

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СУБСТРАТНОГО АНТИГИПОКСАНТА НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Б. Н. Шах, В. Н. Лапшин, А. Г. Кырнышев, Д. Б. Смирнов, Н. Р. Кравченко-Бережная

НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург
Отдел анестезиологии и реаниматологии
Санкт-Петербургский государственный университет
Медицинский факультет, кафедра анестезиологии и реаниматологии

В статье обсуждаются перспективы клинического применения субстратных антигипоксантов. *Цель* — изучить влияние сукцинат-содержащих субстратных антигипоксантов на системное потребление кислорода, буферную емкость крови, динамику содержания в смешанной венозной крови лактата при их применении у тяжелобольных и пострадавших с выраженными метаболическими постгипоксическими нарушениями. *Материалы и методы.* В исследование включили 30 больных и пострадавших, перенесших эпизод тяжелой гипоксии смешанного генеза, тяжесть состояния которых оценивали по шкале АРАСНЕ II, она составила от 23 до 30 баллов с риском летального исхода от 46 до 70,3%. В состав стандартной инфузионной программы этой группы был включен сукцинат-содержащий препарат — реамберин 1,5% в суммарной дозе 800 мл. Группа сравнения ($n=15$) была представлена больными, которым в экстренном порядке выполняли обширные операции по поводу заболеваний органов брюшной полости. В качестве инфузионной среды был использован 10% раствор глюкозы в количестве 400 мл. До начала инфузии, а затем в мониторинговом режиме на протяжении двух часов измеряли потребление O_2 (VO_2 мл/мин) и выделение CO_2 (VCO_2 мл/мин). Изучался газовый состав, параметры КОС артериальной крови, содержание лактата в смешанной венозной крови. Измерения проводили до начала инфузии раствора реамберина или глюкозы, а также через 30 минут после ее завершения. *Результаты.* Инфузия 1,5% раствора реамберина сопровождалась достоверным увеличением минутного потребления кислорода с $281,5 \pm 21,2$ мл/мин до $310,4 \pm 24,4$ мл/мин. Выделение CO_2 при этом снизилось (в среднем с $223,3 \pm 6,5$ до $206,5 \pm 7,59$ мл/мин). У всех больных группы сравнения во время инфузии 10% раствора глюкозы наблюдали увеличение потребления кислорода с $303,6 \pm 33,86$ до $443,13 \pm 32,1$ мл/мин, то есть почти в 1,5 раза. Аналогичным образом изменилось VCO_2 . Внутривенная инфузия 800 мл 1,5% раствора реамберина повышала буферную емкость артериальной крови, что проявлялось изменением PH , BE и HCO_3^- . Отмечали явную тенденцию к снижению содержания лактата в смешанной венозной крови. При внутривенном введении 400 мл 10% раствора глюкозы достоверных изменений основных показателей КОС не отмечали, что подтверждает предположение о различии в метаболизме этих субстратов. *Заключение.* Препараты, содержащие в своем составе сукцинат, способны компенсировать метаболический ацидоз. Их применение сопровождается увеличением потребления кислорода и активацией процессов аэробного окисления. Полагаем, что основу их антигипоксантами качеств составляет восстановление процессов внутриклеточного аэробного метаболизма благодаря коррекции внутриклеточного метаболического ацидоза и увеличения буферной емкости крови. *Ключевые слова:* гипоксия, реперфузия, мультиорганный дисфункциональный синдром, антигипоксанты, метаболический ацидоз, кислотно-основное состояние, лактат, потребление кислорода, сукцинат, фумарат.

Введение

Основным патологическим процессом, определяющим тяжесть состояния больных и пострадавших в критических состояниях, является гипоксия, которая в большинстве случаев носит смешанный характер и ведет к нарушению метаболических процессов [1–7]. Несмотря на очевидные различия в пусковых механизмах формирования гипоксии, метаболические сдвиги в условиях дефицита кислорода в биологических системах в значительной мере стереотипны [8].

Выраженность функциональных, а впоследствии и структурных изменений в органах при их гипоксическом повреждении различна и зависит от особенностей механизмов компенсации [9]. Течение заболеваний и их исход в конечном итоге определяются особенностями вторичных неспецифических метаболических расстройств, степенью дестабилизации клеточных мембран, а также возможностями реактивации структурных и

ферментных белков в условиях гипоксии [10]. Чаще всего явления тканевой гипоксии развиваются вторично на фоне других ее вариантов, сопровождающихся формированием внутриклеточного ацидоза, активацией процессов свободнорадикального окисления биоструктур, что приводит к нарушению функционирования митохондриальных ферментных систем. В условиях гипо- или аноксии отсутствие кислорода как акцептора электрон-протонных пар приводит к блокировке каскадов дыхательной цепи и прекращению окисления НАДН и ФАДН₂. Избыток восстановленных коферментов, являющихся регуляторами скорости цикла Кребса, приводит к затуханию последнего. Важно отметить, что цикл анаэробного гликолиза, известный как цикл Эмбдена-Мейергофа-Парнаса, также ингибируется впоследствии в условиях сохраняющейся гипоксии. Клетки при интенсивном накоплении лактата не успевают освободиться от данного субстрата; как следствие — описанная выше реакция ингибируется вследствие нарушения динамического равновесия.

Восстановление адекватного газообмена, ликвидация явлений тканевой гипоксии сопровождаются развитием реперфузионных нарушений различной степени выраженности. При этом основную повреждаю-

Адрес для корреспонденции:

Шах Борис Николаевич
E-mail: shahboris@rambler.ru

щую роль играют свободные кислородные радикалы и их метаболиты, образующиеся в эндотелиальных клетках, лейкоцитах и клеточных элементах паренхимы. При этом антиоксидантный резерв организма компенсаторно может даже возрастать, снижаясь по мере прогрессирования повреждения. Радикалы кислорода индуцируют процессы ПОЛ, необходимые для процессов обновления фосфолипидов и регуляции проницаемости клеточных мембран [11]. Одним из важнейших следствий избыточного образования активных форм кислорода является неконтролируемая при критических состояниях активация ПОЛ. Происходит разрыхление гидрофобной части липидного бислоя, что делает белковые компоненты доступными для протеаз. Присоединение к гидрофобной части гидрофильного перекисного радикала приводит к конформационным изменениям структур и изменению биофизических свойств мембранных комплексов [12]. Дефекты проницаемости способствуют поступлению ионов кальция, являющегося активатором фосфолипазы, что способствует изменению потенциала наружных мембран митохондрий, нарушению синтеза АТФ и дальнейшему разрушению клеточных мембран [13].

В настоящее время большинство исследователей полагают, что формирование явлений органной дисфункции или недостаточности связано именно с развитием реперфузионных нарушений [14].

Таким образом, гипоксия и реперфузия являются основными патологическими процессами, встречающимися при самых разнообразных критических состояниях, результатом влияния которых на клеточном уровне являются тканевая ацидоз, дефицит выработки энерготрансмиттеров, нарушение функционирования трансмембранных энергозависимых процессов (нарушение электрической стабильности биомембран), повреждение биомембран с нарушением структурной функции клетки и ее гибелью. В связи с вышесказанным, чрезвычайно важной задачей является защита клетки от гипоксии, реперфузии и их последствий.

Препараты, используемые в настоящее время с этой целью, представлены средствами с различным механизмом действия, в том числе направленным на улучшение транспорта электронов в цитохромоксидазной цепи (убихинон, цитохром С, олифен), комплексами витаминов и микроэлементов, препаратами, уменьшающими образование или блокирующими повреждающее действие свободных радикалов и их метаболитов (токоферол, мексидол, альфа-липоевая кислота), разнообразными ноотропными и адаптогенными средствами [15–17].

Наибольшее распространение в нашей стране получили препараты, относящиеся к группе субстратных антигипоксантов. В клинической практике чаще всего используются средства, основу которых составляют натриевые соли карбоновых кислот, а именно фумаровой и янтарной. Препараты, созданные на их основе, предназначены для коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе гипоксии различной природы. В основе механизма их действия лежат процессы внутри-

клеточного аэробного окисления с образованием макроэргических соединений в цикле ди- и трикарбоновых кислот. Показания к назначению данной группы препаратов очень широки — от коррекции различных интоксикационных синдромов до купирования гипоксических состояний различной этиологии [16–19].

Как известно, карбоновые кислоты образуются в матриксе митохондрий в комплексе последовательных реакций цикла лимонной кислоты. Исходной реакцией при этом является образование активного ацетата, возникающего при взаимодействии пирувата с коферментом А в присутствии пируватдегидрогеназы [20]. В частности, натриевая соль янтарной кислоты (сукцинат), относящаяся к группе солей слабых органических кислот, способна проникать в клетку и участвовать в метаболических процессах. Более того, еще Г. Кребсом была выявлена каталитическая роль практически всех метаболитов цикла трикарбоновых кислот, заключающаяся в значительном увеличении потребления пирувата в ответ на добавление незначительного количества субстратов цикла [20, 21]. То есть все реакции цикла при этом сдвигаются вправо, обеспечивая более быструю утилизацию пирувата. Очевидно, что за один оборот цикла Кребса в реакции с коферментом А может участвовать только одна молекула пирувата, а накопление малата будет тормозить скорость протекания каскада метаболических реакций. Аналогично, субстратное декарбокисилирование будет тормозиться при дефиците пирувата (при сниженной активности пируватдегидрогеназы) или ацетил кофермента А, что в клинических условиях встречается крайне редко. Активность ферментного комплекса цикла лимонной кислоты может значительно снижаться в условиях внутриклеточного ацидоза, при накоплении высокой концентрации НАДФ. Это, как правило, связано с развитием дыхательной, гемической или тканевой гипоксии (на уровне системы окислительного фосфорилирования) [15, 20].

Надо отметить, что восстановление эффективного транспорта кислорода в подобных ситуациях не сопровождается быстрым восстановлением активности внутриклеточных ферментов, так как внутриклеточный ацидоз трудно поддается коррекции.

Если говорить об энергетической емкости сукцината и фумарата, то следует отметить, что полное окисление одной молекулы янтарной кислоты может в реакциях окислительного фосфорилирования давать 5 молекул АТФ, а фумаровой — 3. Таким образом, энергетическая ценность сукцината более чем в 2 раза превышает энергию, получаемую путем анаэробного гликолиза, а фумарата — в 1,5. И хотя это значительно меньше, чем энергия, получаемая в полном цикле аэробного метаболизма глюкозы, данная способность представляется достаточно важной в условиях сохраняющейся, частично купированной гипоксии или в раннем постгипоксическом периоде [21].

Интересной в терапевтическом плане представляется потенциальная буферная активность натриевых солей янтарной и фумаровой кислот. Именно способ-

ность сукцината и фумарата к внутриклеточному окислению с заменой одной молекулы водорода на натрий с образованием бикарбоната может быть уникальной с точки зрения возможностей купирования внутриклеточного метаболического ацидоза — одного из серьезных последствий перенесенной гипоксии практически любой этиологии [16, 17, 22–25]. Возможно, именно ликвидация внутриклеточного ацидоза способна привести к восстановлению активности ферментного каскада цикла Кребса и цепочки ферментов окислительного фосфорилирования.

Данное исследование было проведено с целью выяснения некоторых системных эффектов применения распространенных в клинической практике энергетических субстратов — реамберина (основное действующее вещество — сукцинат) и глюкозы, их влияния на потребление кислорода, буферные свойства крови и динамику содержания в ней лактата как основного маркера гипоксии.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных и пострадавших в возрасте от 25 до 70 лет ($51,6 \pm 4,2$). Женщин — 17, мужчин — 13. Больные и пострадавшие обследованы в первые сутки после обширных экстренных операций на органах брюшной полости или в первые сутки после перевода в отделение реанимации из шоковой операционной, где им проводили хирургическую коррекцию и интенсивную терапию тяжелых сочетанных повреждений.

Тяжесть состояния больных и пострадавших оценивали по шкале APACHE II, она составляла от 23 до 30 баллов с риском летального исхода от 46 до 70,3%.

На момент обследования всем больным и пострадавшим проводили ИВЛ с FiO_2 50%. Этой группе в состав стандартной инфузионной программы был включен реамберин 1,5% в суммарной дозе 800 мл. Внутривенная инфузия препарата осуществлялась в течение 45–50 мин.

Группа сравнения ($n=15$) была представлена больными в возрасте от 32 до 68 лет ($46,2 \pm 3,8$), которым в экстренном порядке выполняли обширные операции по поводу заболеваний органов брюшной полости. Женщин — 7, мужчин — 8. Тяжесть их состояния по шкале APACHE II составила от 22 до 30 баллов с риском летального исхода от 42,4 до 70,3%. В качестве инфузионной среды был использован 10% раствор глюкозы в количестве 400 мл. Достоверных различий по тяжести состояния между группами (по X^2) не отмечено.

До начала инфузии, а затем в мониторинг режиме на протяжении двух часов при помощи непрямого калориметра модели CCM Express (Medgraphics, USA) измерялись следующие параметры: потребление O_2 (VO_2 мл/мин) и выделение CO_2 (VCO_2 мл/мин).

Газовый состав, параметры КОС артериальной крови, содержание лактата в смешанной венозной крови определяли до начала инфузии раствора реамберина или глюкозы, а также че-

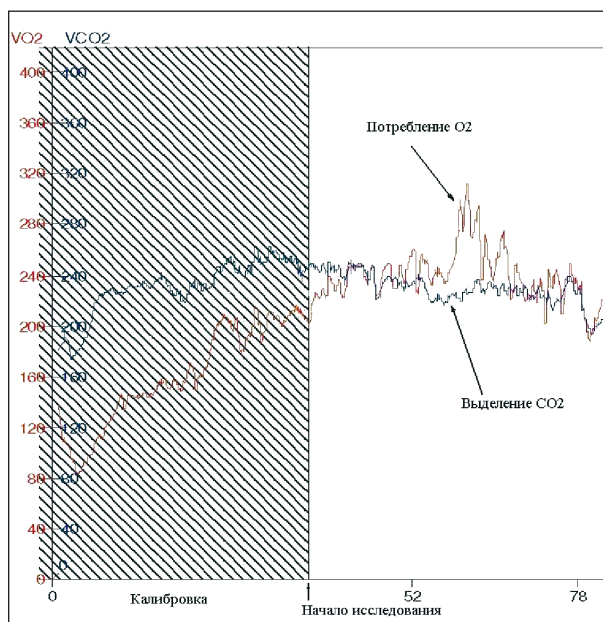


Рис. 1. Динамика потребления кислорода (VO_2) мл/мин и выделения углекислоты (VCO_2) мл/мин при внутривенной инфузии 1,5% раствора реамберина.

рез 5 и 30 минут после ее завершения с помощью портативного клинического анализатора i — STAT 300 (Abbott, USA).

Статистическая обработка полученных данных проведена методом парных сравнений с расчетом достоверных различий по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

На момент начала исследования потребление кислорода в основной группе (VO_2) составило $281,5 \pm 21,2$ мл/мин. Выделение CO_2 (VCO_2) — $223,3 \pm 6,5$ мл/мин.

Инфузия 1,5% раствора реамберина сопровождалась достоверным увеличением минутного потребления кислорода до $310,4 \pm 24,4$ мл/мин. Выделение CO_2 при этом начало снижаться (в среднем до $206,5 \pm 7,59$ мл/мин). Прекращение введения реамберина вызывало быстрое (в течение 3–7 минут) возвращение исходных параметров VO_2 и VCO_2 (рис. 1).

У всех больных группы сравнения во время инфузии 10% раствора глюкозы наблюдали отчетливое, достоверное увеличение потребления кислорода с $303,6 \pm 33,86$ до $443,13 \pm 32,1$ мл/мин, то есть почти в 1,5 раза. Аналогичным образом изменилось VCO_2 (табл. 1).

Этот эффект был непродолжителен. К исходным величинам потребление кислорода возвращалось через

Таблица 1

Динамика минутного потребления кислорода (VO_2) и выделения углекислоты (VCO_2) при внутривенной инфузии 1,5% раствора реамберина и 10% раствора глюкозы ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования			
	до инфузии 1,5% реамберина ($n=30$)	во время инфузии 1,5% реамберина ($n=30$)	до инфузии 10% глюкозы ($n=10$)	во время инфузии 10% глюкозы ($n=10$)
VO_2 , мл/мин	$281,5 \pm 21,2$	$310,4 \pm 24,4^*$	$303,6 \pm 33,86$	$443,13 \pm 32,1^*$
VCO_2 , мл/мин	$223,3 \pm 6,55$	$206,5 \pm 7,59^*$	$246,8 \pm 19,0$	$410,0 \pm 30,0^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — $p < 0,05$, различия достоверны между группами.

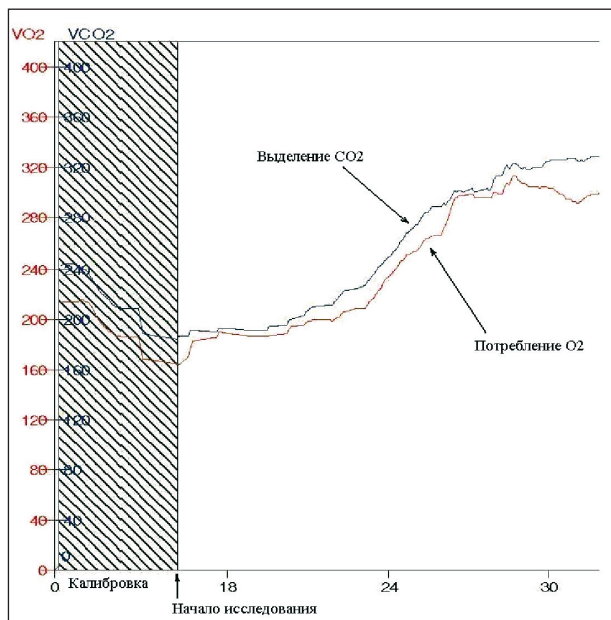


Рис. 2. Динамика потребления кислорода (VO_2) мл/мин и выделения углекислоты (VCO_2) мл/мин при внутривенной инфузии 10% раствора глюкозы.

3–4 минуты после окончания инфузии глюкозы, а VCO_2 несколько позже — через 7–10 минут (рис. 2).

Зарегистрированные изменения не были неожиданными. Хорошо известно, что инфузия любого энергетического субстрата, утилизируемого в аэробных условиях, сопровождается увеличением потребления кислорода. Максимальные затраты кислорода вызывает утилизация глюконата, в меньшей степени — лактата, сукцината, малата. Аэробное окисление глюкозы требует наибольшего количества кислорода (6 молекул на одну молекулу глюкозы). Выделение углекислоты — параметр, зависящий от конечных продуктов окисления, и он, безусловно, выше у глюкозы.

Изучение газового состава и КОС артериальной крови, а также содержания в смешанной венозной крови лактата показало, что до начала введения 1,5% рас-

твора реамберина у всех больных и пострадавших имелся метаболический ацидоз. При этом значения pH составили $7,25 \pm 0,02$ ед., а показатель BE был снижен до $-6,73 \pm 0,85$ ммоль/л (табл. 2).

Внутривенная инфузия 800 мл 1,5% раствора реамберина повышала буферную емкость крови, что проявлялось достоверным изменением pH, BE и HCO_3^- артериальной крови. Заслуживает внимания то обстоятельство, что изменение буферной емкости крови носило дозозависимый характер, что позволяет надеяться на возможность коррекции различного по степени декомпенсации метаболического ацидоза изменением дозы вводимого внутривенно сукцината. Отмечали явную тенденцию к снижению содержания лактата в смешанной венозной крови, что являлось одним из признаков активации аэробного метаболизма.

При внутривенном введении 400 мл 10% раствора глюкозы достоверных изменений основных показателей КОС не отмечали, что подтверждает предположение о различии в метаболизме этих субстратов (табл. 3).

Характерным в этой группе было достоверное повышение содержания лактата в смешанной венозной крови. Последнее, возможно, связано с недостаточным компенсаторным возрастанием доставки кислорода тканям и некоторой активацией процессов анаэробного гликолиза.

Выводы

1. Внутривенная инфузия 1,5% раствора сукцинат-содержащего препарата «Реамберин» сопровождается достоверным повышением минутного потребления кислорода и некоторым снижением выделения углекислоты.

2. Реамберин, вводимый внутривенно в дозе 800 мл 1,5% раствора, достоверно увеличивает буферную емкость крови, позволяя корригировать метаболический ацидоз, и способствует в постгипоксическом периоде восстановлению процессов аэробного метаболизма, что проявляется тенденцией к нормализации содержания лактата в смешанной венозной крови.

Таблица 2

Динамика основных показателей КОС в артериальной крови и содержания лактата в смешанной венозной крови до и после внутривенной инфузии 800 мл 1,5% раствора реамберина ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования	
	до инфузии ($n=30$)	через 30 мин. после окончания инфузии ($n=30$)
pH, ед.	$7,25 \pm 0,02$	$7,31 \pm 0,02^*$
BE ecf, ммоль/л	$-6,73 \pm 0,85$	$-1,50 \pm 1,03^*$
HCO_3^- , ммоль/л	$19,14 \pm 0,95$	$21,80 \pm 1,0^*$
Lactat, ммоль/л	$3,44 \pm 0,38$	$3,26 \pm 0,39$

Таблица 3

Динамика основных показателей КОС в артериальной крови и содержания лактата в смешанной венозной крови до и после внутривенной инфузии 400 мл 10% раствора глюкозы ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей на этапах исследования	
	до инфузии ($n=15$)	через 30 мин. после окончания инфузии ($n=15$)
pH, ед.	$7,26 \pm 0,03$	$7,25 \pm 0,03$
BE ecf, ммоль/л	$-4,66 \pm 1,10$	$-4,80 \pm 1,3$
HCO_3^- , ммоль/л	$17,88 \pm 2,21$	$17,51 \pm 2,12$
Lactat, ммоль/л	$4,49 \pm 0,63$	$5,12 \pm 0,65^*$

3. Внутривенное введение концентрированных растворов глюкозы вызывает значительный рост потребления кислорода (в среднем в 1,5 раза) и выделения углекислоты (более чем в 1,5 раза), при этом содержание лактата в артериальной крови увеличивается. Возможность развития лактат-ацидоза заставляет с осторожностью относиться к инфузии концентрированных растворов глюкозы больным с ограниченными резервами кислородтранспортной функции.

4. Сравнение величин потребления кислорода при внутривенной инфузии 1,5% сукцинат-содержащего инфузионного раствора «Реамберин» и наиболее часто употребляемого в клинической практике 10% рас-

твора глюкозы подтвердило, что энергетическая емкость глюкозы существенно выше, чем у сукцината (в применяемых концентрациях). Однако отсутствие буферных свойств у растворов глюкозы, неспособность компенсировать его метаболический (в первую очередь внутриклеточный) ацидоз не позволяет относить этот энергетический субстрат к группе средств, корригирующих постгипоксические расстройства.

5. Инфузия препаратов, повышающих потребление кислорода на системном уровне, должна проводиться с осторожностью у больных и пострадавших со сниженными функциональными возможностями системы кровообращения по увеличению доставки кислорода.

Литература

1. Лихвицев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А., Черников Р.А., Шмелева Е.В. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (6): 37–42.
2. Савилов П.Н., Молчанов Д.В., Яковлев В.Н. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику глутамина в организме при печеночной недостаточности. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 20–27.
3. Селиванова А.В., Яковлев В.Н., Мороз В.В., Марченко Ю.В., Алексеев В.Г. Изменения гормонально-метаболических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 70–76.
4. Кузков В.В., Фот Е.В., Сметкин А.А., Комаров С.А., Киров М.Ю. Связь между концентрацией триглицеридов плазмы и тяжестью острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 22–25.
5. Мороз В.В., Силчаёв Д.Н., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лихвицев В.В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 63–72.
6. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжёлыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 18–22.
7. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (52): 18–23.
8. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Лапкин В.З., Меньщикова Е.Б. Возможности комплексного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине. *Бюллетень СО РАМН*. 2005; 4 (118): 7–12.
9. Хорст А. Патологическая физиология и биохимия. Учебное пособие для ВУЗов. М.: Экзамен; 2005: 140–151.
10. Вишнев А.А. Химические основы жизни. Учебное пособие. Екатеринбург: Уральский Государственный университет им. А.М. Горького; 2008: 37.
11. Bartz R.R., Piantadosi C.A. Clinical review: oxygen as a signaling molecule. *Crit. Care*. 2010; 14 (5): 234. <http://dx.doi.org/10.1186/cc9185>. PMID: 21062512
12. Buddi R., Lin B., Atilano S.R., Zorapapel N.C., Kenney M.C., Brown D.J. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J. Histochem. Cytochem*. 2002; 50 (3): 341–351. <http://dx.doi.org/10.1177/002215540205000306>. PMID: 11850437
13. Kelley L.L., Koury M.J., Bondurant M.C. Regulation of programmed death in erythroid progenitor cells by erythropoietin: effects of calcium and of protein and RNA syntheses. *J. Cell Physiol*. 1992; 151 (3): 487–496. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.1041510307>. PMID: 1284250
14. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстродействующими корректорами метаболизма. *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*. 2002; 1 (1): 19–28.
15. Ливанов Г.А., Куценко С.А., Батоцыренов Б.В., Глушков С.И., Новикова Т.М., Лодягин А.Н. Коррекция свободнорадикальных процессов препаратом янтарной кислоты (реамберин) в интенсивной терапии острых отравлений. *Анестезиология и реаниматология*. 2001; 4: 28–31. PMID: 11586626
16. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пуцдино; 2001: 56–69.
17. Шах Б.Н., Лапшин В.Н., Теплов В.М., Смирнов Д.Б., Кырнышев А.Г. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шоковой травме: клинический подход к проблеме. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2011; 170 (6): 93–97. PMID: 22416419
18. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия. *Вестник РАМН*. 1999; 3: 18–25. PMID: 10222826
19. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития. *Современные наукоемкие технологии*. 2006; 5: 23–27.
20. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. *Кардиология*. 1999; 39 (3): 4–10.
21. Виноградов А.Д. Митохондриальная АТФ – синтезирующая машина: пятнадцать лет спустя. *Биохимия*. 1999; 64 (11): 1443–1456. PMID: 10611526
22. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк). Пособие для врачей. СПб.; 2005: 44.
23. Davenport A., Will E.J., Davison A.M. Hyperlactatemia and metabolic acidosis during hemofiltration using lactate-buffered fluids. *Nephron*. 1991; 59 (3): 461–465. <http://dx.doi.org/10.1159/000186609>. PMID: 1758538
24. Oh M.S., Uribarri J., Del Monte M.L., Heneghan W.F., Kee C.S., Friedman E.A., Carroll H.J. A mechanism of hypoxemia during hemodialysis. Consumption of CO₂ in metabolism of acetate. *Am. J. Nephrol*. 1985; 5 (5): 366–371. PMID: 3933349
25. Zander R. Physiology and clinical aspects of the extracellular bicarbonate pool: plea for cognizant use of HCO₃⁻. *Infusionsther. Transfusionsmed*. 1993; 20 (5): 217–235. PMID: 8305862

Поступила 13.04.2013