группе сравнения (n=34)

Показатели, ед. измерения	Значения показателей на этапах исследования, сутки			
	норма	1-е	2-е	3-и
VO ₂ , мл*м ⁻¹ (I)	148,8±15,8	109,5±5,5*	133,8±5,7 ^{#,###}	138,6±5,7 ^{#,###}
VO ₂ , мл*м ⁻¹ (II)	148,8±15,8	105,9±5,2*	97,8±5,9 ^{#,###}	101,8±6,8 ^{#,###}
KVO ₂ (I)	28,0±2,1	21,7±1,6*	25,37±1,8 ^{#,***}	28,1±1,1 ^{#,***}
KVO ₂ (II)	28,0±2,1	22,4±2,2	21,9±1,6	22,7±2,3 ^{***}
avDO ₂ (I)	52,9±3,5	34,9±1,2**	45,3±1,6 ^{#,###}	51,6±1,4 ^{#,###}
avDO ₂ (II)	52,9±3,5	35,2±3,7	39,5±2,7 ^{*,###}	43,7±2,4 ^{*,###}

Примечание. * – $p < 0,05$ от нормы; ** – $p < 0,01$ от нормы; # – $p < 0,05$ от исходных значений; ## – $p < 0,01$ от исходных значений; *** – $p < 0,05$ между (I) и (II); ### – $p < 0,01$ между (I) и (II).

Таблица 2

Динамика изменения концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), сульфгидрильных групп белков (СГ) и малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах больных с токсикогипоксической энцефалопатией вследствие острых отравлений смесью психотропных веществ в I группе исследования (n=50) и II группе сравнения (n=34)

Показатели, ед. измерения	Сроки исследования	Значения показателей в группах		
		контроль	I	II
ВГ, ммоль/г гемоглоб	Поступление	2,98±0,12	0,887±0,121*	0,714±0,116*
	Через 24 ч		1,540±0,151 ^{#,*}	0,727±0,121 ^{#,*}
СГ, мкмоль/г гемоглоб	Поступление	9,74±1,49	3,21±1,5*	3,62±0,68*
	Через 24 ч		5,11±0,79*	3,54±0,81*
МДА, ммоль/г гемоглоб	Поступление	16,1±1,3	54,9±3,8*	51,2±4,15*
	Через 24 ч		40,2±4,6 ^{+,*}	66,5±4,5 ^{+,*}

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – достоверность различий при $p < 0,05$ по сравнению с показателями нормы; # – достоверность отличия $p < 0,05$ при сравнении показателей I и II групп.

На 2-е сутки в I группе исследования наблюдали повышение VO₂ с отличиями как от исходного состояния, так и от этого показателя у больных II группы. Во II группе (без использования реамберина) на 2-е сутки исследования была отмечена тенденция к снижению VO₂, что свидетельствовало о прогрессировании гипоксии у данной категории больных.

На 3-и сутки во II группе показатель VO₂ продолжал оставаться низким. В I группе этот показатель приближался к нормальным величинам (табл. 1).

Наличие тяжелой гипоксии тканей подтверждалось снижением коэффициента утилизации кислорода (KVO₂) и артериовенозной разницы по кислороду (avDO₂). В I группе исследования было отмечено повышение KVO₂ и avDO₂, что свидетельствовало о нормализации усвоения кислорода тканями. Во II группе на 2-е сутки отмечали снижение avDO₂, что говорило о прогрессировании нарушений тканевого компонента транспорта кислорода (табл. 1).

Таким образом, токсикогипоксическая энцефалопатия вследствие острых отравлений смесью психотропных веществ сопровождается нарушениями транспорта кислорода, проявляющимися, в конечном счете, в недостатке кислорода в тканях организма, и характеризуются снижением потребления кислорода и его утилизации. В I группе отмечали улучшение показателей кислородного баланса организма: повышении потребления кислорода, коэффициента утилизации кислорода и артериовенозной разницы по кислороду.

В свою очередь, нарушение процессов доставки и утилизации кислорода в тканях, наряду с процессами биотрансформации токсикантов системой микросомальных монооксигеназ, лежат в основе активации свободнорадикальных процессов и истощении резервов антиоксидантной защиты.

В эритроцитах обеих групп больных на момент поступления отмечали снижение содержания восстановленного глутатиона (ВГ) и повышение уровня малонового диальдегида (МДА) по сравнению с показателями здоровых доноров, при отсутствии межгрупповых различий на момент поступления (табл. 2).

На 2-е сутки исследования в эритроцитах лиц I исследуемой группы отмечали повышение концентрации восстановленного глутатиона (ВГ) с 0,887±0,121 до 1,540±0,151 (ммоль/г гемоглобина). В эритроцитах больных II группы роста содержания ВГ не отмечали. Учитывая, что сукцинат, входящий в состав реамберина, не может утилизироваться непосредственно эритроцитами, не обладающими собственной системой митохондрий, повышение уровня ВГ в этих клетках можно объяснить восстановлением кислородзависимого дыхания и накоплением НАДФ⁺Н и макроэргических соединений, необходимых для синтеза ВГ в тканях печени, почек, головного мозга, и его дальнейшим переносом в эритроциты [23]. Что косвенно подтверждается данными, свидетельствующими о росте потребления кислорода тканями с 109,5±5,5 мл*м⁻¹ до 133,8±5,7 мл*м⁻¹ ($p < 0,05$) после назначения препарата.

Таблица 3

Динамика изменений ферментативной активности каталазы (К) и глутатион-пероксидазы (ГП) в эритроцитах больных с токсикогипоксической энцефалопатией вследствие острых отравлений смесью психотропных веществ в I группе исследования ($n=50$) и II группе сравнения ($n=34$)

Показатели, ед. измерения	Сроки исследования	Значения показателей в группах		
		норма	I	II
ГП, ммоль/(г гем•мин)	Поступление	3,298±0,751	2,211±0,207*	2,353±0,268*
	Через 24 ч		3,121±0,231#	2,206±0,201#,*
К, мкмоль/(г гем•мин)	Поступление	35,44±1,41	24,71±2,11*	25,68±2,41*
	Через 24 ч		31,07±2,53#,*	25,41±2,21#,*

Примечание. * — достоверность отличия $p<0,05$ по сравнению с показателями нормы; # — достоверность отличия $p<0,05$ при сравнении показателей I и II групп.

Таблица 4

Клиническое течение острых отравлений смесью психотропных веществ в зависимости от проводимой терапии в I группе исследования ($n=50$) и II группе сравнения ($n=34$) ($M\pm m$)

Показатель, ед. измерения	Значения показателей в группах	
	I	II
Возраст больных, годы.	41,6±2,1	45,5±2,4
Время экспозиции яда, ч	12,6±1,8	11,3±2,8
Длительность пребывания в коматозном состоянии, ч	34,3±2,5#	46,8±3,2#
Длительность пребывания больных в ОРИТ, ч	55,7±3,8#	76,4±3,3#
Число умерших, абс. (%)	3 (6)	4 (11,8)

Примечание. * — $p<0,05$ между (I) и (II); # — $p<0,01$ между (I) и (II).

Кроме того, включение реамберина в интенсивную терапию приводило к связыванию молекул метаболитов токсикантов, что могло предотвращать расходование восстановленной формы глутатиона в процессе конъюгации. Третья причина восстановления уровня ВГ — компенсация части приходящейся на данное соединение антиоксидантной нагрузки за счет стимулированного сукцинатом синтеза низкомолекулярных антиоксидантов [24].

На 2-е сутки исследования концентрация МДА в эритроцитах больных I группы снижалась ($p<0,05$) в 1,37 раза, соответственно, с $54,9\pm 3,8$ до $40,2\pm 4,6$ (нмоль/г гемоглобина). А в эритроцитах больных II группы концентрация ТБК-связывающих продуктов продолжала нарастать и достигала значений, превышающих показатели I группы в 1,65 раза ($p<0,05$), и в 4,1 раза ($p<0,05$) — показатели здоровых доноров.

Таким образом, в I группе больных отмечали более существенное снижение интенсивности протекания процессов ПОЛ. Возможные причины данного положительного эффекта связаны как с восстановлением пула водорастворимых антиоксидантов (ВГ является одним из основных представителей данной группы) и жирорастворимых антиоксидантов в тканях различных органов, так и с увеличением активности ферментов антиперекисной защиты (табл. 2).

Включение в программу интенсивной терапии реамберина оказывало положительное влияние на активность ферментов антирадикальной защиты — глутатион-пероксидазы (ГП) и каталазы. На момент поступления в стационар активность ГП и каталазы в эритроцитах пациентов были ниже показателей здоровых доноров на 30,8% ($p<0,05$) и 28,9% ($p<0,05$), соответственно. Данное угнетение активности ферментов,

по-видимому, связано с развитием тяжелой гипоксии тканей, что подтверждалось снижением показателей утилизации кислорода тканями и артериовенозной разницы по кислороду, и усиленной наработкой активных форм кислорода (АФК), наибольшее значение среди которых имеет супероксидный радикал.

Включение реамберина в комплекс интенсивной терапии отравлений смесью психотропных препаратов приводило к полному или частичному восстановлению активности ферментов антиперекисной защиты. На 2-е сутки исследования в I группе больных активность ГП в эритроцитах не отличалась от показателей здоровых доноров. Активность каталазы также повышалась на 20,5% ($p<0,05$) и хотя не достигала уровня, характерного для здоровых лиц, но превышала соответствующий показатель у больных II группы на 22,3% ($p<0,05$).

Необходимо отметить, что реамберин включает в себя особую форму сукцината натрия, обладающую повышенной способностью к проникновению через мембранные структуры и утилизации. В настоящее время сукцинат натрия относят к препаратам, обладающим антиоксидантной активностью [19], тем не менее эта активность связывается только с прямым действием сукцината — антигипоксическим и антиишемическим. Действительно, использование реамберина приводит к стимуляции потребления кислорода и повышению восстановительного потенциала клетки. Но, как видно из таблицы 3, в результате применения данного препарата идет активация и высокомолекулярного ферментативного звена антиоксидантной системы. Причем механизмы повышения активности каталазы и глутатион-пероксидазы под воздействием производных янтарной кислоты отличаются.

Восстановление активности каталазы (представителя тиол-зависимых ферментов) объясняется участием сукцината в поддержании тиол-дисульфидного равновесия в клетке [24]. В таблице 2 представлено влияние реамберина на динамику изменений концентрации белковых тиолов в эритроцитах пациентов. Действительно, применение препарата вызывало положительную тенденцию к росту количества SH-групп.

Механизм восстановления активности ГП, по-видимому, более сложен: во-первых, за счет роста концентрации субстрата глутатион-пероксидазной реакции — ВГ, во-вторых, за счет восстановления селено-цистеина, входящего в активный центр данного фермента.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют об антиоксидантных эффектах действия препарата реамберин, заключающихся в снижении интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов, повышении содержания восстановленного глутатиона, восстановлению тиол-дисульфидного статуса клетки, повышении активности антиоксидантных ферментов (каталазы и глутатион-пероксидазы).

В группе больных, в интенсивную терапию которых был включен реамберин отмечали уменьшение

длительности коматозного состояния, составившее $34,3 \pm 2,5$ часа (во II группе это время составило $46,8 \pm 3,2$ часа) (табл. 4). Отличия также были выявлены во времени нахождения больных в отделении реанимации, составившие $55,7 \pm 3,8$ часа в I группе и $76,4 \pm 3,3$ часа во II группе. В исследуемой группе умерли 3 больных из 50 (6%), в группе сравнения 4 больных из 34 (11,8%).

Таким образом, включение реамберина в комплекс интенсивной терапии токсикогипоксической энцефалопатии вследствие тяжелых форм острых отравлений смесью психотропных веществ приводило к снижению интенсивности протекания процессов перекисного окисления липидов, повышению содержания восстановленного глутатиона, восстановлению тиол-дисульфидного статуса клетки и активности антиоксидантных ферментов (каталазы и глутатион-пероксидазы). В свою очередь, снижение глубины метаболических расстройств оказывало влияние на клиническое течение и исходы тяжелых отравлений смесью психотропных веществ, что проявлялось в уменьшении длительности коматозного состояния, снижении сроков пребывания больных в реанимационном отделении и уменьшении общей летальности.

Литература

- Кармен Н.Б., Мороз В.В., Маевский Е.И. Механизмы вторичного повреждения нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме (часть 1). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 56–59.
- Острова И.В., Аверуцено М.Ш., Волков А.В. Взаимосвязь уровня экспрессии белка GRP78 с выраженностью постшемического повреждения гиппокампа у крыс разного пола. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 28–33.
- Шепелюк А.Н., Клыпа Т.В., Никифоров Ю.В. Церебральная оксиметрия для прогнозирования неврологической дисфункции у кардиохирургических пациентов. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (1): 48–54.
- Аверуцено М.Ш., Мороз В.В., Острова И.В. Постреанимационные изменения мозга на уровне нейрональных популяций: закономерности и механизмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 69–78.
- Аверуцено М.Ш., Заржецкий Ю.В., Мороз В.В., Острова И.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Влияние миметика фактора роста нервов ГК-2 на структурно-функциональное состояние мозга в раннем постреанимационном периоде. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 19–23.
- Заржецкий Ю.В., Волков А.В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 55–68.
- Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А. Оптимизация лечения острых отравлений угарным газом. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 42–44.
- Мороз В.В., Кармен Н.Б., Маевский Е.И. Механизмы вторичного повреждения нейронов при тяжелой черепно-мозговой травме (часть 2). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 44–47.
- Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Хонелидзе Р.С., Какорина Е.П., Михайлова Л.А. Современное состояние острой заболеваемости химической этиологии в Российской Федерации. *Токсикол. вестник*. 2004; 3: 2–6.
- Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. М.: Медпрактика; 2004.
- Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Рожков П.Г., Гасимова З.М., Ельков А.Н., Батунова И.В. Концепция снижения смертности населения Российской Федерации при острых отравлениях химической этиологии. *Проблемы окружающей среды и природных ресурсов*. 2009; 7: 3–62.
- Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Окислительный стресс в неотложной токсикологии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 40–44.
- Маткевич В. А., Лужников Е. А., Ильяшенко К. К., Петров С. И., Рожков П. Г. Роль энтеральной детоксикации организма в профилактике и лечении пневмонии при острых отравлениях психофармакологическими препаратами. *Токсикол. вестник*. 2012; 3: 25–28.
- Маткевич В. А., Лужников Е. А., Рожков П. Г., Белова М. В. Сочетанное применение энтеросорбции и кишечного лаважа при острых

пероральных отравлениях психофармакологическими средствами. *Токсикол. вестник*. 2011; 2: 24–26.

- Лужников Е.А., Гольфарб Ю.С., Ильяшенко К.К. Эндотоксикоз как содержание постреанимационной болезни при острых отравлениях. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 48–54.
- Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология. М.: МИА; 2008.
- Осипова Н.А., Эделева Н.В., Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Чиссов В.И. Окислительный стресс при критических состояниях и его коррекция. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (2): 98–102.
- Алехнович А.В., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С. Сравнительная оценка клинической эффективности антигипоксантов у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (1): 58–60.
- Ливанов Г.А., Калмансон М.Л., Батоцыренов Б.В., Глушков С.И., Лодыгин А.Н. Фармакологическая коррекция последствий гипоксии у больных в токсической коме вследствие острых отравлений ядами нейротропного действия. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 2: 14–17.
- Герасимов Л.В., Мороз В.В. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (4): 79–85.
- Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина; 1988.
- Jean P.A., Reed D.J. Utilization of glutathione during 1,2-dihaloethane metabolism in rat hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.* 1992; 5 (3): 386–391.
- Lu S.C., Kuhlenskamp J., Ge J.L., Sun W.M., Kaplowitz N. Specificity and directionality of thiol effects on sinusoidal glutathione transport in rat liver. *Mol. Pharmacol.* 1994; 46 (3): 578–585.
- Wang S.T., Kuo J.H., Chou R.G., Lii C.K. Vitamin E protection of cell morphology and protein thiols in rat hepatocytes treated with tert-butyl hydroperoxide. *Toxicol. Lett.* 1996; 89 (2): 91–98.

References

- Karmen N.B., Moroz V.V., Maevsky E.I. Mekhanizmy vtorichnogo povrezhdeniya neuronov pri tyazheloi cherepno-mozgovoi travme (chast 1). [Mechanisms of secondary neuronal damage in severe brain injury (Part 1)]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (4): 56–59. [In Russ.]
- Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Volkov A.V. Vzaimosvyaz urovnya ekspressii belka GRP78 s vyrazhennostyu postishemicheskogo povrezhdeniya gippokampa u krys raznogo pola. [Association of GRP78 protein expression with the degree of postischemic hippocampal damage in rats of both sexes]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (6): 28–33. [In Russ.]
- Shepelyuk A.N., Klypa T.V., Nikiforov Yu.V. Tserebralnaya oksimetriya dlya prognozirovaniya nevrologicheskoi disfunktsii u kardiokhirurgicheskikh patsientov. [Cerebral oximetry for the prediction of neurological

- dysfunction in cardiorespiratory patients]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (1): 48–54. [In Russ.]
4. *Avrushchenko M.Sh., Moroz V.V., Ostrova I.V.* Postreanimatsionnye izmeneniya mozga na urovne neironalnykh populyatsii: zakonmernosti i mekhanizmy. [Postresuscitation changes in the brain at the level of neuronal populations: patterns and mechanisms]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 69–78. [In Russ.]
 5. *Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V., Moroz V.V., Ostrova I.V., Gudaseva T.A., Seredenin S.B.* Vliyaniye mimitika faktora rosta nervov GK-2 na strukturno-funktsionalnoye sostoyaniye mozga v rannem postreanimatsionnom periode. [Effect of the nerve growth factor mimetic GK-2 on brain structural and functional state in the early postresuscitation period]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (5): 19–23. [In Russ.]
 6. *Zarzhetsky Yu.V., Volkov A.V.* Nekotorye voprosy patogeneza i terapii terminalnykh i postreanimatsionnykh sostoyanii (eksperimentalnye issledovaniya). [Some problems of the pathogenesis and therapy of terminal and postresuscitation conditions (experimental studies)]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 55–68. [In Russ.]
 7. *Akalaev R.N., Stopnitsky A.A.* Optimizatsiya lecheniya ostrykh otravlenii ugarnym gazom. [Optimization of treatment for acute carbon monoxide poisoning]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (3): 42–44. [In Russ.]
 8. *Moroz V.V., Karmen N.B., Maevsky E.I.* Mekhanizmy vtorichnogo povrezhdeniya neironov pri tyazheloi cherepno-mozgovoi travme (chast 2). [Mechanisms of secondary neuronal damage in severe brain injury (Part 2)]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (5): 44–47. [In Russ.]
 9. *Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Khonelidze R.S., Kakorina E.P., Mikhailova L.A.* Sovremennoye sostoyaniye ostroi zaboлеваemosti khimicheskoi etiologii v Rossiiskoi Federatsii. [State-of-the-art of acute illness of chemical etiology in the Russian Federation]. *Toksikologichesky Vestnik*. 2004; 3: 2–6. [In Russ.]
 10. *Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A.* Toksicheskoe porazheniye dykhatelnoi sistemy pri ostrykh otravleniyakh. [Toxic damage to the respiratory system after acute poisonings]. Moscow: Medpraktika; 2004. [In Russ.]
 11. *Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Rozhkov P.G., Gasimova Z.M., Elkov A.N., Baturova I.V.* Kontseptsiya snizheniya smertnosti naseleniya Rossiiskoi Federatsii pri ostrykh otravleniyakh khimicheskoi etiologii. [The concept of reducing mortality rates from acute chemical poisoning in the Russian Federation]. *Problemy Okruzhayushchei Sredy i Prirodnnykh Resursov*. 2009; 7: 3–62. [In Russ.]
 12. *Belova M.V., Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A.* Okislitelnyy stress v neotlozhnoi toksikologii. [Oxidative stress in emergency toxicology]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 40–44. [In Russ.]
 13. *Matkevich V.A., Luzhnikov E.A., Ilyashenko K.K., Petrov S.I., Rozhkov P.G.* Rol enteralnoi detoksikatsii organizma v profilaktike i lechenii pnevmonii pri ostrykh otravleniyakh psikhofarmakologicheskimi preparatami. [Role of the body's enteral detoxification in the prevention and treatment of pneumonia in acute poisoning by psychopharmacological drugs]. *Toksikologichesky Vestnik*. 2012; 3: 25–28. [In Russ.]
 14. *Matkevich V.A., Luzhnikov E.A., Rozhkov P.G., Belova M.V.* Sochetannoye primeneniye enterosorbtsii i kishechnogo lavazha pri ostrykh peroralnykh otravleniyakh psikhofarmakologicheskimi sredstvami. [Combined application of enterosorption and intestinal lavage in acute oral poisoning by psychopharmacological agents]. *Toksikologichesky Vestnik*. 2011; 2: 24–26. [In Russ.]
 15. *Luzhnikov E.A., Golfarb Yu.S., Ilyashenko K.K.* Endotoksikoz kak sodержaniye postreanimatsionnoi bolezni pri ostrykh otravleniyakh. [Endotoxemia as the content of postresuscitation disease in acute poisoning]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 48–54. [In Russ.]
 16. *Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N.* Klinicheskaya toksikologiya. [Clinical toxicology]. Moscow: Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo; 2008. [In Russ.]
 17. *Osipova N.A., Edeleva N.V., Yakubovskaya R.I., Nemtsova E.R., Chissov V.I.* Okislitelnyy stress pri kriticheskikh sostoyaniyakh i ego korektsiya. [Oxidative stress in critical conditions and its correction]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008; 4 (2): 98–102. [In Russ.]
 18. *Alekhnovich A.V., Ilyashenko K.K., Elkov A.N., Lezhenina N.F., Livanov A.S.* Sravnitel'naya otsenka klinicheskoi effektivnosti antigipoksantov u bolnykh s ostryimi otravleniyami psikhotropnymi preparatami. [Comparative evaluation of the clinical efficacy of antihypoxants in patients with acute poisoning with psychotropic drugs]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (1): 58–60. [In Russ.]
 19. *Livanov G.A., Kalmanson M.L., Batotsyrenov B.V., Glushkov S.I., Lodyagin A.N.* Farmakologicheskaya korektsiya posledstviy gipoksii u bolnykh v toksicheskoi kome vsledstviye ostrykh otravlenii yadami neirotropnogo deistviya. [Drug correction of hypoxia aftereffects in patients with toxic coma caused by acute neurotoxic poisoning]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2002; 2: 14–17. [In Russ.]
 20. *Gerasimov L.V., Moroz V.V.* Vodno-elektrolitnyy i kislotno-osnovnoy balans u bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. [Water-electrolyte and acid-base balance in critically ill patients]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008; 4 (4): 79–85. [In Russ.]
 21. *Ryabov G.A.* Gipoksiya kriticheskikh sostoyanii. [Hypoxia of critical conditions]. Moscow: Meditsina Publishers; 1988. [In Russ.]
 22. *Jean P.A., Reed D.J.* Utilization of glutathione during 1,2-dihaloethane metabolism in rat hepatocytes. *Chem. Res. Toxicol.* 1992; 5 (3): 386–391.
 23. *Lu S.C., Kuhlenkamp J., Ge J.L., Sun W.M., Kaplowitz N.* Specificity and directionality of thiol effects on sinusoidal glutathione transport in rat liver. *Mol. Pharmacol.* 1994; 46 (3): 578–585.
 24. *Wang S.T., Kuo J.H., Chou R.G., Lii C.K.* Vitamin E protection of cell morphology and protein thiols in rat hepatocytes treated with tert-butyl hydroperoxide. *Toxicol. Lett.* 1996; 89 (2): 91–98.

Поступила 06.05.13

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 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.*