
В.А. КОСИНЕЦ

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «РЕАМБЕРИН»,
СОДЕРЖАЩЕГО ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ МИТОХОНДРИЙ МЫШЕЧНОГО СЛОЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ
РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ**

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Изучена функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки в норме и при распространенном гнойном перитоните. Эксперимент выполнен на 40 кроликах-самцах породы шиншилла.

Установлено, что в результате развития распространенного гнойного перитонита значительно снижается функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки. Применение препарата «Реамберин» у животных с распространенным гнойным перитонитом позволило значительно сохранить функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки в первые сутки послеоперационного периода по сравнению с группой животных, где препарат не применялся, а к пятым суткам – превзойти аналогичные показатели интактных животных.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, кишечник, печень, сердце, структурные изменения.

The functional activity of small intestine muscular layer mitochondrion in the normal state and in case of spread purulent peritonitis has been studied. The experiments have been carried out on 40 male rabbits of chinchilla breed.

The functional activity of small intestine muscular layer mitochondrion has been determined to decrease significantly due to the development of spread purulent peritonitis.

Application of the preparation «Reamberin» in the animals with spread purulent peritonitis allowed to save mitochondrial function during the first 24 postoperative hours in comparison with those animals, who haven't received the preparation, and to exceed the similar indexes of intact animals to the fifth day of postoperative period.

Keywords: spread purulent peritonitis, intestine, liver, heart, structural changes.

Одной из наиболее сложных проблем современной медицины по-прежнему остается лечение распространенного гнойного перитонита. По оценкам разных авторов летальность от данного заболевания составляет от 14% до 84%, а в случае развития полиорганной недостаточности достигает 80%-100% [1, 2]. В патогенетической

цепи развития и прогрессирования распространенного гнойного перитонита ключевым звеном является энтеральная недостаточность. В результате нарушения моторной функции кишечника становится источником эндогенной интоксикации, причиной возникновения сепсиса, полиорганной недостаточности [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

В реактивной стадии распространенного гнойного перитонита парез кишечника носит обратимый характер. Воспаление брюшины приводит к кратковременному рефлекторному угнетению перистальтики за счет нарушения баланса вегетативной нервной системы и симпатического гипертонуса, что можно расценивать как защитную реакцию нервной системы на патологическую импульсацию со стороны рецепторов брюшной полости [6, 8].

При прогрессировании перитонита из просвета паретически измененного кишечника в системный кровоток поступает большое количество ядовитых метаболитов и токсинов, которые блокируют передачу нервных импульсов, вызывают необратимое повреждение нейронов интрамурального сплетения тонкой кишки [6, 7].

В результате выделения большого количества провоспалительных медиаторов, вазоактивных биогенных аминов, кининов повышается проницаемость сосудистой стенки, увеличивается адгезия эритроцитов и тромбоцитов, происходит резкое нарушение микроциркуляции и развитие тканевой гипоксии [9, 10]. Снижение доставки кислорода к тканям влечет гиперактивацию перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности, что приводит, практически на всех уровнях клеточного метаболизма, к изменению физико-химических свойств мембранных белков и липидов, активности ферментативных систем, нарушению проницаемости мембран, ионного транспорта [2, 3, 9, 10, 11].

Значительную роль в развитии энтеральной недостаточности, возможно, также играет гиперпродукция оксида азота (NO), который образуется в огромных количествах при сепсисе и ингибирует целый ряд энзимов дыхательной цепи [12, 13]. Brealey D. et al. (2002) установили, что увеличение количества NO ведет к избыточному образованию пероксинитрита

(ONOO(-)), нитрозилированию протеинов матрикса митохондрий скелетных мышц и, как следствие, их дисфункции [12].

Более 90% кислорода, поступающего в организм человека, используется митохондриями для синтеза АТФ. Blackwood [5] и Clavien P.A. [6] обнаружили, что по мере нарастания дегенеративных изменений количество АТФ в стенке тонкой кишки резко снижается, а промежуточных продуктов метаболизма – возрастает [14, 15]. Это свидетельствует о нарушении биоэнергетических процессов в тонкой кишке.

В настоящее время предложено большое количество методов коррекции энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните: применение препаратов нейро-вегетативной защиты, метаболических средств (неотонфосфат), декомпрессия и электростимуляция желудочно-кишечного тракта, интестинальный диализ, энтеросорбция, экстракорпоральная детоксикация и др. [1, 3, 7, 8, 9, 10]. Тем не менее, ни один из предложенных методов не решает проблему устранения энергетического дефицита клеток тонкой кишки.

Универсальным промежуточным метаболитом цикла Кребса является янтарная кислота. Превращение янтарной кислоты связано с продукцией энергии, обеспечивающей жизнедеятельность организма. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты [18, 19].

В основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков.

В условиях гипоксии и нарушения метаболизма происходит ингибирование чувствительного к действию различных метаболитов I комплекса дыхательной цепи

митохондрий. Нарушение функции НАДН⁺-дегидрогеназы приводит к накоплению НАДН⁺ и блокированию цикла Кребса. Превращение янтарной в фумаровую кислоту во II комплексе дыхательной цепи (сукцинат:хинон оксидоредуктаза) становится основным источником электронов для формирования разности трансмембранного потенциала и последующего синтеза АТФ. Этот процесс не зависит от НАД/НАДН⁺, так как сукцинатдегидрогеназа локализована на внутренней мембране митохондрий клетки, что позволяет сохранить их функцию в условиях гипоксии и при нарушении НАД-зависимого дыхания [20].

Научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» (Российская Федерация) был разработан полиионный раствор для инфузий «Реамберин», содержащий янтарную кислоту. Один литр раствора содержит: натрия хлорида 6,00 г, калия хлорида 0,3 г, магния хлорида 0,12 г, N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината - 15,0 г).

«Реамберин» активирует аэробный гликолиз, антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных органах, оказывая мембраностабилизирующее действие на клетки головного мозга, миокарда, печени и почек [20].

В литературе имеется ряд публикаций о применении содержащего янтарную кислоту препарата «Реамберин» при распространенном гнойном перитоните. Сообщается о выраженном дезинтоксикационном эффекте, положительном влиянии на гемодинамику, биохимические показатели крови [21, 22]. Однако с целью восстановления моторной функции кишечника при распространенном гнойном перитоните препараты, содержащие янтарную кислоту, не применялись.

Цель исследования: изучение функциональной активности митохондрий мышеч-

ного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните и возможности применения в комплексном лечении для устранения энтеральной недостаточности препарата янтарной кислоты «Реамберин».

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 40 кроликах-самцах породы шиншилла (масса 2500-3000 г). Животные были разделены на следующие группы: I группа – норма, интактные (n=5); II группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит (n=5); III группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции без применения препарата «Реамберин» (n=25); IV группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции с применением препарата «Реамберин» (n=20).

Для моделирования распространенного гнойного перитонита использовали микробную смесь, состоящую из равных количеств аэробов (*E.coli*, штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и анаэробов (*B.Fragilis*, штамм 323). Микробную смесь вводили в брюшную полость животных стерильным шприцем из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика.

В III и IV группах животных после 6-часового перитонита под внутривенным нембуталовым наркозом (30 мг/кг) плюс местная анестезия 50 мл 0,25% новокаина выполняли лапаротомию, удаляли гнойно-геморрагический выпот, брюшную полость промывали 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата и 3% раствором H₂O₂ в соотношении 10:1. После этого накладывали «кисетный» шов на стенку слепой кишки недалеко от впадения в нее тонкой кишки. Выполняли цекотомию, в тонкую кишку проводили на расстояние 30-40 см перфорированную полихлорвиниловую трубку диаметром 3 мм, удаляли кишечное содер-

жимое, проводили декомпрессию и промывание кишечника физиологическим раствором до светлых вод. Кисетный шов плотно затягивали вокруг трубки и завязывали. Через прокол в передней брюшной стенке в 4-5 см справа от лапаротомной раны трубку выводили наружу. Кишку герметично подшивали вокруг трубки П-образными швами к париетальной брюшине. Лапаротомную рану послойно ушивали и фиксировали дренажную трубку к коже узловым капроновым швом-держалкой. Непосредственно после операции и через каждые 8 часов в течение первых суток проводили промывание тонкой кишки физиологическим раствором в объеме 40-60 мл на одну процедуру. Дренажную трубку удаляли из просвета тонкой кишки на 2 сутки после операции.

Препарат «Реамберин» вводили внутривенно 3 раза в сутки в количестве 1,9 мл на 1 кг массы животного (у человека препарат применяется в такой же дозировке).

Животных II группы с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента через 6 часов после заражения, III и IV групп – через 24 часа (1 сутки), 72 часа (3 суток), 120 часов (5 суток) после операции.

Выделение митохондрий мышечного слоя стенки тонкой кишки выполняли по разработанной нами методике. Под нембуталовым наркозом (30 мг/кг) из брюшной полости животных извлекали тонкую кишку, которую немедленно промывали и очищали от содержимого ледяным физиологическим раствором, затем помещали в охлажденную до 0°C среду выделения (120 мМ маннитол, 70 мМ сахароза, 50 мМ Трис-НСI, 5 мМ ЭДТА, 2% лиофилизированный сывороточный альбумин быка (фирма "Sigma"), рН = 7,4.

Все последующие манипуляции выполнялись при температуре 0-2°C с использованием предварительно охлажденных посуды и инструментов.

Участок тонкой кишки продольно вскрывали, острым краем предметного стекла удаляли слизистый и серозный слой, после чего материал промывали средой выделения. Измельченную ткань гомогенизировали при добавлении 1 мл среды выделения на 1 г ткани в стеклянном гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма с тефлоновым пестиком с 4-5 вертикальными ходами пестика. Гомогенат центрифугировали при 600 g и 4°C 10 мин с целью осаждения ядер и клеточных обломков. Полученный супернатант центрифугировали при 12000 g и 4°C в течение 10 мин. Надосадочную жидкость удаляли, осадок ресуспендировали в 30 мл среды выделения и суспензию центрифугировали при 12000 g и 4°C в течение 10 мин. Супернатант удаляли, осадок суспендировали в среде выделения до концентрации 30-40 мг белка на мл.

Измерение поглощения кислорода митохондриями проводили полярографическим методом в герметичной термостатируемой ячейке объемом 2 мл с постоянным перемешиванием магнитной мешалкой при 25°C. Уровень кислорода измерялся электродом Кларка, подключенного к программно-аппаратному комплексу «Record-4». Среда инкубации содержала 125 мМ КСI, 2 мМ Трис-НСI, 5 мМ ЭДТА, 5 мМ KH_2PO_4 , рН=7,4. В ячейку вносили суспензию митохондрий в расчете 3-5 мг белка на 1 мл. В качестве субстрата окисления использовали янтарную кислоту (сукцинат) в количестве 4 мМ на пробу. Для ингибирования I комплекса дыхательной цепи митохондрий использовали ротенон в количестве 5 мМ на пробу.

По данным полярограммы рассчитывали скорость дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях (V_2 – скорость окисления субстрата, V_3 – скорость фосфорилирующего окисления, V_4 – скорость окисления после фосфорилирования),

скорость разобщенного дыхания ($V_{\text{днф}}$). Рассчитывали следующие показатели, характеризующие сопряжение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях: дыхательный контроль по Ларди-Уэллману ($\text{ДК}_{\text{ЛУ}} = V_3/V_2$), дыхательный контроль по Чансу-Уильямсу ($\text{ДК}_{\text{ЧУ}} = V_3/V_4$), коэффициент АДФ/О, стимуляцию дыхания 2,4-динитрофенолом ($\text{ДНФ} = V_{\text{днф}}/V_4$), скорость фосфорилирования добавки АДФ ($\text{АДФ}/\Delta t$). Скорость потребления рассчитывали в нмоль O_2 /мин/мг (Виноградов А.Д. и др., 1977). Коэффициент $\text{АДФ}/\Delta t$ выражали в нмолях АДФ за 1 мин на 1 мг белка. Белок определяли биуретовым методом.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 с подсчетом критерия Стьюдента. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что уже через 6 часов после интраабдоминального введения животным полимикробной взвеси *E.coli* и *B.fragilis* возникли значительные нарушения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий мышечного слоя тонкой кишки (таблица 1). Статистически достоверно ($p < 0,05$) были снижены все показатели функциональной активности митохондрий. Наблюдалось выраженное угнетение скоростей дыхания, что, вероятно, является результатом повреждения II комплекса дыхательной цепи. Низкие показатели скорости разобщенного окисления $V_{\text{днф}}$ и коэффициента ДНФ также указывали на сокращение резервных возможностей дыхательной цепи митохондрий. Снижение значений коэффициентов ДК по Ларди и ДК по Чансу свидетельствовали об уменьшении сродства дыхательной цепи к АДФ и нарушении интак-

тности митохондрий соответственно. Резкое падение значений коэффициентов АДФ/О и АДФ/ Δt характеризовало значительные снижение количества образования АТФ в единицу времени.

Несмотря на санацию брюшной полости и декомпрессию тонкой кишки, через сутки после операции в контрольной группе животных, по сравнению с показателями при 6-часовом перитоните, недостоверно ($p > 0,05$) снизились скорости окисления V_2 , V_3 , коэффициенты ДК по Чансу, ДК по Ларди, АДФ/О, АДФ/ Δt и ДНФ. Статистически достоверно ($p < 0,05$) отмечалось снижение скоростей V_4 и $V_{\text{днф}}$. На 3-и и 5-ые сутки после операции в данной группе прослеживалась тенденция к восстановлению функциональной активности митохондрий. Однако и на 5-ые сутки после операционного периода митохондрии мышечного слоя тонкой кишки III группы животных не достигли показателей дыхательной и фосфорилирующей способности митохондрий животных I группы (норма). Начальная скорость окисления V_2 и скорость окисления после фосфорилирования V_4 недостоверно ($p > 0,05$) увеличились на 3,61% и 6,71% соответственно, в то время как скорость фосфорилирующего окисления V_3 была достоверно ($p < 0,05$) снижена на 12,15%. Это свидетельствует о сохраняющемся явлении разобщения процесса окислительного фосфорилирования. Скорость разобщенного окисления $V_{\text{днф}}$ и коэффициент ДНФ были достоверно ($p < 0,05$) снижены на 8,88% и 11,5% соответственно, что указывает на ограничение резервных возможностей дыхательной цепи. Коэффициенты ДК по Чансу и ДК по Ларди были ниже аналогичных показателей интактных митохондрий на 15,06% и 15,25% соответственно ($p < 0,05$). Скорость фосфорилирования АДФ/ Δt была достоверно ($p < 0,05$) снижена на 13,32%, а коэффициент АДФ/О – на 7,6%.

Таблица 1
Влияние препарата «Реамберин» на функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространённом гнойном перитоните

Время исследования	V ₂	V ₃	V ₄	V _{ДФФ}	ДК _{ЛВ}	ДК _{ЧУ}	АДР/О	АДФ/т	ДФФ
I группа Норма n=5	12,73±0,35	54,31±1,4	14,44±0,65	63,34±0,50	4,26±0,18	3,65±0,15	1,71±0,02	45,78±2,03	4,26±0,11
II группа 6-часовой перитонит n=5	10,59±0,93 ¹	27,46±1,49 ¹	12,44±0,42 ¹	38,37±0,92 ¹	2,61±0,20 ¹	2,22±0,08 ¹	1,37±0,02 ¹	25,66±1,05 ¹	3,09±0,15 ¹
III группа Без применения препарата «Реамберин» n=15	9,15±1,51 ¹	23,57±3,91 ¹	11,23±0,97 ^{1,2}	33,37±4,16 ^{1,2}	2,58±0,16 ¹	2,08±0,21 ¹	1,33±0,09 ¹	22,83±4,67 ¹	2,98±0,39 ¹
III группа «Реамберин» n=15	11,10±0,51 ¹	33,74±2,83 ^{1,2,3}	12,73±0,64 ¹	41,82±3,87 ¹	3,03±0,21 ^{1,2,3}	2,65±0,17 ^{1,2,3}	1,46±0,04 ^{1,2,3}	30,16±1,64 ^{1,2,3}	3,28±0,21 ¹
IV группа С применением препарата «Реамберин» n=15	13,19±0,57 ^{2,4}	47,71±3,21 ^{1,2,4}	15,41±1,27 ^{2,4}	57,71±2,83 ^{1,2,4}	3,61±0,15 ^{1,2,4}	3,10±0,17 ^{1,2,4}	1,58±0,08 ^{1,2,4}	39,68±2,95 ^{1,2,4}	3,77±0,43 ^{1,2}
IV группа С применением препарата «Реамберин» n=15	12,42±0,30 ^{2,3}	41,28±1,29 ^{1,2,3}	14,19±0,41 ^{1,2,3}	50,44±2,45 ^{1,2,3}	3,32±0,09 ^{1,2,3}	2,90±0,11 ^{1,2,3}	1,45±0,04 ^{1,2,3}	30,61±1,18 ^{1,2,3}	3,55±0,19 ^{1,2,3}
IV группа С применением препарата «Реамберин» n=15	13,30±0,32 ^{1,2,4,6}	47,79±1,11 ^{1,2,4,6}	15,43±0,37 ^{2,4,6}	57,47±2,07 ^{1,2,4,6}	3,59±0,06 ^{1,2,4,6}	3,09±0,03 ^{1,2,4,6}	1,58±0,09 ^{1,2,4,6}	36,52±3,86 ^{1,2,4,6}	3,72±0,12 ^{1,2,4}
IV группа С применением препарата «Реамберин» n=15	13,72±0,86 ^{1,2}	59,09±1,56 ^{1,2,5,7}	15,79±1,08 ²	70,17±3,77 ^{1,2,5,7}	4,31±0,17 ^{2,5,7}	3,71±0,17 ^{2,5,7}	1,76±0,04 ^{2,5,7}	50,75±3,11 ^{1,2,5,7}	4,46±0,40 ^{2,5,7}

Примечание:

1 – (p < 0,05) – статистически достоверно по сравнению с I группой;

2 – (p < 0,05) – статистически достоверно по сравнению с II группой;

3 – (p < 0,05) – статистически достоверно по сравнению с III группой через сутки после операции;

4 – (p < 0,05) – статистически достоверно по сравнению с III группой через 3 суток после операции;

5 – (p < 0,05) – статистически достоверно по сравнению с III группой через 5 суток после операции;

6 – (p < 0,05) – статистически достоверно по сравнению с IV группой через сутки после операции с применением препарата «Реамберин»;

7 – (p < 0,05) – статистически достоверно по сравнению с IV группой через 3 суток после операции с применением препарата «Реамберин».

Как видно из таблицы, в группе животных, получавших препарат «Реамберин» (IV группа), в динамике послеоперационного периода с первых суток отмечалось интенсивное восстановление всех показателей функциональной активности митохондрий, по сравнению с контрольной группой.

Под влиянием препарата «Реамберин» через сутки после операции начальная скорость окисления V_2 достоверно ($p < 0,05$) увеличилась на 35,73%, скорость фосфорилирующего окисления V_3 — на 75,13% ($p < 0,05$). Скорость окисления после фосфорилирования V_4 и скорость разобщенного окисления $V_{\text{днф}}$ достоверно ($p < 0,05$) возросли на 26,35% и 51,15% соответственно. Коэффициент ДК_{лв} увеличился на 28,68% ($p < 0,05$), а коэффициент ДК по Чансу — на 39,42% ($p < 0,05$). Скорость фосфорилирования АДФ/ Δt достоверно ($p < 0,05$) увеличилась на 34,07%, а коэффициенты АДФ/О и ДНФ — на 9,02% и 19,12% соответственно ($p < 0,05$).

На 5 сутки послеоперационного периода показатели функциональной активности митохондрий IV группы животных, получавших «Реамберин», превосходили аналогичные показатели животных I группы. Начальная скорость окисления V_2 достоверно ($p < 0,05$) увеличилась на 7,77%, скорость фосфорилирующего окисления V_3 — на 8,8% ($p < 0,05$). Скорость окисления после фосфорилирования V_4 и скорость разобщенного окисления $V_{\text{днф}}$ возросли на 9,34% ($p > 0,05$) и 10,78% ($p < 0,05$) соответственно. Коэффициент ДК_{лв} увеличился на 1,17% ($p > 0,05$), а коэффициент ДК по Чансу — на 1,64% ($p > 0,05$). Скорость фосфорилирования АДФ/ Δt достоверно ($p < 0,05$) увеличилась на 10,85%, а коэффициенты АДФ/О и ДНФ недостоверно — на 2,92% и 4,69% соответственно ($p > 0,05$).

На фоне применения препарата отмечалась положительная динамика клинического течения заболевания. Животные были

более активными по сравнению с III группой, где препарат не применялся. Со вторых суток принимали пищу. На 5-ые сутки послеоперационного периода их состояние ничем не отличалось от животных I группы.

Выводы

В результате развития распространенного гнойного перитонита значительно снижается функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки. Наличие выраженного нарушения сопряжения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования следует расценивать как глубокие повреждения элементов дыхательной цепи и мембранной структуры митохондрий. Следствием разобщения процесса окислительного фосфорилирования является резкое снижение образования макроэргических фосфорных соединений, что ведет к энергетическому «голоду». Это является ключевым звеном в патологическом круге нарушения моторной функции кишечника и прогрессировании энтеральной недостаточности.

Проведенные нами исследования показали, что препарат янтарной кислоты «Реамберин» является высокоэффективным средством устранения нарушения функциональной активности митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните. Механизм действия препарата связан с поддержанием работы второго комплекса (сукцинат:хинон оксидоредуктаза) дыхательной цепи митохондрий.

Применение препарата «Реамберин» у животных с распространенным гнойным перитонитом позволило значительно сохранить функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки в первые сутки послеоперационного периода, по сравнению с группой животных,

где препарат не применялся, а к пятым суткам – превзойти аналогичные показатели интактных животных.

Данные исследования свидетельствуют о необходимости применения в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита препарата янтарной кислоты «Реамберин» с целью нормализации процессов биологического окисления и устранения энтеральной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М.: Гэотар-мед, 2002. – 240 с.
2. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии: руководство / А. Н., Косинец, Ю. В. Стручков. – Витебск, 2004. – 510 с.
3. Попова, Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Томазашвили, А. Е. Шестопапов. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
4. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с перитонитом / Т. П. Македонская [и др.] / Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 31-33.
5. Кирковский, В. В. Детоксикационная терапия при перитоните: метод, рук. для врачей и студентов / В. В. Кирковский. – Минск: Полифакт-Альфа, 1997. – 200 с.
6. Нечаев, Э. А. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости / Э. А. Нечаев, А. А. Курыгин, М. Д. Ханевич. – СПб.: Росмедполис, 1993. – 238 с.
7. Петров, В. П. Интубация тонкой кишки при лечении больных с перитонитом и кишечной непроходимостью / В. П. Петров, И. В. Кузнецов, А. А. Домникова // Хирургия. – 1999. – № 5. – С. 41-44.
8. Савельев, В. С. Инфекция в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд // Вестник хирургии. – 1987. – № 8. – С. 3.
9. Илюкевич, Г. В. Нарушение кислородного статуса и возможность их коррекции у больных с острым распространенным перитонитом / Г. В. Илюкевич / Медицина. – 2006. – № 2. – С. 72-74.
10. Соколов, Ю. А. Возможности патогенетической коррекции метаболических нарушений у больных распространенным перитонитом / Ю. А. Соколов // Белорусский медицинский журнал. – 2006. – Т. 17, №3. – С. 34-37.
11. Гаин, Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. – Молодечно, 2001. – С. 265.
12. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D. Brealey [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360, N 9328. – P. 219-23.
13. Boveris, A. The role of mitochondrial nitric oxide synthase in inflammation and septic shock. / A. Boveris, S. Alvarez, A. Navarro // Free Radic Biol. Med. – 2002. – Vol. 33, N9. – P. 1186-1193.
14. Blackwood, J. M. tissue metabolites in endotoxin and hemorrhagic shock / J. M. Blackwood // Arch. Surg. – 1973. – Vol. 107. – P.181-186.
15. Clavien, P. A. Diagnosis and management of mesenteric infarction / P. A. Clavien // Br. J. Surg. – 1990. – Vol. 77. – P. 601-603.
16. Wittmann, D. H. Open Packing (laparostomy) in the Septic Abdomen / D. H. Wittmann, W. I. Wilwankee // Summaries of the Luncheon Panels held at the 34th World Congress of Surgery. – Stockholm, 1991. – P. 30-34.
17. Применение креатинфосфата в хирургии / М. Г. Сачек [и др.]. – Витебск, 1998. – С. 171.
18. Оболенский, С. В. Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации / С. В. Оболенский. – СПб., 2002. – 23 с.
19. Романцов, М. Г. Реамберин 1,5% для инфузий - применение в клинической практике: руководство для врачей / М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, А. Л. Коваленко. – СПб.: Изд-во СП Минимакс, 2000. – 158 с.
20. Афанасьев, В. В. Клиническая фармакология реамберина / В. В. Афанасьев. – СПб., 2005. – С. 44.
21. Яковлев, А. Ю. Коррекция метаболизма больных перитонитом - к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов / А. Ю. Яковлев // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №1. – С. 91-94.
22. Алексеев, С. А. Применение реамберина в комплексном лечении больных с интраабдоминальной инфекцией / С. А. Алексеев, С. В. Шахрай // Вестник СПбМА. – им. И.И. Мечникова. – 2004. – № 2. – С. 122-124.

Поступила 09.11.2007г.