
Зыблев С.Л., Дундаров З.А., Грицук А.И.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Эффективность применения цитофлавина при геморрагическом шоке в эксперименте

УДК [616-001.36-005.1-085:577.127.4]-092.9

Поступила в редакцию 29.10.2012

Контакты:

e-mail: S.zyblev@yandex.ru

Резюме

Цель. Изучить влияние антиоксидантов на метаболизм и антиоксидантную активность крови лабораторных животных при острой массивной кровопотере.

Материалы и методы. В эксперименте участвовали 80 половозрелых самцов белых крыс. В зависимости от проводимого лечения лабораторные животные были разделены на четыре группы. I группа – здоровые белые крысы ($n = 20$). Во II, III и IV группах моделировали геморрагический шок. II группа не получала лечения ($n = 20$), в III применяли антиоксидантный комплекс «Цитофлавин» ($n = 20$), в IV – физиологический раствор ($n = 20$).

Результаты и обсуждение. Экспериментально доказано, что применение при геморрагическом шоке антиоксидантного комплекса «Цитофлавин» с целью коррекции метаболизма и процессов свободно-радикального окисления является патогенетически обоснованным. Отмечается достоверное повышение в 3 раза антиоксидантной активности крови лабораторных животных, получавших антиоксидантный комплекс после кровопускания. В этой группе животных уровень глюкозы и мочевины крови не имеет достоверного отличия от показателей здоровых животных. У животных, не получавших лечения и получавших физиологический раствор, наблюдается выраженная прооксидантная активность сыворотки крови. В этой группе уровень глюкозы и мочевины крови указывает на развитие клеточного гиперметаболизма с преобладанием процессов катаболизма.

Заключение. Результаты эксперимента подтвердили эффективность применения антиоксидантов при острой массивной кровопотере как протекторов развития оксидативного стресса и полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: окислительный стресс, геморрагический шок, применение антиоксидантов.

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема геморрагического шока остается актуальной для современной медицинской науки и практического здравоохранения. Тканевая гипоксия потенцирует переход клеточного аэробного дыхания на анаэробный тип, что приводит к накоплению лактата, торможению активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий [1, 2]. При недостатке кислорода в условиях тканевой гипоксии происходит накопление его активных форм [3]. Последние, являясь высоко реактивными соединениями, активируют каскад окислительных реакций с образованием новых свободных радикалов, которые, в свою очередь, приводят к разрушению мембран и деградации клеток и их органелл с развитием органических нарушений [4–7]. Как известно, в здоровом организме имеется баланс между пероксидными реакциями и системой антиоксидантной защиты [8–10]. Нарушение этого баланса в результате геморрагического шока обуславливает запуск цепных реакций перекисного окисления липидов и развития «окислительного стресса» [11–13]. Большинство экспериментальных литературных данных рассматривают геморрагический шок с позиции гемодинамических и метаболических расстройств, а комплекс лечебных мероприятий направлен на коррекцию данных нарушений [14–18]. Изучению свободно-радикальных процессов у больных с кровотечением уделяется все большее внимание [2, 19]. Однако экспериментальные и клинические данные о состоянии антиоксидантной системы при острой массивной кровопотере противоречивы и изучены недостаточно. В связи с этим вопрос о применении антиоксидантных препаратов в комплексной терапии больных в состоянии геморрагического шока остается открытым, несмотря на его научно-практическую значимость.

■ ЦЕЛЬ

Изучить влияние антиоксидантов на метаболизм и антиоксидантную активность крови лабораторных животных при острой массивной кровопотере.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследованы показатели красной крови, концентрация мочевины и глюкозы в крови, антиоксидантная активность (АОА) сыворотки крови интактных лабораторных животных и лабораторных животных, перенесших острую кровопотерю, а также животных, получавших лечение. Метод определения антиоксидантной активности основан на реакции автоокисления адреналина в щелочной среде, которая, как известно, является супероксид-генерирующей и супероксид-детектирующей системой, позволяющей определить анти- и прооксидантные свойства биологических материалов. Способность биологических материалов ингибировать реакцию автоокисления адреналина оценивается как антиоксидантная активность, а активация данной реакции – как прооксидантная. В эксперименте участвовали 80 половозрелых самцов белых крыс массой 200–220 г. Всех крыс разделили на четыре группы:

Измерение накопления продуктов окисления адреналина (адренохрома) проводили по методике Т.В. Сироты [20] в модификации А.И. Грицука и соавт. [21].

- I группа – интактные белые крысы (n = 20);
- II группа – геморрагический шок (n = 20);
- III группа – геморрагический шок и применение препарата «Цитофлавин» (n = 20);
- IV группа – геморрагический шок и применение физиологического раствора (n = 20).

Все экспериментальные исследования выполнялись в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Для моделирования геморрагического шока применяли разработанную нами экспериментальную модель (приоритетная справка от 21.12.2011 № а20111466), суть которой заключается в интракардиальном заборе 45–50% объема циркулирующей крови со скоростью 2 мл / 100 г в минуту. Животным из III группы после кровопускания вводили антиоксидантный препарат «Цитофлавин» из расчета 28,6 мг янтарной кислоты на 1 кг массы животного. Препарат растворяли в 0,9% физиологическом растворе в объеме, равном кровопотере. Животным из IV группы после кровопускания вводили 0,9% физиологический раствор в объеме, равном кровопотере. У здоровых животных и всех животных, перенесших кровопотерю, через 24 и 48 часов определяли АОА крови, концентрацию мочевины, глюкозы в крови и показатели красной крови.

Определение концентрации мочевины и глюкозы в крови проводилось унифицированным методом на приборе «Солар» РМ2111. Показатели красной крови измеряли на гематологическом анализаторе Nixop.

В работе использованы реактивы:

- 0,1% раствор адреналина гидрохлорида;
- NaCO₃ «Sigma» (США);
- NaHCO₃ «J.T.Baker» (Голландия).

Данные обработаны с помощью программы Statistica 6,0. Согласно критерию Шапиро–Уилка полученные данные имели распределение, отличное от нормального; таким образом, были использованы методы непараметрической статистики (в качестве описательной статистики использовалась Me (медиана) и интерквартильный размах [LQ–UQ]). Для определения достоверности различий использовался критерий Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна–Уитни (для независимых групп).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования получены данные о состоянии АОА крови, показателей красной крови, концентрации мочевины и глюкозы в сыворотке крови интактных лабораторных животных и перенесших острую массивную кровопотерю (табл. 1).

Тяжесть кровопотери подтверждалась статистически достоверным снижением количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови лабораторных животных II, III и IV группы уже через 24 часа с дальнейшим прогрессированием анемии. Более резкое снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов в III и IV группах объясняется постинфузионной гемодилюцией в результате лечения животных, через 48 часов выраженность анемии в этих группах статистически не отличалась.

Из таблицы видно, что в I группе животных сыворотка крови обладает выраженной антиоксидантной активностью, средняя величина (Me)

Таблица 1
Показатели крови разных групп лабораторных животных

Показатель	I (интактные)	II (шок)		III (АО)		IV (Физ)	
		24 часа	48 часов	24 часа	48 часов	24 часа	48 часов
АОА, % Me [25–75%]	+39 [+16,5–53]	-59,2 [-80,7–38] $p_1 < 0,0001$	-13,7 [-18–9,4] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	+18,5 [+11,3–47] $p_1 = 0,198$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 < 0,0001$	+61 [+51,5–72,5] $p_1 = 0,02$ $p_2 = 0,0032$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 < 0,0001$	-93,5 [-100,1–59,5] $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,02$	+3,5 [+2,5–4,8] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
Er, $\times 10^{12}$, Me [25–75%]	7,63 [7,31–8,19]	4,26 [4,11–4,41] $p_1 < 0,0001$	3,22 [3,11–3,33] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	3,16 [2,93–3,39] $p_1 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 = 0,49$	2,85 [2,7–3,0] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,000103$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 = 0,55$	3,23 [3,14–3,37] $p_1 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$	2,9 [2,75–3,05] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0036$ $p_3 < 0,0001$
Hb, г/л, Me [25–75%]	142 [135,5–148]	85 [81,5–88,5] $p_1 < 0,0001$	67 [62–72] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	61 [57,5–64] $p_1 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 = 0,076$	58 [51,5–64,5] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,145$ $p_3 = 0,0002$ $p_4 = 0,072$	65 [59–70,5] $p_1 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$	62 [58,5–65,5] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,247$ $p_3 = 0,0032$
Мочевина, ммоль/л, Me [25–75%]	5,3 [5,0–6,0]	7,42 [6,83–8,01] $p_1 = 0,000339$	9,6 [8,55–10,65] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,000673$	7,0 [6,75–7,25] $p_1 = 0,00014$ $p_3 = 0,108$ $p_4 = 0,91$	6,9 [6,53–7,28] $p_1 = 0,000271$ $p_2 = 0,49$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 < 0,0001$	7,03 [6,13–7,93] $p_1 = 0,00045$ $p_3 = 0,26$	9,48 [9,03–9,93] $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 = 0,7$
Глюкоза, ммоль/л, Me [25–75%]	6,08 [5,78–6,38]	9,3 [8,68–9,93] $p_1 = 0,00014$	9,8 [9,45–10,15] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,062$	6,6 [6,04–7,16] $p_1 = 0,073$ $p_2 < 0,0001$ $p_4 < 0,0001$	6,7 [6,3–7,1] $p_1 = 0,086$ $p_2 = 0,71$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 < 0,0001$	9,24 [7,89–10,6] $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,89$	9,58 [8,96–10,21] $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,296$ $p_3 = 0,42$

Примечания:
 p_1 – статистически значимо по сравнению с группой I;
 p_2 – статистически значимо по сравнению с 24-часовым периодом;
 p_3 – статистически значимо по сравнению с группой II;
 p_4 – статистически значимо по сравнению с группой IV.

ингибирования скорости автоокисления адреналина составляет + 39% [+ 16,5–53%].

В состоянии геморрагического шока, по-видимому, происходит истощение системы антиоксидантной защиты, уже через сутки сыворотка крови лабораторных животных имела выраженную прооксидантную активность. Средняя величина (Me) активации реакции автоокисления адреналина через 24 часа во II группе составляла – 59,2% [- 80,7–38%]. На протяжении 48 часов прооксидантная активность в этой группе животных сохранялась, несмотря на выраженную тенденцию к снижению. Средняя величина (Me) активации через 48 часов составляла – 13,7% [- 18–9,4%].

В группе лабораторных животных, которые после кровопотери получали «Цитофлавин» (III группа), сыворотка крови обладала через 24 часа антиоксидантной активностью, средняя величина (Me) ингибирования скорости автоокисления адреналина составляла + 18,5% [+ 11,3–47%]. Через 48 часов сыворотка имела статистически достоверный трехкратный рост антиоксидантной активности, средняя величина (Me) ингибирования скорости автоокисления адреналина – + 61% [+ 51,5–72,5%] ($p_2 = 0,0032$). Рост через 48 часов АОА сыворотки крови у животных в III группе статистически достоверный и по сравнению с I, II и IV группами ($p_1 = 0,02$; $p_3 < 0,0001$; $p_4 < 0,0001$).

После кровопотери у животных, получавших физиологический раствор (IV группа), через сутки сыворотка крови имела выраженную прооксидантную активность. Средняя величина (Me) активации реакции автоокисления адреналина в этой группе составляла – 93,5% [– 100,1–59,5%]. В течение 48 часов сыворотка крови в этой группе животных статистически достоверно приобрела слабую антиоксидантную активность. Средняя величина (Me) ингибирования через 48 часов составляла +3,5% [+ 2,5–4,8%] ($p_2 < 0,0001$). Антиоксидантная активность сыворотки крови животных, получавших антиоксидант (III группа), через 48 часов в 20 раз выше активности сыворотки в группе животных, получавших физиологический раствор (IV группа) ($p_4 < 0,0001$).

В свою очередь, нарастание концентрации мочевины и глюкозы в крови у животных II и IV групп в течение 48 часов говорит о развитии геморрагического шока с нарушением белкового и углеводного метаболизма. Так, через 24 часа концентрация мочевины крови животных II группы статистически достоверно увеличивалась по сравнению с I группой ($p_1 = 0,000339$) и нарастала в течение 48 часов по сравнению с показателем через 24 часа ($p_2 = 0,000673$). Концентрация глюкозы крови в этой группе также достоверно выросла через 24 часа по сравнению с I группой ($p_1 = 0,00014$) с последующей тенденцией к росту.

В IV группе также наблюдалось нарастание концентрации мочевины и глюкозы крови. Через 24 часа концентрация мочевины в IV группе составляла 7,03 ммоль/л [6,13–7,93 ммоль/л] по сравнению с I группой ($p_1 = 0,00045$) и имела тенденцию к росту. Нужно заметить, что в этой группе нет отличия от показателей II группы. Так, через 24 и 48 часов не было статистически значимого отличия в показателях концентрации мочевины этих групп ($p_3 = 0,26$ и $p_3 = 0,7$ соответственно). Рост гликемии в IV группе также статистически достоверный. Наблюдалось увеличение концентрации глюкозы крови в этой группе через 24 и 48 часов по сравнению с показателем I группы ($p_1 < 0,0001$). Показатели гликемии через 48 часов в IV группе не отличались от значений во II группе ($p_2 = 0,42$).

Увеличение концентрации мочевины крови в III группе не наблюдалось в течение 48 часов ($p_2 = 0,49$), в свою очередь, ее значения были статистически достоверно ниже показателей II и IV групп ($p_3 < 0,0001$ и $p_4 < 0,0001$).

Изменение концентрации глюкозы крови в III группе имело схожую тенденцию. Так, через 48 часов в III группе уровень гликемии был достоверно ниже показателя во II группе ($p_3 < 0,0001$) и в IV группе ($p_4 < 0,0001$).

В норме кровь у здорового организма обладает антиоксидантной активностью. Это подтверждается экспериментальными данными, полученными нами при исследовании сыворотки здоровых животных

(I группа). Истощение антиоксидантного потенциала крови с превалированием ее прооксидантных свойств ведет к прогрессированию метаболических расстройств и развитию полиорганной недостаточности. Так, во II группе животных после острой кровопотери сыворотка крови достоверно имела выраженную прооксидантную активность уже через 24 часа. Применение антиоксидантного комплекса в виде препарата «Цитофлавин» у животных после острой кровопотери (группа III) достоверно усиливает антиоксидантную активность крови у животных уже в течение первых суток с последующим ее ростом и улучшает метаболизм клетки даже в условиях острой тяжелой постгеморрагической анемии. В то же время простое восполнение ОЦК путем применения солевого раствора не влияет на антиоксидантную систему крови животного. В IV группе животных, получавших физиологический раствор, сыворотка крови в течение первых суток имела достоверно выраженную прооксидантную активность с незначительным ростом антиоксидантной активности через 48 часов. Последняя была достоверно ниже антиоксидантной активности, наблюдавшейся через 48 часов в III группе животных.

Таким образом, можно говорить о развившемся окислительном стрессе во II и IV группах в условиях геморрагического шока с нарушением клеточного гомеостаза. Это подтверждается, с одной стороны, наличием выраженной прооксидантной активности сыворотки крови животных этих групп, с другой стороны – ростом концентрации мочевины и глюкозы в крови этих животных. Известно, что в критической ситуации развивается метаболический ответ на стресс-фактор в виде клеточного гиперметаболизма с превалированием процессов катаболизма. Концентрация глюкозы крови животных II и IV групп статистически достоверно выросла за первые сутки по сравнению с показателями I и III групп с последующей тенденцией к росту. В этих условиях формируется состояние инсулинорезистентности, ограничивающее утилизацию глюкозы мышечной и жировой тканью и способствующее поддержанию гипергликемии, развитию так называемого «диабета травмы» [22]. Достоверный рост содержания животных в состоянии геморрагического шока через 24 часа и особенно 48 часов (II и IV группы) можно объяснить активацией катаболизма, утилизацией аминокислот, образующихся в процессе протеолиза в реакциях глюконеогенеза, поддерживающего гипергликемию. Это в конечном счете способствует развитию отрицательного азотистого баланса и развитию соответствующей клинической манифестации [23, 24].

В группе животных, получавших антиоксидантный комплекс, наряду с выраженным достоверным ростом антиоксидантной активности крови не было обнаружено достоверного увеличения концентрации глюкозы и мочевины по сравнению с показателями интактных животных, что дает основание для использования данного препарата как средства метаболической терапии при лечении и профилактике осложнений геморрагического шока.

■ Выводы

1. Сыворотка крови интактных животных обладает выраженной антиоксидантной активностью.
2. В условиях острой геморрагической гипоксии спустя 24 часа происходит развитие окислительного стресса, истощение системы

В результате массивной кровопотери в условиях развившейся острой тяжелой постгеморрагической анемии происходит активация процессов перекисного окисления, что, в свою очередь, мобилизует систему антиоксидантной защиты с последующим истощением.

Адренергическое влияние на углеводный обмен проявляется в мобилизации гликогена и активации глюконеогенеза, косвенным свидетельством которого являются гипергликемия и повышенное содержание мочевины крови.

антиоксидантной защиты организма и появление прооксидантной активности крови животного.

3. Применение препарата «Цитофлавин», обладающего антиоксидантной активностью, при острой массивной кровопотере достоверно увеличивает антиоксидантный потенциал сыворотки крови животных.
4. Раннее применение препарата «Цитофлавин» в комплексе лечебных мероприятий острой массивной кровопотери является эффективной мерой профилактики окислительного стресса.

Resume

Zabur S.L., Dundarov Z.A., Gritsuk A.I.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The effectiveness of Cytoflavin in hemorrhagic shock in the experiment

Objectives. To study the effects of antioxidants on the metabolism and blood antioxidant activity of laboratory animals in acute massive loss of blood.

Materials and methods. The experiment involved 80 adult eugenic male albino rats. Depending on the treatment, the laboratory animals were divided into four groups. Healthy white rats were in the first group ($n = 20$). In the second, third and fourth groups hemorrhagic shock was simulated. The second group didn't receive treatment ($n = 20$). In the third group the antioxidant complex «Cytoflavin» was used ($n = 20$). In the fourth group physiologic saline was used ($n = 20$).

Results and discussion. It is experimentally proved that the use of antioxidant complex «Cytoflavin» in hemorrhagic shock to correct metabolism and free radical oxidation processes is pathogenetically substantiated. There was a significant 3-times-increase in the blood antioxidant activity of laboratory animals in the third group. In this group of animals, the glucose level and blood urea has no significant difference from that of healthy animals. In animals, untreated and treated with saline there is an expressed prooxidant activity of blood serum. In this group, the glucose level and blood urea indicate the development of cellular hypermetabolism with prevalence of catabolism processes.

Conclusion. The experiment results confirmed the effectiveness from the use of antioxidants in acute massive loss of blood, as the protectors of oxidative stress and multiple organ failure.

Key words: oxidative stress, hemorrhagic shock, the use of antioxidants.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ukikusa, M. Pathophysiology of hemorrhagic shock. A role of arterial ketone body ratio as an index of anoxic metabolism of the liver in acute blood loss / M. Ukikusa [et al.] // *Advances in shock research*. – 1981. – Vol. 5. – P. 11–25.
2. Joseph, R. Fluid Resuscitation Therapy for Hemorrhagic Shock / R. Joseph [et al.] // *Journal of Trauma Nursing*. – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 152–160.
3. Murphy, M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M.P. Murphy // *Biochem J*. – 2009. – Vol. 1. – P. 1–13.

4. Motoyama, T. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome / T. Motoyama [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 4. – P. 1048–1052.
5. Fink, M. Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution / M. Fink // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2002. – Vol. 5, № 2. – P. 167–174.
6. Crimi, E. Role of oxidative stress in experimental sepsis and multisystem organ dysfunction / E. Crimi [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40, № 7. – P. 665–672.
7. Andresen, H. Oxidative stress in critically ill patients / H. Andresen [et al.] // *Rev. Med. Chil.* – 2006. – Vol. 134, № 5. – P. 649–656.
8. Пасечник, И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных / И.Н. Пасечник // *Вестник интенсивной терапии.* – 2004. – Т. 3. – С. 27–31.
9. Тимочко, М.Ф. Роль свободнорадикальных реакций в формировании кислородного гомеостаза организма / М.Ф.Тимочко [и др.] // *Нур. Med. J.* – 1998. – Vol. 6, № 4. – С. 154–158.
10. Тимочко, М.Ф. Особенности кислородного баланса в экстремальных условиях / М.Ф. Тимочко [и др.] // *Нур. Med.* – 1996. – Т. 4, № 3. – С. 8–12.
11. Сазонтова, Т.Г. Закономерности модуляции антиоксидантного статуса клетки в ответ на активацию свободно-радикального окисления / Т.Г. Сазонова // *Нур. Med. J.* – 2002. – Т. 10, № 1–2. – С. 2–9.
12. Сазонтова, Т.Г. Антиоксидантная защита и чувствительность миокарда к свободно-радикальному окислению у крыс Вистар и Август при ишемии и реперфузии / Т.Г. Сазонова [и др.] // *Нур. Med. J.* – 2002. – Т. 10, № 3–4. – С. 44–51.
13. Зарубина, И.В. Биохимические аспекты гипоксических повреждений клетки / И.В. Зарубина // *Нур. Med. J.* – 1999. – Vol. 7, № 1–2. – С. 2–9.
14. Кузнецов, Н.А. Современные технологии лечения острой кровопотери / Н.А. Кузнецов // *Consilium Medicum.* – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 347–357.
15. Интенсивная терапия и анестезиологическое обеспечение при острой кровопотере и геморрагическом шоке: методические рекомендации для ИПО / под ред. Г.В. Грицана. – Красноярск: КрасГМУ, 2011. – 46 с.
16. Shaolong, Y. Mechanism of hepatoprotection in proestrus female rats following trauma-hemorrhage: heme oxygenase-1-derived normalization of hepatic inflammatory responses / Yang Shaolong [et al.] // *Journal of leukocyte biology.* – 2009. – Vol. 6. – P. 1015–1026.
17. Matheson, P.J. Obesity-induced hepatic hypoperfusion primes for hepatic dysfunction after resuscitated hemorrhagic shock / P.J. Matheson [et al.] // *Surgery.* – 2009. – Vol. 4. – P. 739–747.
18. Хромов, А.С. Коррекция с помощью фосфатидилхолиновых липосом нарушений кровообращения и метаболизма во время геморрагического шока у крыс / А.С. Хромов // *Нур. Med. J.* – 2005. – Т. 13, № 1 – С. 10–14.
19. Силина, Е.В. Свободно-радикальные процессы у больных с желудочно-кишечными кровотечениями / Е.В. Силина [и др.] // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* – 2011. – № 12. – С. 64–70.
20. Пат. 2144674 Российская Федерация, МПК7 G01N33/52, G01N33/68. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений / Сирота Т.В.; заявитель и патентообладатель Сирота Т.В. – № 99103192/14; заявл. 24.02.1999; опубл. 20.01.2000, Б.И.П.М. № 2, 2000, с. 266.
21. Грицук, А.И. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А.И. Грицук [и др.] // *Биомедицинская химия.* – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 601–608.
22. Нутритивная поддержка у тяжелообожженных / под ред. О.Н. Почепень. – Минск: БелМАПО, 2009. – 25с.
23. Iapichino, G. Metabolic support of the critically ill: 2008 update / G. Iapichino [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2008. – № 12. – P. 709–713.
24. Mesejoa, A. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Introduction and methodology / A. Mesejoa [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2011. – Vol. 2. – P. 67–71.