

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ МЫШЕЧНОГО СЛОЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

КОСИНЕЦ В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Изучена функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки в норме и при распространенном гнойном перитоните. Эксперимент выполнен на 25 кроликах-самцах породы шиншилла. Установлено, что в результате развития распространенного гнойного перитонита значительно снижается функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки, увеличивается интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижаются показатели антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплексное лечение распространенного гнойного перитонита препаратов, способствующих повышению резистентности тонкой кишки и обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, кишечник, функциональная активность, митохондрии.

Abstract. The experiment was performed on 25 male rabbits. Functional activity of mitochondria of the intestine's muscular layer and free-radical system processes were studied in acute peritonitis. A significant decrease in mitochondrial function in acute peritonitis was determined. It was shown that peroxide oxidation of lipids was increased where as the work of antioxidative system – lowered. The results of the investigation indicate the necessity of including in treatment of acute peritonitis antioxidants and antihypoxants remedies.

Keywords: acute peritonitis, intestine, functional activity, mitochondria.

Адрес для переписки:

УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский универси-
тет»

Республика Беларусь,

г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

Тел: 8 0212 22 60 72(служебный)

Тел: + 375 296 24 20 76 (мобильный)

E-mail: vkosinets@yandex.ru

Лечение распространенного гнойного перитонита остается одной из наиболее сложных проблем современной хирургии. Основной причиной неблагоприятных исходов у больных с распространенным гнойным перитонитом является полиорганная недостаточность. Летальность при распространенном гнойном перитоните колеблется от 10 до 30%, а в случае развития полиорганной недостаточности достигает 80-90% [1, 2, 3, 4, 5].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению процессов свободнорадикального окисления при острых воспалительных заболеваниях [6, 7, 8]. Важным звеном развития и прогрессирования воспаления является снижение резервов антиоксидантной системы (АОС) и избыточное образование перекисных соединений [6, 7]. При развитии патологического процесса нарушается баланс образования и расходования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Гиперактивация ПОЛ приводит к нарушению, практически на всех уровнях, клеточного метаболизма: изменению физико-химических свойств мембранных белков и липидов, активности мембранно-связанных ферментов, нарушению проницаемости мембран, ионного транспорта, уменьшению электрической стабильности липидного бислоя мембран [8, 9, 10, 11]. Развитие энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните значительно утяжеляет течение заболевания [1, 3, 4, 5, 12, 13, 14]. В условиях кишечной ишемии избыточное образование активных радикалов кислорода (O_2^- , H_2O_2 , OH^-) резко усиливает процессы перекисного окисления липидов и ослабляет систему антиоксидантной защиты [15, 16].

Результатом действия всех перечисленных факторов является глубокое нарушение метаболизма миоцитов и функции мышечного слоя тонкой кишки. Однако в доступной литературе нет данных о функциональной активности митохондрий мышечной ткани тонкой кишки в норме и при распространенном гнойном перитоните.

В связи с этим весьма актуально дальнейшее изучение патогенетических путей развития нарушений двигательной функции кишечника, что, в конечном итоге, будет способствовать разработке целенаправленных этиопатогенетических методов лечения.

Цель исследования. Изучить функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки и состояние системы свободнорадикального окисления при распространенном гнойном перитоните.

Методы

Эксперимент выполнен на 25 кроликах-самцах породы шиншилла (масса 2500-3000 г). Животные были разделены на следующие группы: I группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит (n=5); II группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции (n=15). Контролем служили показатели 5 здоровых животных.

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.

Через 6 часов после введения микроорганизмов у всех животных развивались симптомы перитонита: вялость, заторможенность, отказ от пищи, вздутие живота. В брюшной полости определялся гнойный выпот, наложения фибрина, петли тонкой кишки были раздуты, гиперемированы (Рис 1). Перистальтика не определялась.

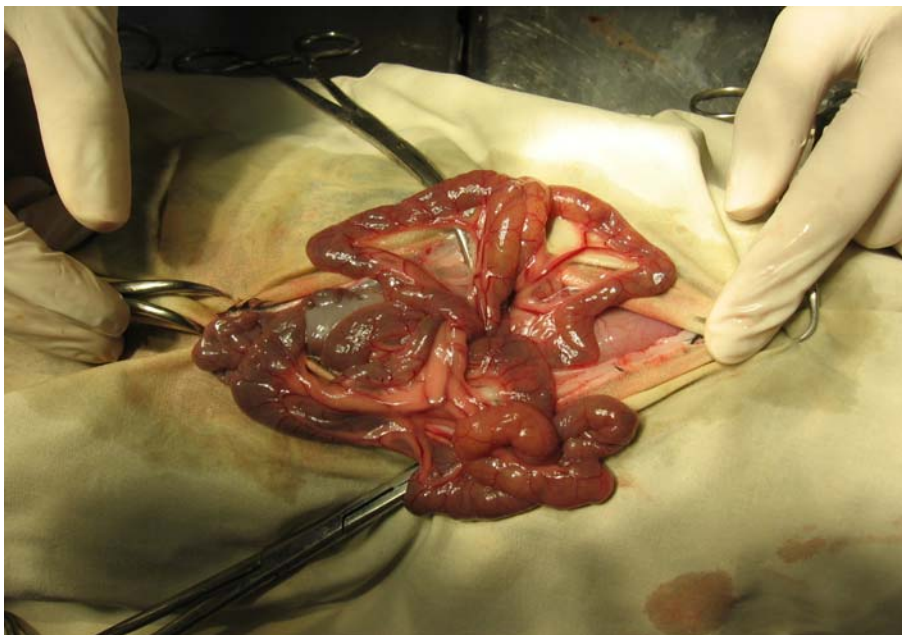


Рис. 1. Состояние тонкой кишки при 6-часовом распространенном гнойном перитоните

Во II группе 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 H_2O_2 в соотношении 10:1. После этого накладывали “кисетный” шов на стенку слепой кишки недалеко от впадения в нее тонкой кишки (Рис. 2).



Рис. 2. Наложение кисетного шва.

Выполняли энтеротомию, в тонкую кишку проводили на расстояние 30-40 см перфорированную полихлорвиниловую трубку диаметром 3 мм, удаляли кишечное содержимое, 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. (Рис. 3).

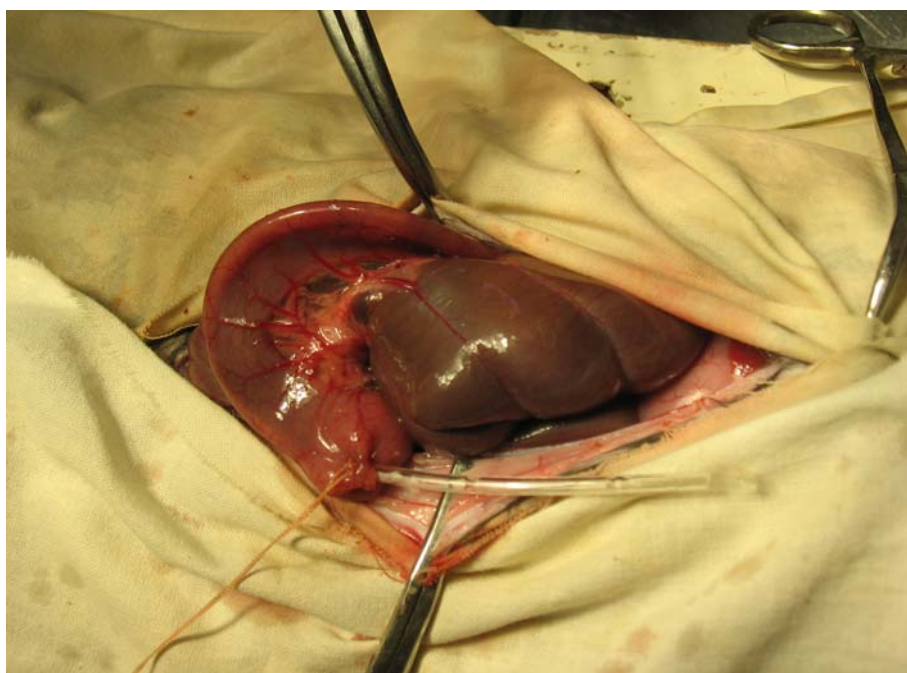


Рис. 3. Фиксирование дренажной трубки в тонкой кишке.

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 сахараза, 50 мМ Трис-HCl, 5 мМ ЭДТА, 2% лиофилизированный сывороточный альбумин быка (фирма "Sigma"), pH = 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 слои, 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 mM KCl, 2 mM Трис-HCl, 5 mM ЭДТА, 5 mM KH_2PO_4 , pH = 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 mM на пробу. Для ингибирования I комплекса дыхательной цепи митохондрий использовали ротенон в количестве 5 mM 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 ($\text{ДКЛУ} = V_3/V_2$), дыхательный контроль по Чансу-Уильямсу ($\text{ДКчу} = V_3/V_4$), 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 нг-атом $\text{O}_2/\text{мин}/\text{мг}$ (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.

Метод индуцирования хемилюминисценции перекисью водорода с сульфатом железа основан на том, что в представленной системе происходит каталитическое разложение перекиси ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы ($\text{R}^\cdot$, $\text{OH}^\cdot$, $\text{RO}^\cdot$, $\text{RO}_2^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$) вступают в процесс инициации СРО в исследуемом биологическом субстрате.

Рекомбинация радикалов $\text{RO}_2^\cdot$ приводит к образованию неустойчивого тетроксидов, распадающегося с выделением кванта света. Протекающий свободнорадикальный процесс регистрируется в течение 40 секунд – это время наибольшей информации его интенсивности. Интенсивность этого процесса определяется по значению максимальной интенсивности сигнала и светосуммы хемилюминисценции за это время. На интенсивность этого процесса оказывает влияние полный комплекс соединений, обладающих как антиоксидантным, так и прооксидантным действием, то есть метод дает возможность оценить уровень компенсаторных механизмов свободнорадикального процесса в организме.

Раствор сульфата железа (0,01 мМ): навеска 0,14 г FeSO₄ растворяли в 50 мл дистиллированной воды. 2% раствор перекиси водорода готовили путем растворения 2 мл стандартного пергидроля в 28 мл дистиллированной воды.

Фосфатный буфер готовили из навесок KН₂PО₄ - 1,361 г и KСl 3,914 г на 0,5 литра дистиллированной воды. До необходимого рН 7,5 доводили с помощью концентрированного раствора КОН.

Измерения проводили на биохемилюминиметре БХЛ-06. В измерительную кювету вносили 0,1 мл гомогената, 0,4 мл фосфатного буфера, 0,4 мл раствора сульфата железа и ставили ее в измерительное гнездо. После этого быстро вносили 0,2 мл Н₂О₂ и переводили кювету в измерительное положение. Задавали время измерения 40 секунд.

Регистрировали максимальную интенсивность свечения (I_{max}, мВ), пропорциональную уровню перекисного окисления липидов (ПОЛ), светосумму (S, мВ•сек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности (АОА) и tg α₂ – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость снижения свободнорадикальных процессов в системе.

Полученные цифровые материалы обрабатывались статистически согласно рекомендациям с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Office XP Excel.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что уже через 6 часов после интраабдоминального введения животным полимикробной взвеси E.coli и V.fragilis, возникли значительные нарушения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий мышечного слоя тонкой кишки (Табл. 1.).

Таблица 1

Динамика функциональной активности митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните

Группа	Время исследования	V ₂	V ₃	V ₄	V _{ДНФ}	ДК _{ЛУ}	ДК _{ЧУ}	ADP/O	АДФ/tДНФ	ДНФ
Контроль 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
I группа 6- часовой перитонит n=5	Через 6 часов выведение из эксперимента	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
II группа	I сутки после	9,15	23,57	11,23	33,37	2,58	2,08	1,33	22,83	2,98

Группа	Время исследования	V ₂	V ₃	V ₄	V _{ДНФ}	ДК _{ЛУ}	ДК _{ЧУ}	АДР/О	АДФ/t	ДНФ
n=15	операции	±1,51 ¹	±3,91 ¹	±0,97 ^{1,2}	±4,16 ^{1,2}	±0,16 ¹	±0,21 ¹	±0,09 ¹	±4,67 ¹	±0,39 ¹
	3 суток после операции	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
	5 суток после операции	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}

Примечание:

1 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению с контролем;

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

3 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через сутки после операции;

4 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через 3 суток после операции.

Статистически достоверно ($p < 0,05$) были снижены все показатели функциональной активности митохондрий. Наблюдалось выраженное угнетение скоростей дыхания, что, вероятно, является результатом повреждения комплексов дыхательной цепи. Низкие показатели скорости разобщенного окисления V_{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 интактности 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 V₂, V₃, V₄, коэффициенты ДК по Чансу, АДФ/О, АДФ/Δt и ДНФ. Статистически достоверно ($P < 0,5$) отмечалось снижение скорости разобщенного окисления V_{ДНФ} и коэффициента ДК по Ларди. На 3 и 5 сутки после операции в данной группе прослеживалась тенденция к восстановлению функциональной активности митохондрий.

Однако и на 5 сутки послеоперационного периода митохондрии мышечного слоя тонкой кишки II группы животных не достигли показателей дыхательной и фосфорилирующей способности митохондрий интактных животных.

Начальная скорость окисления V₂ и скорость окисления после фосфорилирования V₄ недостоверно ($p > 0,05$) увеличились на 3,61% и 6,71% соответ-

венно, в то время как скорость фосфорилирующего окисления V_3 была достоверно ($p < 0,05$) снижена на 12,15% (Рис. 4).

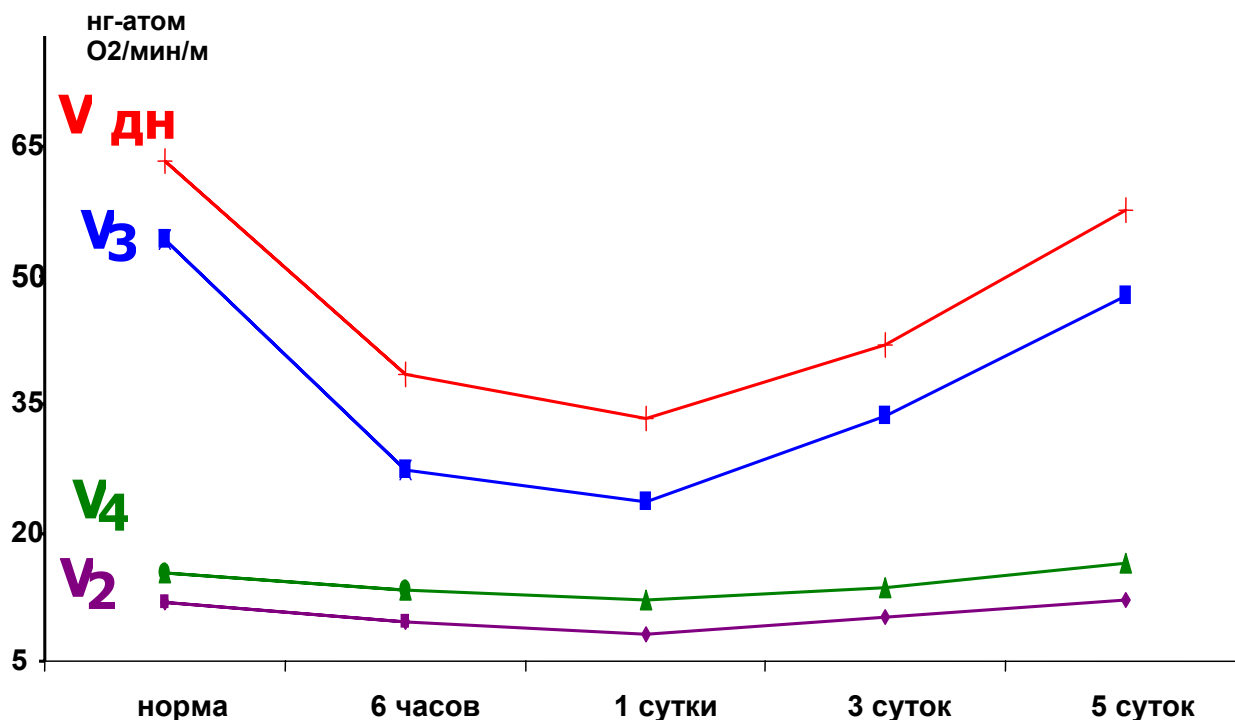


Рис 4. Динамика изменения скоростей дыхания митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.

Это свидетельствует о сохраняющемся явлении разобщения процесса окислительного фосфорилирования. Скорость разобщенного окисления $V_{днф}$ 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 ($p < 0,05$) (Рис 5).

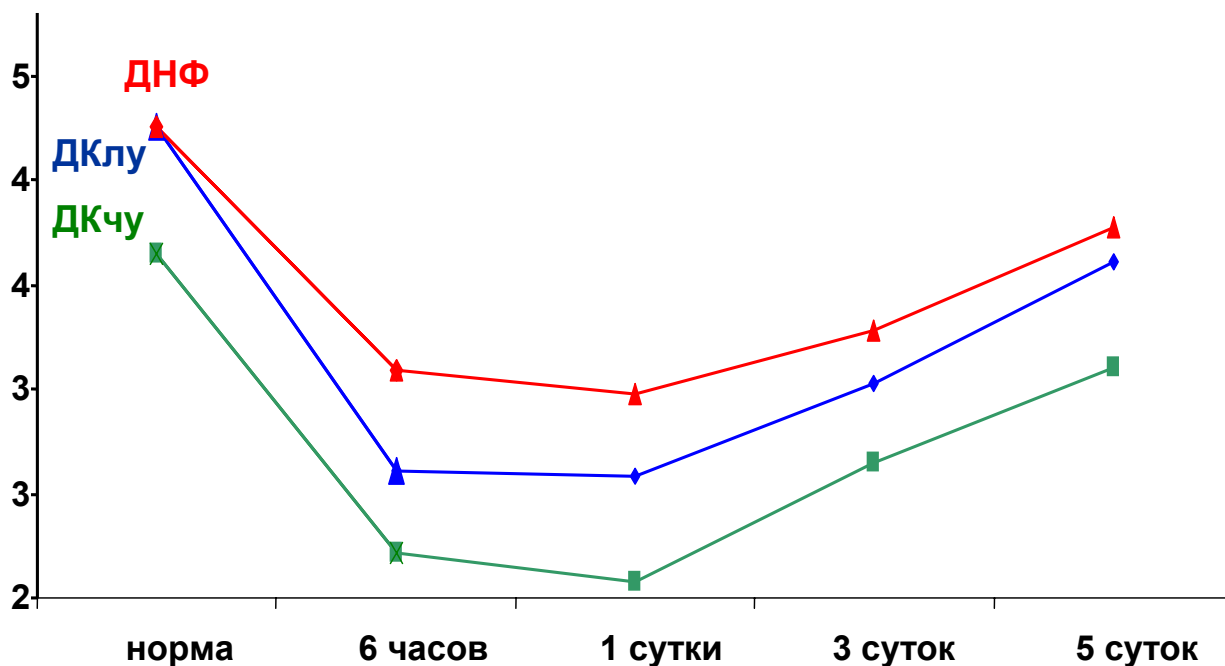


Рис. 5. Динамика изменения коэффициентов ДК_{ЧУ}, ДК_{ЛУ} и ДНФ митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.

Скорость фосфорилирования АДФ/Δt была достоверно ($p < 0,05$) снижена на 13,32%, а коэффициент АДФ/О – на 7,6% (Рис 6).

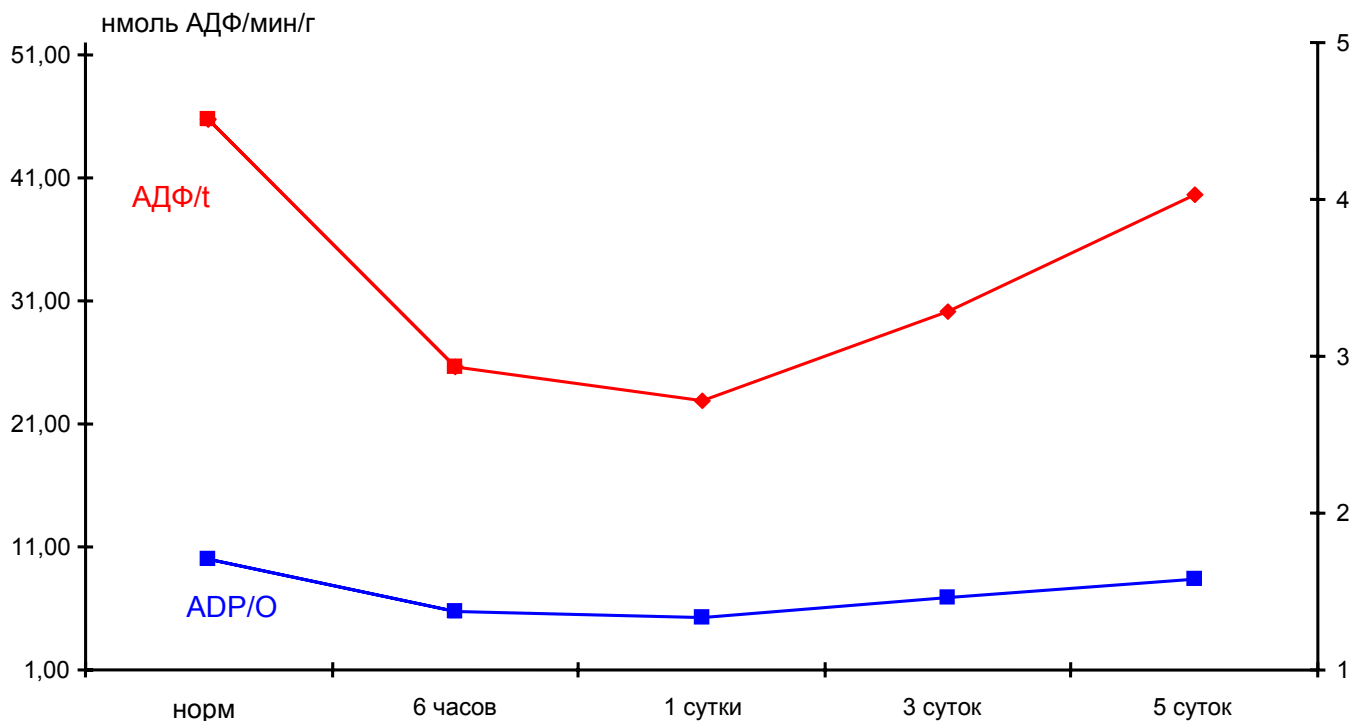


Рис. 6. Динамика изменения коэффициентов АДФ/О и АДФ/Δt митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.

Наряду с нарушением функциональной активности митохондрий мышечного слоя тонкой кишки повышалась интенсивность перекисного окисления липидов и угнеталась система антиоксидантной защиты в сыворотке крови животных (Табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей интенсивности ПОЛ и АОА сыворотки крови при распространенном гнойном перитоните

Группа	Время исследования	I _{max}	S	tg α ₂
Контроль N=5		0,925±0,04	9,53±0,25	-0,186±0,01
I группа Перитонит 6 часов n=5	<i>Через 6 часов после заражения</i>	1,178±0,05 ¹	11,46±0,54 ¹	-0,243±0,01 ¹
II группа n=15	<i>1 сутки после операции</i>	1,211±0,1 ¹	13,10±0,32 ^{1,2}	-0,252±0,02 ¹
	<i>3 суток после операции</i>	1,029±0,04 ^{1,2,3}	10,41±0,12 ^{1,2,3}	-0,214±0,007 ^{1,2,3}
	<i>5 суток после операции</i>	0,943±0,04 ^{2,3,4}	9,67±0,18 ^{2,3,4}	-0,198±0,01 ^{2,3,4}

Примечание:

1 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению с контролем;

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

3 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через сутки после операции;

4 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через 3 суток после операции.

Через 6 часов после заражения состояние системы свободнорадикального окисления было значительно нарушено. Статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличилась интенсивность перекисного окисления липидов и снизились показатели антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови. Через сутки после операции отмечалось дальнейшее ухудшение показателей, что свидетельствовало о сохраняющемся явлении эндогенной интоксикации. В последующие сутки послеоперационного периода отмечалась положительная динамика восстановления системы свободнорадикального окисления. Тем не менее к 5 суткам послеоперационного периода не были достигнуты показатели интактных животных.

Заключение

Изучена функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки в норме и при распространенном гнойном перитоните. Установлено, что в результате развития распространенного гнойного перитонита функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки значительно снижается. 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 прогрессирования энтеральной недостаточности. При распространенном гнойном перитоните происходит гиперактивация процессов свободнорадикального окисления, сопровождающихся значительным угнетением антиоксидантной активности.

Нарастание патологических изменений через сутки после оперативного вмешательства указывает на то, что санации брюшной полости и декомпрессии тонкой кишки недостаточно для прерывания устранения энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплексное лечение распространенного гнойного перитонита препаратов, оказывающих влияние на биоэнергетические процессы в мышечном слое тонкой кишки, способствующих повышению ее резистентности и обладающих антиоксидантными, антигипоксическими и дезинтоксикационными свойствами.

Литература

1. Косинец А.Н., Стручков Ю.В. Руководство “Инфекция в хирургии”, Витебск, 2004
2. Косинец А.Н. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений при экстренных операциях на органах брюшной полости. // Дисс. ... д-ра мед. наук.: - М., 1994.
3. Дадвани С. Хирургическое лечение распространенного гнойного перитонита. // Врач. – 1998. - №1. – С.10-12.
4. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Клиническая характеристика абдоминального сепсиса у хирургических больных // Инфекции и антимикроб. терапия. 2000. №1. С. 1-12.
5. Гостищев В.К., Омеляновский В.В. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии// Хирургия. – 1997. - №8. – С.11-15.
6. Ачох З.З., Петросян Э.А. Влияние натрия гипохлорита на систему перекисного окисления липидов при лечении распространенного гнойного перитонита // Медицинские науки.- 2004.– №6.– С. 26–27.
7. Илюкевич Г.В., Канус И.И., Хулуп Г.Я. Особенности нарушений метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом // Вестн. инт. терапии. 2002. №3. С. 83-87.

8. Алимova Е.К., Аствацатурьян А.Т., Жаров А.В. Липиды и жирные кислоты в норме и ряде патологических состояний. М. 1975. С. 280.
9. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. 1985. Т. 54. Вып. 2. С. 1540-1558.
10. Дудник Л.Б., Виксна Л.М., Майоре А.Я. Перекисное окисление липидов и его связь с изменением состава антиокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого, вирусного гепатита // Вопр. мед. химии. 2000. №6. С. 91-95.
11. Кадочникова Г.Д. Исследование влияния антиоксидантов ряда фенолов, тиолов, аминов на физико-химической закономерности перекисного окисления моделей липидов возрастающей сложности. Дисс. ... докт. мед. наук, 2002, С. 227.
12. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host. Am J Clin Nutr. 2003 Oct;78(4):675-83.
13. Donskey CJ, Ray AJ, Høyen CK, Fuldauer PD, Aron DC, Salvator A, Bonomo RA. Colonization and infection with multiple nosocomial pathogens among patients colonized with vancomycin-resistant Enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Apr;24(4):242-5.
14. Ритшел Э.Т., Браде Х. Бактериальные эндотоксины// В мире науки. - 1992. - № 9-10. - С.92-100.
15. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. Lancet. 2002 Jul 0;360(9328):219-23.
16. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминисценции для оценки свободно-радикальных реакций в биологических субстратах //Межвузовский сборник Биохимия и биофизика микроорганизмов. -Горький -1983.-С 179-183.
17. Blackwood J.M. tissue metabolites in endotoxin and hemorrhagic shock // Arch. Surg. – 1973. –Vol.107. – P.181-186.
18. Clavien P.A. Diagnosis and management of mesenteric infarction // Br.J.Surg. – 1990. – Vol.77. – P.601-603
19. Vol.77. – P.601-603