

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ТОКСИКОЗА

© **И.В.Зарубина**

УДК 616.36/.61-008.6]-001]+ 615.03

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

травматический токсикоз; полиорганная недостаточность; метаболическая коррекция.

Резюме

В обзоре рассматривается развитие гепаторенального синдрома и эндотоксикоза при тяжелой компрессионной травме. Особое внимание уделено предупреждению развития органопатологии при травматическом токсикозе с помощью антигипоксических фармакологических средств. Изложены перспективы применения сукцинатсодержащих антигипоксантов для коррекции функционально-метаболической активности печени при травматическом токсикозе.

Патофизиологический подход к проблеме травматической болезни в целом, и травматического токсикоза в частности, позволил сформулировать концепцию полиорганной или полисистемной недостаточности. Под полиорганной недостаточностью понимают неспецифические нарушения в жизненно важных органах и системах вследствие тяжелых травм и имеющие определенную клиническую манифестацию [14, 25, 103, 123, 127, 121]. Выраженность полиорганной недостаточности определяется исходным функциональным состоянием и различной способностью органов переносить кислородную недостаточность [114, 115]. Некоторые авторы рассматривают синдром полиорганной недостаточности как клинически конечную стадию системного метаболического ответа организма на травму с развитием почечной и печеночной дисфункции [44, 51]. Острая печеночно-почечная недостаточность при тяжелых травмах по частоте возникновения занимает второе место после дыхательной недостаточности [37].

Особенностью травматического токсикоза является одновременное повреждение почек и печени, что в клинике представляют как гепаторенальный синдром или полиорганную недостаточность. Гепаторенальный синдром — это особое патофизиологическое состояние, возникающее вследствие изменения соотношения в системной гемодинамике и выделительной функции почек с развитием вазоконстрикции и вазодилатации на уровне почечного циркуляторного русла [24]. Тяжесть гепаторенального синдрома во многом определяет течение и исход тяжелой компрессионной травмы [55]. При развитии гепаторенального синдрома прогноз выживания

неблагоприятный в связи с минимальными шансами на восстановление функции почек. При прогрессирующем гепаторенальном синдроме в течение первых 2,5 месяцев умирает 90% пациентов [128].

Острая почечная недостаточность часто становится причиной гибели пострадавших с тяжелой компрессионной травмой [133]. Летальность при данной форме острой почечной недостаточности варьирует от 50% до 70%, а при присоединении полиорганной недостаточности — до 85–95% [102, 73]. Нарушения функции почек наблюдаются еще в компрессионном периоде вследствие длительного спазма клубочковых сосудов почек и рассматриваются с позиций страдания всего организма — централизации кровообращения, плазмопотери и уменьшения ОЦП и ОЦК, сгущения крови, ухудшения работы сердца, легких, изменений метаболизма [72]. Кроме того, в раннем посткомпрессионном периоде значительную роль играет токсемия, которая вызывает повреждения различных клеточных элементов нефрона. Таким образом, острая почечная недостаточность является не осложнением, а характерным клиническим проявлением травматического токсикоза, обусловленным нарушением клубочковой фильтрации, обтурацией канальцев глобулами дезэмульгированного жира и гематином.

По данным Г. Г. Савицкого и др. (1990), у животных (собак) уже в периоде компрессии часовой диурез уменьшается вдвое вследствие воздействия катехоламинов, выделяющихся в большом количестве корой надпочечников под влиянием боли, на систему микроциркуляции почек [80]. Подтверждена закономерность: чем тяжелее травма и интоксикация, тем ниже диурез. Другими авторами показано, что уремический синдром у пострадавших развивается в первые сутки после травмы [105, 132]. Так, у пострадавших с травматическим токсикозом почечная дисфункция обнаруживается у 47,8%, острая почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести у 27% [23]. Острая почечная недостаточность развивается в основном на 5–7-е сутки после компрессии и основными ее причинами становятся жировая эмболия, тромбоемболия клубочковых сосудов почек и разрушение сосудов клубочковой системы, базальной мембраны канальцев почек поступающими эндотоксинами [77, 129]. По данным E. Erek et al. [117], у пострадавших при землетрясении в 1999 г. в Турции наблюдалась в 53% оли-

гурия, в 94 % уремия, у 42 % гиперкалиемия, у 83 % гипокальциемия, у 87 % высокое содержание в моче креатинина.

Полагают, что основной причиной развития острой почечной недостаточности при травматическом токсикозе является явление рабдомиолиза, вызванного повреждением сарколеммы мышц и выходом в сосудистое русло клеточных компонентов и метаболитов, что сопровождается миоглобинурией [118, 122, 124]. При кислой реакции мочи миоглобин трансформируется в солянокислый гематин, выпадает в осадок, закупоривает извитые канальцы и оказывает выраженное нефротоксическое действие [98, 125]. Повышается проницаемость капилляров почек и в моче появляются белок, цилиндры, эритроциты [99].

Почки не относятся к органам с преимущественной циркуляцией при шоке и это очень быстро приводит к изменениям в их метаболизме и функции. У пострадавших с компрессионной травмой резко повышается активность креатинфосфокиназы [126]. Полагают, что активность сывороточной креатинфосфокиназы может служить эффективным маркером тяжести острой почечной недостаточности в условиях рабдомиолиза [113]. Рабдомиолиз сопровождается усилением свободнорадикальных процессов и снижением активности супероксиддисмутазы [112].

С увеличением длительности повреждения мягких тканей уменьшается скорость окисления малата и увеличивается отношение цитрата к малату, что свидетельствует об усилении процессов глюконеогенеза и анаэробного гликолиза в почках [62]. Снижаются скорость переноса электронов на кислород и образование макроэргических фосфатов в компрессионном периоде. Авторы относят найденные изменения в почках к первым двум фазам острой почечной недостаточности — гипоксического и олигурического повреждений.

Развивающаяся острая почечная недостаточность тем тяжелее, чем обширнее зона повреждения мышц и чем длительнее было их раздавливание [130]. По данным Sever M. S. et al. [129], во время землетрясения в 1999 г. в Турции у 61,4 % пострадавших с травматическим токсикозом наблюдалась олигоанурия в течение 10–17 дней посттравматического периода.

Изменения электролитного баланса при травматическом токсикозе отягощают нарушения выделительной способности почек [84]. При повреждении опорно-двигательного аппарата с разможением конечностей в первые трое суток у пострадавших нарушается выделительная функция почек, преобладает гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия гиперфосфатаземия [89, 111]. Авторы полагают, что в генезе возникновения изменений концентраций электролитов играют роль перемещение ионов в интерстициальное пространство и усиление выведения их из организма почками.

Нарушение электролитного баланса, появление большого количества токсических продуктов поврежденных тканей и нарушенного метаболизма являются причиной развивающейся в декомпрессионном периоде токсемии. Показано, что губительными для организма последствиями неадекватной реперфузии ишемизированных тканей, являются цитолиз и эндотоксикоз [28, 77].

Наряду с нарушениями почек при травматическом токсикозе повреждаются и функции печени [68]. У больных с миоренальным синдромом обнаруживаются поражения печени в 100 % случаев, выражающиеся в массивных коагуляционных некрозах, жировой и белковой дистрофии гепатоцитов [36]. Выявлены морфологические изменения в печени и при экспериментальной почечной недостаточности [64]. Увеличение и болезненность печени обнаруживается при почечной недостаточности наиболее постоянно. Исследование белков плазмы больных с острой почечной недостаточностью выявили гипопроотеинемия и диспротеинемия, в том числе гипоглобулинемию, зависящие от функционального состояния печени. Обнаружены также снижение содержания сывороточного железа, уменьшение насыщения трансферина железом, изменения порфиринового обмена, что указывает на нарушение деятельности печени. Часто при поражениях почек в крови больных наблюдают повышенное содержание печеночно-специфических ферментов: аргиназы, аланин-и аспартаттрансфераз; снижение уровня экскреционных холинэстераз, щелочной фосфатазы, что свидетельствует об изменении ферментообразующей функции печени при почечной недостаточности [105]. Нейрогуморальные расстройства, нарушения кровообращения, билирубинемия, гиперферментемия ведут к одновременному повреждению почек и печени [119]. Это подтверждает положение, что между почками и печенью существуют тесные функциональные связи, обеспечивающие их сопряженное участие.

Описывая клиническую картину травматического токсикоза, А. Я. Пытель [75] большое значение придавал нарушениям функции печени, на которую возрастает нагрузка по обезвреживанию токсических продуктов, поступающих в избыточном количестве. Одним из триггеров эндотоксикоза является гиперметаболизм, возникающий в ответ на тяжелую компрессионную травму.

Эндотоксикоз — звено, замыкающее «порочный круг» травматической болезни. С одной стороны, именно эндотоксикоз является причиной нарушения функции большинства органов и систем и формирования полиорганной недостаточности, и с другой стороны, именно нарушение функции жизненно важных органов (печень, почки и др.) приводит к нарушению процессов детоксикации с развитием явлений интоксикации [48]. Кроме того, именно

эндотоксикоз является причиной системного воспалительного ответа при компрессионной травме [49] и одним из важных факторов, который определяет ход и тяжесть травматической болезни [6, 7, 61, 97]. Эндотоксикоз, метаболический и иммунный дистресс являются составными частями синдрома полиорганной недостаточности и его главными проявлениями [29, 110].

Тяжелая компрессионная травма вызывает нарушения кровообращения в печени. Существенной особенностью печеночного кровотока является его большая интенсивность, связанная с высоким уровнем метаболических процессов в печени. Однако в компрессионном периоде и после декомпрессии наблюдается относительное уменьшение кровенаполнения печени. В позднем декомпрессионном периоде развивается анемизация печени [81]. Одновременно изменяется и микроциркуляция в печени. Так, по периферии долек преобладают участки полнокровия, экстравазации крови. Функционируют лишь прямые синусоиды, четко видны только крупные разветвления центральных венул [31]. В центре долек ткань печени ишемична, портальные венулы и артериолы не обнаруживаются [90]. Спустя 6 ч после более длительной компрессии в течение 3 ч интенсивность локального кровотока в печени снижается на 10%, а спустя 12 ч — на 16%. Наиболее значительные изменения кровотока в печени наблюдаются при компрессии в течение 6 ч. Уже спустя 1 ч после декомпрессии интенсивность локального кровотока в печени уменьшается на 30%, а спустя 12 ч значения интенсивности локального кровотока остаются на 23% ниже исходных величин. Таким образом, при тяжелой компрессионной травме наблюдается уменьшение кровоснабжения печени и эти изменения углубляются по мере удлинения периода компрессии и декомпрессии. Тяжелая степень компрессии влечет значительные изменения кровоснабжения печени вследствие истощения адаптационных возможностей организма.

Следствием недостаточности кровоснабжения печени является тяжелая гипоксия органа [20]. Печень в норме отличается высоким потреблением кислорода, но в силу преимущественного кровоснабжения из системы воротной вены около 20% гепатоцитов имеют низкое (0–10 мм рт. ст.) напряжение кислорода и в печени существуют гипоксические микроучастки. Печень может нормально функционировать практически в анаэробных условиях в течение часа. Но при травматическом токсикозе вследствие глубокой гипоксии органа в печени развиваются метаболические нарушения.

Метаболическая и функциональная активность печени хорошо изучена при геморрагическом, эндотоксиновом, ожоговом, травматическом шоке [39, 22, 63]. Комплекс возникающих при этом структурных и функциональных нарушений получил название «шоковой клетки», одним из основных факторов па-

тогенеза которой является гипоксия. С учетом этого положения можно с уверенностью полагать, что предупреждению развития органопатологии при травматическом токсикозе будет способствовать раннее применение антигипоксических фармакологических средств.

Наиболее перспективными цитопротекторами являются метаболические препараты, которые благодаря своим клинико-фармакологическим свойствам широко вошли в практическую медицину [47]. Они отличаются высокой лечебной эффективностью и безопасностью, незначительной токсичностью, позитивным взаимодействием с другими медикаментами [91, 92]. Среди подобных препаратов следует выделить субстратные антигипоксанты [32, 34]. Клиническое применение антигипоксантов при травматическом токсикозе определяется представлениями о направлении их основного действия при сопутствующей органопатологии и их доступностью для практических врачей, которая формируется научными разработками и промышленным производством таких препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ СУБСТРАТНЫХ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ АНТИГИПОКСАНТОВ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ТОКСИКОЗЕ

С позиций молекулярной фармакологии применение субстратных антигипоксантов при тяжелой компрессионной травме и сопутствующей тканевой гипоксии обусловлено возникновением субстратного «голода» вследствие нарушения поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот [33]. Возрастает потеря интермедиаторов цикла Кребса и нарушается пополнение пула кислот [10]. В связи с этим для повышения энергетического потенциала клетки следует использовать субстраты цикла трикарбоновых кислот и в первую очередь сукцинат и его соли [87, 88]. Сукцинат — субстрат цикла трикарбоновых кислот, окисляющийся ферментом II митохондриального комплекса сукцинатдегидрогеназой. Известный феномен быстрого окисления сукцината при внесении во внутреннюю среду его избытка, получил название — монополизация сукцинатом дыхательной цепи окисления. Это явление имеет важное биологическое значение, поскольку сопровождается быстрым восстановлением пула динуклеотидов и АТФ. Термодинамические преимущества сукцината в скорости окисления над другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях тканевой гипоксии, когда НАД-зависимый транспорт электронов в дыхательной цепи тормозится, а активность сукцинатдегидрогеназы и продукция эндогенного сукцината возрастает [46]. Это позволяет сукцинату выигрывать конкуренцию в работе дыхательной цепи митохондрий перед НАД-зависимыми субстратами, например, альфа-кетоглутаратом. В условиях тканевой гипоксии эффекты сукцината сопровожда-

ются уменьшением или полной компенсацией посттравматического метаболического ацидоза. Такой эффект связывают прежде всего с энергодающим воздействием сукцината, в результате чего увеличивается синтез АТФ, ингибируется гликолиз и усиливается глюконеогенез [59]. Энерготропные и антигипоксические свойства сукцината разнообразны [56, 57]. Сукцинат стимулирует синтез восстановительных факторов в клетке, обладает антиоксидантным действием, участвует в липидном обмене [70]. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке [40]. Эффект экзогенного сукцината связан с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы. В условиях гипоксии органов и тканей при травме и шоке образование сукцината возможно в реакции окислительного дезаминирования α -кетоглутаровой кислоты в печени. Дополнительное образование сукцината возможно в цикле Робертсона с образованием таких субстратов, как ГАМК, ГОМК и янтарный полуальдегид.

В последние годы выявлена регуляторная связь сукцината с симпатической системой и уровнем моноаминов [104]. Наряду с этим установлено, что сукцинат является лигандом рецепторов семейства G-белок-сопряженных рецепторов и экспрессирует их [120]. Следовательно, сукцинат выполняет регуляторную функцию сигнальных молекул, участвующих в поддержании метаболического гомеостаза на системном уровне [60, 116]. Эти свойства сукцината как фармакологического средства для лечения травматического токсикоза весьма перспективны, поскольку G-сукцинат сопряженный рецептор GPR91 (orphan G-protein-coupled receptor) выполняет регуляторную роль в сосудисто-почечной гипертензии и почечной недостаточности. Таким образом, правомочность применения сукцината для метаболической коррекции нарушенных функций организма не вызывает сомнения.

Клинические исследования показали высокий терапевтический эффект сукцината при гипоксических нарушениях различного генеза и широкую перспективность его лечебного применения, в том числе при поражениях печени различной этиологии, в качестве стимулятора посттравматической регенерации, для коррекции иммунодепрессии, для повышения устойчивости организма к эндотоксикозу и, наконец, как антистрессорного средства [42]. Антистрессорный эффект янтарной кислоты обусловлен ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот и способностью увеличивать через шунт Робертса содержание γ -аминомасляной кислоты. Включение в рецептуры противошоковых плазмозамещающих растворов сукцината позволяет повысить их гемодинамические эффекты и лечебное действие при шоке [83].

Однако экзогенный сукцинат становится малоэффективным при действии экстремальных факторов. Отчасти это обусловлено его невысокой проницаемостью через биологические мембраны, но в условиях гипоксии при увеличении проницаемости клеточных мембран биодоступность сукцината возрастает. Повышения биодоступности сукцината добиваются комбинированным его введением с различными метаболитами (лимонной, яблочной кислотами). Соли янтарной кислоты и смеси (лимонтар — сукцинат натрия и лимонная кислота) становятся доступными митохондриям и окисляются в них [41].

Высокая антигипоксическая и антиоксидантная активность сукцината нашла реализацию в инфузионной среде «реамберин 1,5% для инфузий», в состав которого входит активное вещество — смешанная натрий N-метилглутаминовая соль янтарной кислоты, электролиты в оптимальных для солевого кровезаменителя концентрациях (N- (1-дезоксид-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината). Опыт применения реамберина у пациентов с тяжелой механической желтухой, при токсических поражениях печени, у больных с критическими состояниями различного генеза обуславливают широкое применение реамберина как лекарственного средства в медицине критических состояний [100]. Эффективно использование реамберина у больных с острой почечной недостаточностью, о чем свидетельствует быстрый переход из стадии олигурии в полиурию и увеличение суточного диуреза [43]. Высокие детоксицирующие свойства реамберина позволяют применять его в токсикологической практике [53, 54, 69]. Имеется опыт применения реамберина в педиатрической практике и в восстановительной медицине в качестве базисной инфузионной терапии при состояниях, требующих активного восстановления функций органов и систем организма [76, 79].

Нами установлено, что при травматическом токсикозе животных наблюдаются нарушения экскреторной функции, которые регистрировали по задержке выведения из крови красителя бромсульфалеина. Введение животным сразу после декомпрессии реамберина в дозе 10 мл/кг приводило к снижению коэффициента ретенции бромсульфалеина в крови спустя 24 ч после травмы на 54% и через 72 ч — на 62% (табл. 1).

■ Таблица 1. Влияние реамберина на ретенцию бромсульфалеина в крови животных при травматическом токсикозе ($M \pm m$, $n = 20$)

Группы животных	Коэффициент ретенции	
	24 ч	72 ч
Травма (контроль)	184 ± 14	186 ± 16
Травма + реамберин	85 ± 15*	71 ± 13*

* — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контролем

■ Таблица 2. Влияние реамберина на содержание токсических продуктов в крови крыс при травматическом токсикозе

Группы животных	Мочевина, ммоль/л	Мочевая кислота, мг/100 мл	Креатинин, мкмоль/л	Калий, ммоль/л
Контроль	7,1±6,0	3,2±0,5	57,21±12	4,2±0,8
Травма	21,8±11,0*	15,2±1,2*	178,4±15*	18,2±1,3*
Травма+ реамберин	15,4±12,0#	7,6±1,4*#	121,3±13*#	8,7±1,2*#

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

Введение реамберина также сопровождалось уменьшением проявлений эндотоксикоза через 12 ч после декомпрессии. На фоне действия реамберина содержание мочевины в крови травмированных животных снижалось на 29%, мочевины на 50%, креатинина на 32% и калия на 52% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Введение травмированным животным реамберина приводило к снижению интенсивности гиперферментемии: активность АлТ в крови животных достоверно уменьшалась на 26%, АсТ — на 24% (табл. 3).

Высокими энерготропными и антигипоксическими свойствами обладает проксипин, представляющий собой сукцинатный комплекс карбамоилпроизводного оксипиридина [21].

Отечественные биологически активные добавки с янтарной кислотой (янтавит, митомин и др.), среди которых шипучие таблетки «Яна» с содержанием 0,4 г янтарной кислоты широко используются при послеоперационной кишечной недостаточности в программах энтерального искусственного питания.

С активацией образования сукцината связывают антигипоксическое действие фумарата, глютаминовой кислоты, оксибутирата натрия. Установлено, парентеральным применением фумарата можно стимулировать анаэробные энергодающие процессы. Проведенные исследования свидетельствуют о субстратном характере действия препарата в условиях органной гипоксии [71]. Фумарат является активным компонентом отечественного солевого инфузионного раствора «мафусол» (14 г в 1 л) и комбинированного синтетического коллоидного кровезаменителя на основе полиэтиленоксида полиоксифумарина. Оба препарата в настоящее время успешно используются в клинике для борьбы с постгипоксическими нарушениями, возникающими при гиповолемических состояниях различного генеза [82, 87, 108]. Однако при гипоксическом состоянии, развившемся на фоне нормоволемии, противопоказано введение больших объемов жидкости и использование антигипоксанта фумарата натрия в виде инфузионных растворов в составе мафусола и полиоксифумарина затруднено. В этом

случае внутривенно применяют препарат конфумин, содержащий 15%-й раствор фумарата, что в 10 раз больше, чем в мафусоле [86]. Такая лекарственная форма фумарата натрия позволяет применять его как антигипоксический компонент в схемах инфузионно-трансфузионной терапии при гиповолемии различного генеза, а также как самостоятельное лекарственное средство при гипоксии в условиях нормоволемии [83].

В последние годы внедрен в клиническую практику препарат цитофлавин, фармакологические эффекты которого обусловлены комплексным воздействием входящих в его состав инозина (20 мг), никотинамида (10 мг), рибофлавина (2 мг) и сукцината (100 мг). Эффекты цитофлавина обусловлены метаболическими свойствами его компонентов и в целом заключаются в стимулировании клеточного дыхания, процессов энергообразования и синтеза белка, утилизации глюкозы и жирных кислот, улучшении утилизации кислорода тканями, регуляции свободнорадикальных процессов [2, 4, 5].

На системном уровне эффекты цитофлавина проявляются в противогипоксическом, антиоксидантном, нейротропном, антигипоксическом действии [5, 109]. Цитофлавин применяют для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического и травматического генеза [8, 9, 85]. Так, при черепно-мозговой травме применение цитофлавина снижало продолжительность комы, на 45% увеличивало потребление тканями кислорода, восстанавливало показатели гемодинамики и сокращало время пребывания пострадавших в стационаре [106].

Эффективность цитофлавина доказана в комплексном лечении больных с токсической и гипоксической энцефалопатией, при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, газовой гангренозной интоксикации [53, 101]. Использование цитофлавина в ранней фазе острых тяжелых отравлений нейротропными ядами восстанавливает основные звенья иммунитета: Т-системы, В-системы и фагоцитарной системы у больных в критических состояниях.

■ Таблица 3. Влияние реамберина на активность аланин- и аспартатаминотрансфераз в крови крыс при травматическом токсикозе

Группы животных	АлАТ, мкмоль/мл ч	АсАТ, мкмоль/мл ч
Контроль	1,58±0,34	1,48±0,35
Травма	3,88±0,36*	2,96±0,33*
Травма + реамберин	2,84±0,32*#	2,25±0,27*#

* — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

■ Таблица 4. Влияние цитофлавина на содержание лактата и пирувата в крови крыс при травматическом токсикозе ($M \pm t, n = 10-15$)

Время после травмы, ч	Воздействие	Лактат, ммоль/л	ПВК, ммоль/л
12	Иммобилизация	2,7±0,6	2,6±0,5
	Травма	9,6±0,6*	0,8±0,5*
	Травма + цитофлавин	6,5±0,7**	1,9±0,3**

* — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с иммобилизованными животными, ** — по сравнению с травмированными крысами

Известные механизмы действия цитофлавина и накопленные сведения о позитивных свойствах препарата при гипоксических состояниях различного генеза позволяют расширить показания к его назначению в качестве субстратного антигипоксанта при травматическом токсикозе.

Нами показано, что введение перед декомпрессией животным цитофлавина в дозе 1,5 мл/кг достоверно увеличивало через 12 ч после травмы у них частоту дыхания, артериальное давление и частоту сердечных сокращений в среднем на 35%, ректальная температура увеличивалась с $33,80 \pm 0,1$ до $37,20 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Потребление кислорода крысами на фоне действия цитофлавина достоверно увеличивалось на 48%. На фоне действия цитофлавина через 12 ч после декомпрессии в крови животных снижалось содержание лактата на 32% и увеличивалось в 2,4 раза содержание пирувата (табл. 4).

Антиацидотический эффект цитофлавина может быть обусловлен входящим в его состав сукцинатом. Известно, что в условиях тканевой гипоксии эффекты сукцината сопровождаются уменьшением или полной компенсацией посттравматического метаболического ацидоза. Такой эффект связывают, прежде всего, с энергодающим воздействием сукцината, в результате чего увеличивается синтез АТФ, ингиби-

руется гликолиз и усиливается глюконеогенез. Кроме того, сукцинат положительно влияет на оксигенацию внутриклеточной среды, стабилизирует структуру и функцию митохондрий, является индуктором синтеза некоторых белков, влияет на ионный обмен в клетке. Полагают, что эффект экзогенного сукцината связан с восстановлением активности ключевого фермента окислительно-восстановительной активности митохондрий — цитохромоксидазы. Действительно, применение цитофлавина в дозе 1,5 мл/кг при травматическом токсикозе способствует восстановлению основных функциональных систем и кислотно-основного состояния через 12 ч после декомпрессии. На фоне действия цитофлавина через 12 ч после декомпрессии увеличивался рН крови с $7,17 \pm 0,02$ до $7,22 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Увеличивалось на 32% напряжение кислорода в крови и величина актуального бикарбоната на 66% на фоне снижения напряжения углекислого газа на 41% и уменьшения дефицита буферных оснований на 46% ($p < 0,05$).

Неполноценность системы окислительного фосфорилирования при травматическом токсикозе, интенсификация катаболических реакций и снижение анаболических приводит к субстратному и энергетическому истощению. Прогрессивное снижение макроэнергетических фосфатов в печени при тяжелой ком-

■ Таблица 5. Влияние цитофлавина на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс после тяжелой компрессионной травмы ($M \pm t, n = 10$)

Время после воздействия, ч	Воздействие	АТФ, мкмоль/г	АДФ, мкмоль/г	АМФ, мкмоль/г	Энергетический заряд адениловой системы	цАМФ, нмоль/г
Интактные животные	—	3,28±0,12	0,52±0,02	0,32±0,02	0,859±0,007	985±35
0	Иммобилизация	2,85±0,11	0,67±0,05	0,41±0,03	0,810±0,007	900±37
	Травма	2,00±0,09 ^{аb}	0,89±0,06 ^{аb}	0,56±0,01 ^{аb}	0,709±0,007 ^{аb}	783±34 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	1,88±0,05 ^{аb}	0,95±0,05 ^а	0,48±0,05 ^{аb}	0,711±0,007 ^а	810±42 ^а
6	Иммобилизация	1,88±0,12 ^а	0,84±0,07 ^а	0,63±0,13 ^а	0,687±0,007 ^а	825±24 ^а
	Травма	1,12±0,14 ^{аb}	1,19±0,11 ^{аb}	1,15±0,13 ^{аb}	0,496±0,007 ^{аb}	565±35 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	1,54±0,15 ^{аb}	0,98±0,05 ^а	0,88±0,08 ^а	0,597±0,007 ^{аb}	678±26 ^{аb}
12	Иммобилизация	2,27±0,11 ^а	0,62±0,08 ^а	0,59±0,07 ^а	0,739±0,007 ^а	886±28 ^а
	Травма	1,57±0,12 ^{аb}	1,00±0,07 ^{аb}	0,87±0,09 ^{аb}	0,585±0,007 ^{аb}	671±32 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	1,74±0,09 ^{аb}	0,79±0,05 ^{аb}	0,71±0,05 ^а	0,659±0,007 ^{аb}	745±28 ^{аb}
24	Иммобилизация	2,77±0,14 ^а	0,62±0,17	0,42±0,09	0,808±0,007	885±25
	Травма	1,99±0,25 ^{аb}	0,78±0,16 ^{аb}	0,59±0,08 ^{аb}	0,708±0,007 ^{аb}	705±32 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	2,57±0,05 ^б	0,66±0,11 ^б	0,48±0,05 ^б	0,782±0,007 ^б	800±27 ^б
72	Иммобилизация	2,85±0,05	0,66±0,15	0,40±0,08	0,813±0,007	946±34
	Травма	2,20±0,07 ^а	0,71±0,13 ^а	0,52±0,07 ^а	0,745±0,007 ^а	817±32 ^{аb}
	Травма + цитофлавин	3,18±0,05 ^б	0,51±0,10 ^б	0,35±0,05 ^б	0,842±0,007 ^б	910±38 ^б

^а — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ^б — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией, ^в — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

прессионной травме свидетельствует о нарушении митохондриальной выработки АТФ и ингибировании гликолитического пути освобождения энергии. Наиболее выраженные изменения адениннуклеотидного пула обнаружены через 6 ч после травмы, а к третьим суткам энергетический заряд адениловой системы оставался ниже, чем у интактных животных [35]. Системное введение крысам цитофлавина (1,5 мл/кг) повышает энергетический потенциал печени и восстанавливает его на третьи сутки посттравматического периода, что свидетельствует о его выраженных энергостабилизирующих свойствах (табл. 5).

Перспективным сукцинатсодержащим препаратом, разработанным на основе 3-оксипиридина, является мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат). В присутствии мексидола происходит активация сукциноксидазного пути окисления, что сопровождается восстановлением пиридиннуклеотидов и флавопротеидов. В присутствии мексидола митохондрии находятся в более энергизированном состоянии, чем при окислении одного эндогенного сукцината натрия. Мексидол удачно сочетает антиоксидантные свойства, присущие оксипиридину, с антигипоксической активностью сукцината [17, 18]. Механизм действия мексидола в основном обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием [58, 94]. Мексидол реагирует с перекисными радикалами липидов и пептидов, повышает активность супероксиддисмутазы и других ферментов антиоксидантной защиты [16]. Показана способность мексидола защищать железосерные центры дыхательной цепи митохондрий, цитохром Р-450 эндоплазматического ретикула от окисления и регулировать образование NO в тканях печени мышей [3]. Мексидол способен модулировать атромбогенные свойства эндотелия сосудистой стенки, что продемонстрировано у пациентов с нарушениями в системе гемореологии, у которых мексидол способствовал улучшению перфузионных характеристик тканей при неглубоком их снижении [96].

Спектр эффектов мексидола позволяет применять его в различных областях медицины при широком круге патологий [67]. В хирургии и травматологии для местного лечения гнойных ран применяются перевязочные материалы с иммобилизованным мексидолом [30]. Показано в эксперименте, что 3-дневный курс мексидола в дозе 25 мг/кг массы животного купирует некротические процессы в коже. В качестве мишеней действия мексидола авторы рассматривают NADH-убихинон-редуктазную и сукцинат-убихинон-редуктазную системы. В основе выраженного дерматопротекторного действия мексидола лежит воздействие на системы энергетического обеспечения за счет регуляторной роли мексидола в контроле активности ферментных систем цепи транспорта электронов и обмена убихинона, а также его антиоксидантные свойства [19]. Установлено, что мексидол обладает антимицробной

активностью по отношению к большинству штаммов микроорганизмов, что при его парентеральном введении, наряду с местным использованием биологически активных раневых покрытий, содержащих мексидол с трипсином и ионами меди, ограничивает расширение вторичного некроза [66]. Эффективен мексидол в лечении асептических ран [26]. Мексидол обладает выраженным гепатопротекторным действием [27, 95, 107]. Поликомпонентность действия мексидола определяет его использование в качестве эффективного антиоксидантного средства в экстремальных ситуациях, травмах и шоке [18]. В частности, выявлены защитные свойства мексидола при длительном иммобилизационном стрессе [13, 38].

Другим перспективным сукцинатсодержащим препаратом, синтезированным на основе карбомилпиридина, является проксипин, который обладает высокой антигипоксической активностью [58]. Следует отметить, что по гипоксической активности сукцинатсодержащие производные 3-оксипиридина превосходят реамберин [15].

Показано, что сукцинатсодержащие препараты следует вводить только при отсутствии тяжелой митохондриальной патологии [52]. В сравнительном исследовании эффективности сукцинатсодержащих препаратов показано, что введение при травматическом токсикозе реамберина, цитофлавина и метапрота-сукцината способствует восстановлению экскреторной функции печени, препятствует развитию гиперферментемии, предупреждает развитие почечной недостаточности вследствие снижения в крови уровня мочевины, мочевой кислоты, креатинина и калия. По убыванию эффективности защитного действия при травматическом токсикозе препараты можно расположить в ряду: метапрот плюс > цитофлавин > реамберин [35].

Таким образом, применение субстратных сукцинатсодержащих антигипоксантов позволит устранить возникающий при тяжелой компрессионной травме «субстратный голод» клеток и защитить структуру и функции митохондрий от повреждающего воздействия тканевой гипоксии. Это приводит к разрешению ряда функциональных расстройств, которые свойственны достаточно длительной гипоксии: замедления скорости движения крови по микрососудам, уменьшения количества функционирующих кровяных капилляров, нарастания агрегации форменных элементов крови. При этом дезагрегация тромбоцитов и эритроцитов может служить доказательством антигипоксического эффекта регуляторного антигипоксанта.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИГИПОКСАНТОВ С ЭЛЕКТРОНАКЦЕПТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ТОКСИКОЗЕ

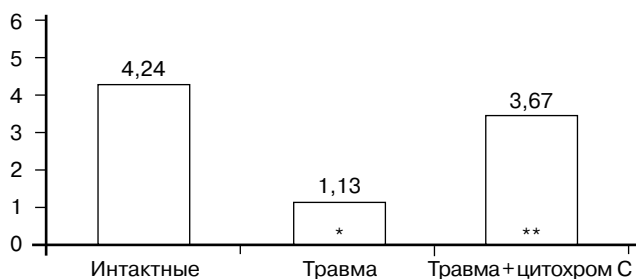
Нарушение при тяжелой компрессионной травме транспорта электронов по дыхательной цепи определяет применение средств, избирательно

■ Таблица 6. Влияние цитохрома С на содержание адениловых нуклеотидов в печени крыс при травматическом токсикозе ($M \pm m, n = 10-15$)

Группы животных	АТФ, мкмоль/г	АДФ, мкмоль/г	АМФ, мкмоль/г	Энергетический заряд адениловой системы
Интактные	3,28±0,12	0,52±0,02	0,32±0,02	0,859±0,007
Иммобилизация	2,27±0,11*	0,62±0,08*	0,59±0,07*	0,739±0,007*
Травма	1,57±0,12**	1,00±0,07**	0,87±0,09**	0,585±0,007**
Травма + цитохром С	2,22±0,08***	0,59±0,06***	0,49±0,05***	0,712±0,007***

* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией, *** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

действующих на окислительно-восстановительные процессы в клетке. Применение антигипоксантов с электронацепторными свойствами позволяет устранять нарушенные функции дыхательной цепи митохондрий и восстанавливать окислительное фосфорилирование. Препараты, способные формировать окислительно-восстановительные системы, должны иметь оптимальный редокс-потенциал, обладать конформационной доступностью при взаимодействии с митохондриальными комплексами, осуществлять одно- и двухэлектронный перенос. В полной мере этим требованиям отвечает естественный переносчик электронов по дыхательной цепи цитохром С [1, 50]. Известно, что при травматическом токсикозе нарушается проницаемость митохондриальных мембран, что способствует выходу из митохондрий эндогенного цитохрома С, угнетению дыхания и окислительного фосфорилирования. Подтверждением этому служат полученные нами данные о снижении содержания цитохрома С в пе-



■ Рисунок 1. Изменение содержания цитохрома С в печени крыс при травматическом токсикозе (* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными, ** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой)

■ Таблица 7. Влияние цитохрома С на содержание БСФ в крови крыс (мкмоль/100 мл) при травматическом токсикозе ($M \pm m, n = 10-15$)

Время наблюдений, мин	Группы крыс			
	интактные	иммобилизация	травма	травма + цитохром С
1	156 ± 11	170 ± 12	0**	128 ± 12***
2	174 ± 7	185 ± 8*	45 ± 11**	141 ± 14***
4	137 ± 6	155 ± 7*	108 ± 11**	127 ± 13***
8	82 ± 5	97 ± 5*	129 ± 10**	98 ± 11***
12	47 ± 6	58 ± 7*	120 ± 7**	71 ± 13***
16	20 ± 5	29 ± 7	95 ± 11**	25 ± 14***
32	2 ± 2	5 ± 2	58 ± 7**	6 ± 4***

* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией; *** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

чени крыс при травматическом токсикозе (рис. 1).

Введение крысам с травматическим токсикозом цитохрома С в дозе 5 мг/кг достоверно увеличивало его эндогенный пул в печени. Ранее считалось, что экзогенный цитохром С не способен проникать в клетку в силу своей относительно большой молекулярной массы, равной 13 кДа [11]. Однако работами С. Е. Манойлова и Ю. С. Манойлова показано, что при токсическом поражении печени введение цитохрома С повышает интенсивность дыхания гепатоцитов и степень его сопряженности с фосфорилированием [78]. Следовательно, можно предполагать, что восстановление в печени компонентов адениловой системы и величины их энергетического заряда при парентеральном введении крысам цитохрома С обусловлено его проникновением в печень и взаимодействием с ее ультраструктурами, и в первую очередь с митохондриями.

Действительно, парентеральное введение крысам с травматическим токсикозом цитохрома С в дозе 5 мг/кг повышает содержание АТФ и величину энергетического заряда адениловой системы (табл. 6).

Введение животным сразу после декомпрессии цитохрома С восстанавливает характер элиминации БСФ из крови крыс через 12 ч после травмы (табл. 7).

Максимум содержания красителя определяли на 2-й мин, затем его содержание плавно снижалось и на 32-й мин наблюдений определяли лишь незначительное содержание БСФ. Ретенция БСФ в крови крыс на фоне действия цитохрома С составляла 69%, что в 2 раза меньше, чем у нелеченных живот-

■ Таблица 8. Влияние цитохрома С на содержание мочевины, мочевой кислоты, креатинина и калия в крови крыс при травматическом токсикозе ($M \pm m, n = 10-15$)

Показатели	Группы крыс			
	интактные	иммобилизация	травма	травма + цитохром С
Мочевина, ммоль/л	7,1±6,0	8,2±3,5	21,8±11,0**	13,1±11,2***
Мочевая кислота, мг/100 мл	3,2±0,5	4,1±0,6	15,2±1,2**	8,2±1,6***
Креатинин, мкмоль/л	57,21±12	64,2±13	182,3±13**	110,3±14***
Калий, ммоль/л	4,2±0,8	5,3±0,6	18,2±1,3**	9,1±1,3***

* — $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными; ** — $p < 0,05$ в сравнении с иммобилизацией, *** — $p < 0,05$ в сравнении с травмой

ных. Таким образом, на фоне введения цитохрома С равномерное распределение БСФ и его удаление из крови животных отражает активную экскрецию красителя гепатоцитами и свидетельствует о восстановлении экскреторной функции печени.

Введение цитохрома С приводило к достоверному снижению уровня мочевины на 40% и мочевой кислоты на 46%, содержания креатинина на 39% и калия на 50% (табл. 8).

Имеются данные об антиоксидантном и антигипоксическом действии цитохрома С [38]. Полагают, что лечебный эффект цитохрома С обусловлен действием гемпептидов, являющихся продуктами его метаболизма [65]. Эффекты цитохрома С возрастают при использовании его липосомальной формы [45].

С увеличением длительности и тяжести тканевой гипоксии при тяжелой травме и появлением декомпенсации энергетического обмена в виде нарушения переноса электронов на участке цитохромов b—c, связанном с лабильностью мембран, положительный эффект оказывает экзогенный КоQ, способствующий восстановлению дыхательной цепи митохондрий. КоQ (убихинон) в качестве редокс-медиатора дыхательной цепи на участке между флавопротеин дегидрогеназой и комплексом b—c₁ стабилизирует внутренние мембраны митохондрий, снимает ингибирование сукцинатоксидазы и НАДН-оксидазы (Виноградов В. М., Криворучко Б. И., 2004). Убихинон оказывает позитивный эффект при ишемии печени [131].

Эффективность антигипоксической защиты тканей, органов и в целом организма возрастает при комбинированном применении цитохрома С с КоQ, или при их сочетании с другими метаболитами, что позволяет воздействовать на различные мишени поврежденного метаболизма. Примером служит смесь НАД, цитохрома С и инозина (энергостим). Эффективно использование КоQ и цитохрома С с сукцинатом [32, 34].

Высокими донорно-акцепторными свойствами, обладают орто-бензохиноны и 1,4-нафтохиноны, взаимодействующие с митохондриальным и экзогенным фондом пиридиннуклеотидов и способные шунтировать перенос электронов на участке НАДН—СоQ. К подобным препаратам относится менадион, получивший практическое применение в качестве лечебного средства при миопатиях, связанных с недостаточностью митохондриальной НАДН-дегидрогеназы. Восстановлению функционирования дыхательных ферментов при гипоксии способствуют син-

тетические переносчики кислорода по типу убихинона. Среди препаратов из класса редокс-полимеров известность приобрел препарат олифен (2,5-дигидрооксифенилен-4-тиосульфокислоты монопотассиевая соль), известная под торговой маркой как гипоксен. На системном уровне гипоксен обладает антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, проявляет антикоагулянтное, гиполипидемическое, вазодилатирующее действие, оказывает иммуно- и гемостимулирующие эффекты, связывает некоторые токсические соединения [74]. В практической медицине гипоксен в виде ампульного раствора нашел применение при травме и шоке, оперативных вмешательствах. В комплексной терапии травматической болезни гипоксен назначается непременно с другими противошоковыми средствами. При лечении больных с тяжелой механической травмой под влиянием препарата в ближайшие часы улучшаются и стабилизируются показатели центральной гемодинамики, сосудистый тонус, увеличивается периферический кровоток [93]. Гипоксен оптимизирует функции кислород-транспортной системы и метаболизма, улучшает реологические свойства крови с тенденцией к гипокоагуляции. Клинически улучшается общее состояние пострадавших, что проявляется уменьшением числа жалоб, повышением их двигательной активности, уменьшением степени цианоза, сокращением пребывания в коматозном состоянии.

Следует помнить, что совокупность патогенетических факторов травматического токсикоза приводит к значительным изменениям фармакокинетики лекарственных средств [12]. В первую очередь, вследствие нарушений общего и местного кровообращения замедляется скорость и полнота резорбции препаратов из тканей, а также их метаболизм в печени. В результате ожидаемый лечебный эффект снижается, а в ряде случаев и полностью отсутствует. При этом в тканях или полости желудка и кишечника образуется определенное депо вводимых препаратов, которое при восстановлении объема циркулирующей крови и гемодинамики может вызывать симптомы передозировки лекарственных средств, требующие дополнительной коррекции. Наряду с этим централизация кровообращения и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера усиливает выраженность центрального действия препаратов, обладающих таким дей-

ствием, и препаратов, для которых эти свойства нетипичны. При выборе доз лекарственных средств для лечения синдрома длительного раздавливания следует принимать во внимание, что сопутствующий метаболический ацидоз уменьшает связывание с белками плазмы многих препаратов, что снижает их проникновение через биологические барьеры. Характер и объем распределения препаратов при синдроме длительного раздавливания также значительно изменяется. Вследствие спазма периферических сосудов и нарушения микроциркуляции в крупных сосудах возрастает время равномерного распределения лекарств в сосудистом русле и сокращается их объем распределения. Нарушения функциональной активности печени приводят к задержке элиминации лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апчел В. Я., Ионова Л. А., Манойлов С. Е. К вопросу о роли цитохрома С в нормализации гипоксических состояний // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы / Мат. Рос. конф. — СПб, 1994. — Вып. 1. — С. 13.
2. Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. — СПб. — 2005. — 36 с. — С. 9–30.
3. Белая О. Л., Байдер Л. М., Куроптева З. В. Железосерные центры, цитохром Р-450 и образование оксида азота в тканях печени животных при действии мексидола и нитроглицерина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 142, № 10. — С. 403–405.
4. Бизенкова М. К., Романцов М. Г., Афанасьева Г. А., Чеснокова Н. П. Цитофлавин как препарат эффективной коррекции метаболических расстройств при гипоксии различного генеза // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 4. — С. 28–29.
5. Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Романцов М. Г. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 4. — С. 24–26.
6. Болгов Д. М. Фармакокоррекция уровня миоглобина в условиях длительной компрессионной травмы // Сборник тезисов и Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Политравма — сучасна концепція надання медичинської допомоги». — Киев, 2002. — С. 141.
7. Болгов Д. М., Савченкова Л. В., Лукьянчук В. Д. Патогенетические основы формирования синдрома длительного раздавливания // Украинский журнал экспериментальной медицины им. Г. О. Можаяева. — 2001. — Т. 2, № 1. — С. 89–97.
8. Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — Т. 129, № 3. — С. 149–151.
9. Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А., Коваленко А. Л. и соавт. Метаболические эффекты цитофлавина и пирацетама при острой экспериментальной ишемии мозга в процессе его реперфузии // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 3. — С. 74–77.
10. Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. А. и соавт. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 12. — С. 29–32.
11. Ващенко В. И., Хансон К. П., Шабанов П. Д. Цитохром С и лекарственная терапия. Прошлое, настоящее, будущее // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 30–41.
12. Виноградов В. М., Криворучко Б. И. Принципы фармакологической защиты организма при травмах и шоке / Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под ред. Мазуркевича Г. С., Багненко С. Ф. СПб.: из-во Политехника. — 2004. — 539 с.
13. Винтин Н. А. Влияние димефосфона, мексидола и виамина на гемостаз и перекизное окисление липидов при длительном иммобилизационном стрессе: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Саранск, 1999. — 22 с.
14. Военно-полевая хирургия / под ред. Е. К. Гуманенко. — СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005. — 464 с.
15. Волчегорский И. А., Рассохина Л. М., Мирошниченко И. Ю. Сравнительный анализ влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 50–51.
16. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепрогностические эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. — 2001. — № 1. — С. 2–12.
17. Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Горяйнова И. И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. — М., 2002. — 14 с.
18. Воронина Т. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях // Человек и лекарство. — М., 2000. — С. 483.
19. Галенко-Ярошевский В. П., Багметова Е. Н., Фильчукова И. А. и соавт. Антигипоксическое и антинекротическое действие мексидола при ишемии кожи // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 141, № 2. — С. 170–174.
20. Гвоздев М. П., Селезнев С. А. Общие вопросы патогенеза и клиники травматической болезни. — Омск, 1983. — С. 120–124.
21. Германова Э. Л., Чернобаева Г. Н., Лукьянова Л. Д. Особенности энергетического обмена в коре головного мозга крыс при глобальной ишемии мозга и возможность его коррекции с помощью производного 3-оксипиридина — проксипина // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 52.
22. Гологорский В. А., Гельфант Б. Р., Багдатов В. Е. Печечно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком // Анестезиология и реаниматология. — 1985. — № 4. — С. 3–7.
23. Гранкин В. И., Хорошилов С. И. Актуальные вопросы лечения острой почечной недостаточности при синдроме длительного сдавления // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — Т. 2. — С. 59–61.
24. Гуляев В. А., Александрова И. В., Киселев В. В. и др. Гепаторенальный синдром и трансплантация печени // Анналы хир. гепатологии. — 2006. — Т. 11, № 4. — С. 82–89.
25. Гуманенко Е. К. Актуальные проблемы сочетанных травм (клинические и патогенетические аспекты) // Клин. медицина и патофизиология. — 1995. — № 1. — С. 9–21.
26. Густоварова Т. А., Крюковский С. Б., Иванян А. А. и соавт. Экспериментальные данные эффективности и применения мексидола в процессе заживления асептических ран // Сб. науч. трудов «Вестник Смоленской мед. академии». — 1998. — С. 113–114.
27. Девяткина Т. А., Луценко Р. В., Важничая Е. М. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени // Эксперим. и клин. фармакология. — 2003. — № 3. — С. 56–58.
28. Ельский В. Н. Взрывная шахтная травма. Экспериментальный анализ проблемы. — Донецк, 2002. — 172 с.
29. Ельский В. Н., Климовицкий В. Г., Золотухин С. Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. — Донецк: Лебедь, — 2003.

30. *Жинко Ю. Н.* Применение перевязочных материалов с мексидолом, иммобилизованным методом текстильной печати, для лечения гнойных ран: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1999. — 22 с.
31. *Зайцев К. Т., Вольфсон С. Д., Сенатова И. Д.* Нарушения микроциркуляции в раннем периоде аутоксического шока. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1988. — Т. 107, № 4. — С. 405–406.
32. *Зарубина И. В.* Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами — быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фарм. и лек. терапии. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 19–28.
33. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Гепатопротекторные свойства цитохрома С при травматическом токсикозе // Эксперим. и клин. фармакология. — 2011. — Т. 74, № 9. — С. 35–38.
34. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Н-Л. — 2004. — 368 с.
35. *Зарубина И. В., Юнусов И. А., Марышева В. В., Шабанов П. Д.* Сравнительная эффективность сукцинатсодержащих антигипоксантов при травматическом токсикозе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — Т. 150, № 8. — С. 176–180.
36. *Зимица Л. Н.* Патологическая анатомия миокардиального синдрома в условиях современных методов лечения // Арх. Патологии. — 1985. — Т. 87, вып. 2. — С. 44–50.
37. *Золотухин С. Е.* Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт Донбасса // Клиническая хирургия. — 1998. — № 10. — С. 33–36.
38. *Зорькина А. В.* Экспериментальное исследование кардиопротекторного действия некоторых отечественных антиоксидантов в условиях миокардиодистрофии // Тр. нац. научно-практ. конф. с межд. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». — Смоленск, 2001. — С. 118–119.
39. *Зорькина Т. А.* Взаимосвязь между интенсивностью субстратного окисления и кислородным режимом печени при острой кровопотере // Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 1980. — № 3. — С. 40–43.
40. *Иваницкий Ю. Ю.* Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. — СПб., 1998. — 220 с.
41. *Иваницкий Ю. Ю., Головка А. И., Софронов Г. А.* Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. — СПб.: Лань, 1998. — 82 с.
42. *Иваницкий Ю. Ю., Головка А. И., Софронов Г. А.* Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. — СПб.: Лань, 1998. — 82 с.
43. *Исаков В. А., Сологуб Т. В., Коваленко А. Л., Романцов М. Г.* Реамберин в терапии критических состояний: руководство для врачей. — СПб, 2001. — 158 с.
44. *Калинкин О. Г., Калинкин А. О.* К патогенезу травматической болезни // Проблемы военного здравоохранения. — Киев: Янтар, 2002. — С. 34–43.
45. *Кашина Е. А.* Изыскание фармакологических препаратов, улучшающих энергетический обмен и активирующих восстановительные процессы в миокарде: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб. — 1995. — 25 с.
46. *Кондрашова М. Н., Каминский Ю. Г., Маевский Е. И.* Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / Отв. ред М. Н. Кондрашова. — Пущино, 1996. — 300 с.
47. *Копцов С. В., Вахрушев А. Е., Павлов Ю. В.* Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые СПб врачебные ведомости. — 2002. — № 2. — С. 54–56.
48. *Костиков Ю. П., Фесков А. Э., Гильбог Г. Н.* Анализ летальности в отделении политравмы многопрофильной больницы // Проблемы военного здравоохранения. — Киев: Янтар, 2002. — С. 170–175.
49. *Коробков А. А.* Патогенетическое обоснование фармакокоррекции синдрома длительного раздавливания пентоксифиллином: Дис... канд. мед. наук. — Луганск, 2002. — 176 л.
50. *Криворучко Б. И., Слепнева Л. В.* Механизм фармакологических эффектов цитохрома С // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы. / Мат. Рос. науч. конф. — СПб., 1994. — Вып. 1. — С. 53.
51. *Лейдерман И. Н., Руднов В. А., Клейн А. В., Николаева Э. К.* Синдром гиперметаболизма — универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестник интенсивной терапии. — 1997. — № 3. — С. 17–23.
52. *Ливанов Г. А., Александров М. В., Васильев С. А.* и соавт. Метаболическая десинхронизация при критических состояниях (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. — 2006. — Т. 2, № 1. — С. 42–46.
53. *Ливанов Г. А., Батоцыренова Х. В., Глушков С. И.* Использование метаболического антигипоксанта цитофлавина при коррекции гипоксии и ее последствий при тяжелых формах острых отравлений нейротропными ядами. // Вестник интенс. терапии. — 2005. — № 1 — С. 60.
54. *Ливанов Г. А., Мороз В. В., Батоцыренов Б. В.* и соавт. Пути фармакологической коррекции последствий гипоксии при критических состояниях у больных с острыми отравлениями // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 2. — С. 51–54.
55. *Лукиянова Е. С.* Морфофункциональные изменения печени и почек в различные периоды синдрома длительного сдавливания и на фоне применения ксенотики: Автореф. дис... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 36 с.
56. *Лукиянова Л. Д.* Анализ действия энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих в себя гипоксическую компоненту // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 40–41.
57. *Лукиянова Л. Д.* Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // Патогенез. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 4–14.
58. *Лукиянова Л. Д.* Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината // Хим-фарм. журн. — 1990. — № 8. — С. 8–11.
59. *Лукиянова Л. Д.* Фармакологическая коррекция гипоксических состояний // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты / Под ред. Л. Д. Лукияновой, И. Б. Ушакова. — М., 2004. — С. 275–279.
60. *Лукиянова Л. Д., Цыбина Т. А., Дудченко А. М.* Сигнальная функция митохондриального ферментного комплекса II при гипоксии и адаптации // Патогенез. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 74.
61. *Лукиячук В. Д., Мищенко Е. М., Коробков А. А., Болгов Д. М.* Основы патогенеза и подходы к фармакотерапии синдрома длительного раздавливания: Методические рекомендации. — Луганск, 2001. — 26 с.
62. *Лысый Л. Т.* Ранние реакции организма на тяжелую травму. — Кишинев: Из-во Штиинца, 1989. — 159 с.
63. *Магомедов А. Г.* Изменения функции печени у собак в динамике травматической болезни // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1985. — № 1. — С. 91–92.
64. *Магрунов Б. А., Краковский М. Э.* Морфологические изменения в печени при экспериментальной острой почечной недостаточности // Мед. журн. Узбекистана. — 1985. — № 1. — С. 36–39.
65. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2, 14-е изд. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. — 608 с.
66. *Муршудли Р. Ч.* Новые подходы к лечению экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей (экспериментальное исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 22 с.
67. *Новиков В. Е., Лосенкова С. О.* Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 2–14.
68. *Новикова Р. И., Шано В. П., Нестеренко А. Н., Логвиненко Л. В.* Полиорганная недостаточность при трав-

- матическом токсикозе // Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. — СПб, 1992. — С. 14–19.
69. *Оболенский С. В.* Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. Методические рекомендации. — СПб, 2001. — 19 с.
 70. *Онуфриев М. В., Лазарева Н. А., Михалев С. Л.* и др. Коррекция нарушений свободнорадикальных процессов в мозге крыс в постреанимационном периоде сукцинатом натрия // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1994. — Т. № 2. — С. 214–215.
 71. *Осипов И. С., Ханевич М. Д., Слепнева Л. В., Голубева Л. А.* Роль перекисного окисления липидов в генезе острых язв желудка и возможности его коррекции мафусолом // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 1. — С. 17–19.
 72. *Патаев Е.* Остра вьбречна недостаточност. Пер. с болг. — София: Медицина и физкультура, 1981. — 198 с.
 73. *Подкорытова О. Л., Лосс К. Э., Ткаченко Н. Я., Брацун О. И.* и соавт. Структура причин и эффективность лечения острой почечной недостаточности по материалам отделения интенсивной нефрологии // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 2. — С. 50–52.
 74. Применение гипоксена в общеклинической практике. Методические рекомендации. М.: 2006. — 12 с.
 75. *Пытель А. Я.* О синдроме размождения и травматического сжатия конечности // Клин. медицина. — 1945, № 9. — С. 3–14.
 76. Реамберин — инфузионный раствор для интенсивной терапии в педиатрической клинике / Под ред. М. Г. Романцова. СПб.: Полисан, 2002. — С. 32–41.
 77. *Рудаев В. И., Кричевский А. Л., Галеев И. К.* Острая ишемическая травма мягких тканей конечности. Кемерово, 1999. — 360 с.
 78. *Манойлов С. Е., Манойлов Ю. С.* Физико-химические основы функционирования надмолекулярных структур клетки. — М., 1974. — С. 29–30.
 79. *Савельев О. Н., Болозович А. В., Антюфьев В. Ф.* Первый опыт применения базисной инфузионной терапии реамберином в практике восстановительной медицины // Трансфузиология. — 2002. — № 4. — С. 68–71.
 80. *Савицкий Г. Г., Нечаев Э. А., Агапов В. К.* Принципы организации медицинской помощи в зоне катастрофического землетрясения / Медицинские аспекты последствий землетрясения в Армении. — Ереван, 1990. — 28 с.
 81. *Селезнев С. А.* Печень в динамике травматического шока. — Л.: Медицина, 1971. — 118 с.
 82. *Селиванов Е. А., Слепнева Л. А., Герасимова М. Л.* и соавт. Эффективность применения фумаратсодержащих препаратов полифункционального действия в инфузионной терапии неотложных состояний // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова, СПб. — 2006. — № 2(7). — С. 150–153.
 83. *Селиванов Е. А., Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н.* и соавт. Использование препарата «конфумин» для лечения ишемии миокарда в эксперименте // Мед. академ. журнал. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 62–68.
 84. *Сингалевский А. Б., Малых И. Ю.* Летальность при различных видах тяжелой сочетанной травмы. Всероссийская научная конференция. — СПб., 2001. — С. 106–107.
 85. *Скоромец А. А., Никитина В. В., Голиков К. В.* Эффективность цитофлавина в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения. // Медицинский академический журнал. — 2003. — Т. 3, № 2. — С. 90–97.
 86. *Слепнева Л. А., Алексеева Н. Н., Хмылова Г. А.* и соавт. Новая лекарственная форма антигипоксанта фумарата натрия — раствор для инъекций (конфумин) // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы конф. — СПб, 2002. — С. 284.
 87. *Слепнева Л. В., Алексеева Н. Н., Герасимова М. Л.* и соавт. Применение фумаратсодержащих препаратов для лечения постгеморрагических и ишемических нарушений у хирургических больных // Актуальные вопросы грудной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии: Материалы конференции. СПб., 2001. — С. 189–190.
 88. *Слепнева Л. В., Селиванов Е. А., Алексеева Н. Н.* Использование субстратов цикла Кребса с целью повышения устойчивости организма к гипоксии // Тез. докл. VII Всесоюз. Конф. по космич. биол. и мед. — Калуга, 1982. — С. 29.
 89. *Слепушкин В. Д.* Нарушение водно-электролитного баланса при тяжелой травме, сопровождающейся шоком // Клиника, диагностика и лечение тяжелых механических повреждений, сопровождающихся шоком. Травматический шок. — Л.: НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 1980. — С. 47–50.
 90. *Смеянов Б. А., Панченко С. Н., Бардахчян Э. А.* Ультроструктурная характеристика шоковой печени // Изв. Северо-Кавказского научного центра высшей школы. Естественные науки. — 1982. — № 4. — С. 83–85.
 91. *Смирнов А. В., Криворучко Б. И.* Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С. 50–55.
 92. *Смирнов В. С.* Антигипоксанты в терапии экстремальных состояний // Актуальные вопросы военно-полевой терапии. — 2003. — Вып. 4. — С. 72–88.
 93. *Смирнов В. С., Кузьмич М. К.* Гипоксен. — СПб. — М., 2001. — 230 с.
 94. *Виноградов В. М., Криворучко Б. И.* Принципы фармакологической защиты организма при травмах и шоке / Шок: теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под Ред. Мазуркевича Г. С., Багненко С. Ф. — СПб.: из-во Политехника. — 2004. — 539 с.
 95. *Смирнов Л. Д.* Антиоксиданты гетероароматического ряда. Структура, активность, медицинское применение // Сб. тезисов 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакологов. — М., 2003. — С. 167.
 96. *Соловьев Н. А.* Применение мексидола при печеночной недостаточности больных острым панкреатитом (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук. — Смоленск, 2003. — 19 с.
 97. *Суслина Э. А., Смирнова И. Н., Танатян М. Н.* и соавт. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний // Лечение нервных болезней. — 2002. — № 3(8). — С. 28–33.
 98. *Тарелкина М. Н.* Интоксикация при шокогенной механической травме и ее осложнениях: Автореф. дис... докт., 1991. — 23 с.
 99. *Теплова Н. Н.* Рабдомиолиз у хирургических больных в клинике неотложных состояний: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Пермь, 2000. — 21 с.
 100. *Тихонов В. С., Казаков И. В., Кравцов В. Н.* и др. Аминокислоты и общий белок плазмы. Выделение и их катаболизм при гемофильтрации у больных с острой почечной недостаточностью // Тер. архив. — 1993. — № 11. — С. 67–70.
 101. *Топузов Э. Г., Коваленко А. Л., Дрогомирецкая Е. И., Балашов Н. В.* и соавт. Применение реамберина у больных с механической желтухой // Лечащий врач. — 1999. — № 7. — С. 13–17.
 102. *Трофимова С. А., Балунов О. А., Дубинина Е. Е.* и соавт. Влияние цитофлавина на динамику показателей интенсивности окислительного стресса при хронических цереброваскулярных заболеваниях. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — № 1. — С. 36–42.
 103. *Батоцыренов Б. В., Ливанов Г. А., Пивоварова Л. П.*, и соавт. Нарушения иммунной системы и пути коррекции у больных в критических состояниях с острыми тяжелыми отравлениями нейротропными ядами // Вестник СПб ГМА им. И. И. Мечникова. — 2006. — № 1. — С. 8–12.

104. Усалева Н. Н. Интенсивная терапия гипертензии у больных острой почечной недостаточностью, развившейся на фоне компрессионной травмы / Автореф. дис... канд. мед. наук. Ростов-на Дону. — 2005. — 23 с.
105. Худайберенов Г. С., Селезнев С. А. Функциональная органопатология шока. — Ашхабад: Ылым, 1994. — 316 с.
106. Хундрякова Н. В., Захарченко М. В., Захарченко А. В. и соавт. Гиперактивация сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови новорожденных крысят // Биохимия. — 2008. — Т. 73, № 3. — С. 414–419.
107. Цибуляк Г. Н., Самохвалов И. М. Полиорганная недостаточность при механических повреждениях // Полиорганная недостаточность при шоковых травмах и острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. — СПб., 1992. — С. 8–14.
108. Цивинский А. Д., Саватеева Т. Н., Колбасов С. Е. и соавт. Эффективность цитофлавина и мексидола в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы на фоне острой интоксикации этанолом // Вестник гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 1. — С. 120–122.
109. Цыганкова Г. М. Влияние мексидола на развитие токсического гепатита: Автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2000. — 21 с.
110. Зорькина А. В., Костин Я. В., Инчина В. И. и соавт. Антиокислительные и гиполипидемические свойства мексидола и эмоксипина при длительном иммобилизационном стрессе // Химико-фармацевтический журнал. — 1998. — № 5. — С. 3–5.
111. Черешнев П. М., Токарев С. С., Исаев В. Е. Применение фумаратсодержащих кровезаменителей у больных с разлитым перитонитом во время подготовки к экстренной операции // Тез. докл. конф. ВМА. — 2002. — С. 161.
112. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. А. Возможности использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 8. — С. 18.
113. Шано В. П., Несторенко А. Н., Джоджуа Т. В. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. — 2000. — № 1(Д). — С. 75–77.
114. Abassi Z. A., Hoffman A., Better O. S. Acute renal failure complicating muscle crush injury // *Semin. Nephrol.* — 1998. — Vol. 18, N 5. — P. 558–565.
115. Abe M., Saitoh Hisako, Sato Yayoi. Immunohistochemical study of the kidneys after severe muscular injury // *International Journal of Legal Medicine.* — 2001. — Vol. 114, № 4–5. — P. 232–236.
116. Arthur R. de Meijer, Bernard G., Marinus H. de Keijze, Baziel G. M. van Engelen. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey // *Intensive Care Medicine.* — 2003. — Vol. 29, N 7. — P. 1121–1125.
117. Bell R. C., Coalson J. J. Multiple, organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 99. — P. 293–298.
118. Coris R. J., Boekhost T. P., Nuytinck J. K. et al. Multiple system organ failure. Generalised autodestructive inflammation? // *Arh. Surg.* — 1985. — Vol. 120. — P. 1109–1115.
119. Correa P. R., Kruglov E. A., Thompson M. et al. Succinate is a paracrine signal for liver damage // *J. of Hepatology.* — 2007. — Vol. 47, N 2. — P. 262–269.
120. Ereğ E., Sever M. S., Serdengeçti K., Vanholder R. et al. An overview of morbidity and mortality in patients with acute renal failure due to crush syndrome: the Marmara earthquake experience // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17, N 1. — P. 33–40.
121. Hansen H.-C. Rhabdomyolysis // *Intensivmedizin und Notfallmedizin.* — 2003. — Vol. 40, N 4. — P. 294–300.
122. Hasset J., Border J. R. The metabolic response to trauma and sepsis // *World J. Surg.* — 1983. — Vol. 7, N 1. — P. 125–131.
123. He W., Miao F. J., Lin D. C. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // *Nature.* — 2004. — Vol. 429. — P. 188–193.
124. Holt S., Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: The role of myoglobin // *Exp. Nephrol.* — 2000. — Vol. 8. — P. 72–76.
125. Holt S. G., Moore K. P. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis // *Intensive Care Medicine.* — 2001. — Vol. 27, N 5. — P. 803–811.
126. Johnson D., Mayers I. Multiple organ dysfunction syndrome: a narrative review. // *Can. J. Anaesth.* — 2001. — Vol. 48, N 5. — P. 502–509.
127. Lindne A. Rhabdomyolyse und Myoglobinurie // *Der Nervenarzt.* — 2003. — Vol. 74, N 6. — P. 505–515.
128. Mrsić V., Nešek Adam V., Grizelj Stojčić E., Rasić Z., Smiljanić A., Turčić I. Acute rhabdomyolysis: a case report and literature review // *Acta Med. Croatica.* — 2008. — Vol. 62, N 3. — P. 317–322.
129. Poznanović M. R., Sulen N. Crush syndrome in severe trauma // *Lijec Vjesn.* — 2007. — Vol. 129, Suppl. 5. — P. 142–144.
130. Sauret J. M., Marinides G., Wang G. K. Rhabdomyolysis *Am. Fam. Physician.* — 2002. — Vol. 65, N 5. — P. 907–912.
131. Schepke M., Appenrodt B., Zielinski J., Sauerbruch T. Incidence and prognostic relevance of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and impaired kidney function: results of a prospective study // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 128, Suppl. 2. — P. 735.
132. Sever M. S., Ereğ E., Vanholder R., Akoglu E., Yavuz M. et al. Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17, N 11. — P. 1942–1949.
133. Storgaard M., Rasmussen K., Ebskov B. Traumatic rhabdomyolysis. Physiopathology and treatment. // *Ugeskr Laeger.* — 1998. — Vol. 160, N 7. — P. 987–990.
134. Sumimoto K., Inagaki K., Marubayashi S. et al. Ischemic damage prevented by coenzyme Q10 treatment of the donor before orthotopic liver transplantation: biochemical and histologic findings // *Surgery.* — 1987. — Vol. 102, N 5. — P. 821–827.
135. Ueki M., Asaga T., Chujo K., Ono J., Iwanaga Y., Taie S. D-allose protects against endotoxemic acute renal injury // *J. Biosci. Bioeng.* — 2008. — Vol. 105, N 5. — P. 481–485.
136. Vanholder R., Van Biesen W., Hoste E., van der Tol A., Sever M. S. The role of the Renal Disaster Relief Task Force in the prevention and treatment of Crush syndrome in mass disasters // *Acta Clin Belg Suppl.* — 2007. — N 2. — 405–407.

METABOLIC CORRECTION OF POLYORGAN FAILURE IN THE EARLY STAGE OF TRAUMATIC TOXICOSIS

Zarubina I. V.

◆ **Summary:** The development of hepatorenal syndrome and endotoxemia in severe compression trauma is reviewed in the article. The main attention is paid to prevention of organ pathology in traumatic toxicosis by means of antihypoxic drugs. The perspectives of succinate-containing antihypoxants for the correction of functional and metabolic activity of the liver in traumatic toxicosis are observed.

◆ **Key words:** traumatic toxicosis; polyorgan failure; metabolic correction.

◆ Информация об авторе

Зарубина Ирина Викторовна — д. м. н., профессор, старший научный сотрудник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Zarubina Irina Viktorovna — Doctor of Biological Sciences (Pharmacology), Professor, Senior Researcher, Dept. of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy. 194044, St.-Petersburg, Acad. Lebedev St., 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.