

УДК 616-001

МЕТАБОЛИЗМ СЕЛЕНА И СОСТОЯНИЕ

ОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

© 2013 Нуцалова Х.С.*¹, Магомедов М.М., Магомедова А.Х.

*Республиканская клиническая больница, г. Махачкала

Дагестанская государственная медицинская академия

В статье отражены вопросы взаимосвязи плазменного уровня селена и выраженности оксидативного стресса и системного воспалительного ответа у больных с тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой на основании определения окислительной модификации белка спонтанной и металлокаталлизируемой (Fe^{++} -зависимой) и уровня малонового диальдегида, острофазовых протеинов, лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации. Определены фоновые значения уровня селена у жителей г. Махачкалы Республики Дагестан, свидетельствующие об отсутствии эндемичного дефицита селена.

The article provides relationship between serum selenium level and oxidative stress and systemic inflammation level in patients with traumatic brain injury on the base of oxidative protein modification spontaneous and Fe^{++} -catalyzing, lipid peroxidation, malondialdehyde, acute phase protein level. Normal selenium serum levels in the health citizen blood samples of Mahachkala obtained the absence of the endemic selenium deficit.

Ключевые слова: концентрация селена в плазме крови, тяжелая черепно-мозговая травма, оксидативный стресс, системный воспалительный ответ, антиоксидантная система, окислительная модификация белка спонтанная и металлокаталлизируемая (Fe^{++} -зависимая), перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, острофазовые белки, лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации.

Keywords: selenium serum concentration, traumatic brain injury, oxidative stress, antioxidative system, oxidative protein modification spontaneous and Fe^{++} -catalyzing, lipid peroxidation, malondialdehyde.

Черепно-мозговая травма, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, остается наиболее актуальной проблемой нейрореаниматологии и нейрохирургии. Поражения головного мозга, обусловленные черепно-мозговой травмой (ЧМТ), в настоящее время приобрели характер пандемии.

Оксидативный стресс является основным патогенетическим направлением формирования отека мозга и индуцирования процессов апоптоза нейронов [1]. Большое значение в защите организма от воздействия свободных радикалов играет антиоксидантная система, одним из основных ферментов

которой является глутатион-пероксидаза, структурным компонентом которой в свою очередь является селен. Селен проявляет значительную антиоксидантную активность, предупреждая изменения в клеточных мембранах, участвует в реакциях дыхательной цепи, в пентозофосфатном цикле, в цикле лимонной кислоты и перекисном окислении липидов [6-8].

Одним из важных этапов является интенсивная терапия. Приоритеты в интенсивной терапии пострадавших с острой ЧМТ определяются патогенезом повреждения мозга. В связи с этим решающее значение имеют меры

профилактики и лечения эпизодов ишемии мозга, обусловленных системными и внутричерепными патологическими процессами.

Цель работы – изучить состояние выраженности системного оксидативного стресса и антиоксидантной защиты (концентрации селена в плазме крови) у больных с тяжелой ЧМТ в остром периоде травмы, возможной взаимосвязи этих процессов и влияние на течение основного заболевания на нейрореанимационном этапе лечения.

Материал и методы исследования

Обследовано 50 больных в возрасте 17-67 лет с тяжелой черепно-мозговой травмой, методом случайной выборки распределенных на 2 группы:

1 группа (25 больных) – основная, в которой определялась концентрация селена в плазме крови в 1, 3, 7, 12 сутки лечения в реанимационном отделении с плановым введением с 1 суток препарата, содержащего селен, в дозе 1000 мг/сутки в течение 12 дней лечения в ОРИТ;

2 группа (25 больных) – группа сравнения, в которой определение концентрации селена в плазме крови осуществлялось также в 1, 3, 7, 12 сутки лечения без заместительной фармакологической коррекции.

У 26 больных с тяжелой ЧМТ, находившихся на лечении в отделении реанимации, определялись продукты ОМБ по методу Е. Е. Дубининой и соавт., предусматривающему регистрацию 2,4-динитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера в плазме (сыворотке) крови. Определялись динитрофенилгидразоны, образующиеся при спонтанной и металл-катализируемой ОМБ. Также оценивался уровень оксидативного стресса методом определения малонового диальдегида в сыворотке крови; окислительная модификация белка спонтанная и металл-катализи-руемая (Fe^{++} -зависимая), уровень лейкоцитоза, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), уровни острофазовых протеинов: С-реактивного белка и фибриногена. Вышеуказанные показатели определялись в 1, 3, 7, 12 сутки лечения больного в отделении реанимации.

Степень утраты сознания по шкале комы Глазго – $7,8 \pm 0,25$ баллов.

Контрольную группу (КГ) составили 28 здоровых человек, в которой однократно определялся уровень селена в плазме крови. Все больные и добровольцы являлись жителями г. Махачкалы. Достоверность различий оценивали по критериям Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни, коэффициенту корреляции Спирмана.

Результаты и их обсуждение

Данные о содержании селена у больных, получавших заместительную сelenотерапию на протяжении всего острого периода травмы (1-я группа), сравнивались (с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни) с показателями концентрации селена плазмы крови пациентов 2-й группы (пациенты с тяжелой ЧМТ, получавшие на протяжении острого периода травмы интенсивную терапию без включения селена). Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2 и на рисунке 1.

Таблица 1
Концентрация селена плазмы крови у пациентов с тяжелой ЧМТ с заместительной сelenотерапией (1-я группа) ($M \pm m$, $n=11$)

| Показатель | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки | 12-е сутки |
|---------------------|-----------------|----------------------|-------------------------|----------------------------|
| Селен плазмы, мкг/л | $129,7 \pm 7,1$ | $147,1 \pm 4,9$ а | $163,3 \pm 6,4$ а, б | $174,5 \pm 5,7$ а, б, в |

Примечание:

^a $p < 0,001$ по сравнению с показателями в первые сутки;

^b $p < 0,001$ по сравнению с показателями в третьи сутки;

^в $p = 0,002$ по сравнению с показателями на седьмые сутки

Таблица 2
Концентрация селена плазмы крови у пациентов с тяжелой ЧМТ без заместительной сelenотерапии (2-я группа) ($M \pm m$, $n=13$)

| Показатель | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки | 12-е сутки |
|---------------------|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Селен плазмы, мкг/л | $147,5 \pm 5,9$ | $143,1 \pm 5,4$ | $138,6 \pm 5,3$ а, б | $135,9 \pm 6,7$ а, б |

Примечание:

^a p<0,05 по сравнению с показателями в первые сутки;
^b p<0,05 по сравнению с показателями в третьи сутки

Межгрупповые различия по плазменному уровню селена в 1-е сутки острого периода ЧМТ были недостоверными ($t=1,94$; $p=0,065$). К третьим суткам достоверных межгрупповых различий в значении плазменного уровня селена получено не было ($p>0,1$). К 7-м суткам разница достигала существенных значений и была статистически достоверна ($t=2,98$; $p=0,007$). Достоверные межгрупповые различия в значениях плазменного уровня селена отмечались также к 12-му дню пребывания пациентов обеих групп в отделении нейрореанимации: получавшие заместительную селенотерапию больные 1-й группы имели более высокие значения плазменного уровня селена в сравнении с пациентами 2-й группы без включения селена в комплексную интенсивную терапию ЧМТ ($t=4,38$; $p<0,001$).

Двухфакторный дисперсионный анализ (2-way ANOVA) выявил зависимость концентрации селена в плазме крови от:

- 1) приема препарата, содержащего селен ($F=8,56$; $p<0,005$);
- 2) длительности приема препарата, содержащего селен (для больных, получавших его ($F=2,86$; $p=0,041$);
- 3) взаимодействия двух названных выше двух основных факторов. Наличие эффекта взаимодействия факторов (обозначается в ANOVA как логическое «произведение» этих факторов – табл. 6) означает, что зависимость концентрации селена в плазме от времени наблюдения разнонаправлена в двух

группах больных: в 1-й группе наблюдается повышение, во 2-й – снижение уровня плазменной концентрации селена (рис. 3 и 4).

В таблице 3 и на рисунке 1 отражена зависимость концентрации селена в плазме крови от приема селена и срока, прошедшего после травмы (продолжительности селенотерапии) у обследованных больных.

Таблица 3
Зависимость плазменной концентрации селена от заместительной селенотерапии и ее продолжительности (по результатам двухфакторного дисперсионного анализа)

| Фактор | F | p |
|--|------|---------|
| Прием селена | 8,56 | <0,005 |
| День наблюдения | 2,86 | =0,041 |
| Взаимодействие факторов (прием селена × день) | 8,38 | <0,0002 |

Как следует из таблицы 3, прием больными, получившими черепно-мозговую травму, препарата, содержащего селен, а также продолжительность заместительной селенотерапии положительно влияли на плазменную концентрацию селена. Без селенотерапии у больных в остром периоде травмы наблюдалось прогрессирующее снижение концентрации селена в плазме крови (рис. 4).

Таблица 4
Зависимость плазменной концентрации селена у больных исследуемых групп от продолжительности лечения в отделении нейрореанимации (по результатам корреляционного анализа)

| Группа больных | r | p | r _s | p |
|-------------------|-------|--------|----------------|--------|
| 1-я группа (n=11) | 0,64 | <0,001 | 0,68 | <0,001 |
| 2-я группа (n=13) | -0,21 | 0,15 | -0,28 | <0,05 |

Примечание: у больных 1-й группы в ходе лечения наблюдается повышение плазменной концентрации селена, у больных 2-й группы – тенденция к ее снижению

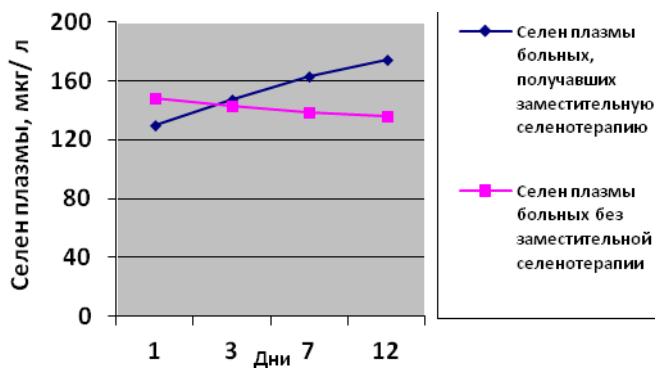


Рис. 1. Зависимость концентрации селена в плазме крови от длительности лечения пациентов в обеих исследуемых группах

Продолжительность интенсивной терапии, включающей, в частности, введение селено содержащего препарата, на этапе острого периода ЧМТ явилась одним из важных факторов, определяющих характер динамических изменений различных лабораторных и клинических показателей, в том числе и плазменный уровень селена.

Динамика прироста плазменной концентрации селена за определенные временные интервалы в обеих исследуемых группах больных с тяжелой ЧМТ, выраженная в абсолютных (мкг/л) и в относительных (%) величинах, представлена в таблице 5.

Таблица 5
Динамика прироста плазменной концентрации селена ($M \pm m$) за определенные временные интервалы в исследуемых группах больных

| Интервалы времени, сут. | Абсолютное изменение (мкг/л) | Относительное изменение (%) | t_d | p |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------|--------|
| 1-я группа (n=11) | | | | |
| 1 – 3 | 17,36±2,87 * | 15,09±3,37 * | 5,47 | <0,001 |
| 1 – 7 | 33,55±3,40 * | 27,46±3,68 * | 9,16 | <0,001 |
| 1 – 12 | 44,73±3,10 * | 36,52±4,06 * | 12,58 | <0,001 |
| 2-я группа (n=13) | | | | |
| 1 – 3 | -4,46±2,75 | -2,76±1,71 | 4,94 | <0,001 |
| 1 – 7 | -8,92±3,14 | -5,72±1,92 | 8,35 | <0,001 |
| 1 – 12 | -7,70±2,74 | -5,23±1,78 | 9,10 | <0,001 |

Примечание: * $p<0,001$ (при сравнении с помощью t-критерия Стьюдента со 2-й группой больных)

Таблица 6
Плазменная концентрация селена и значения некоторых лабораторных показателей системного воспалительного ответа у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

| Показатели | 1-я группа (с селеназой), n=11 | | | | 2-я группа (без селеназы), n=13 | | | |
|---|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| | 1-й день | 3-й день | 7-й день | 12-й день | 1-й день | 3-й день | 7-й день | 12-й день |
| Селен плазмы, мкг/л | 130,0±7,14 | 147,0±4,90 ^a | 163,0±6,40 ^{a,b} | 174,0±5,74 ^{a,b} | 148,0±5,88 | 143,0±5,43 | 139,0±5,35 ^{a,b} | 136,0±6,74 ^{a,b} |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 13,96±1,49 | 9,87±0,99 * | 9,93±0,91 * | 8,17±1,07 *** | 11,82±0,69 | 11,80±0,90 | 9,80±0,59 * | 9,54±0,74 * |
| Палочко-ядерные, $\times 10^9/\text{л}$ | 6,73±1,27 | 5,36±0,97 | 3,73±0,92 ** | 3,18±0,76 ** | 3,92±0,58 | 3,77±0,60 | 3,31±0,46 | 3,50±0,43 |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 13,73±1,62 | 16,91±1,49 ** | 15,82±2,01 | 17,09±1,88 ** | 19,46±0,43 | 16,92±1,04 * | 19,39±1,03 | 18,80±0,74 |
| ЛИИ | 5,96±0,77 | 4,42±0,46 ** | 5,43±0,94 | 4,72±0,64 ** | 3,59±0,13 | 4,17±0,27 | 3,68±0,21 | 3,66±0,15 |
| Фибриноген, г/л | 3,29±0,31 | 3,80±0,18 | 3,82±0,25 | 3,58±0,25 | 3,89±0,26 | 4,36±0,37 * | 4,03±0,36 | 4,06±0,29 |
| СРБ, мг/л | 73,2±14,3 | 82,1±12,6 | 82,4±25,0 | 36,9±15,9 *** | 83,1±19,7 | 95,3±22,2 | 96,7±14,8 | 75,5±20,6 * |
| СОЭ, мм/ч | 28,73±6,19 | 40,64±4,28 | 36,09±3,93 | 31,55±4,93 | 42,69±4,68 | 44,46±2,79 | 39,46±3,91 | 37,70±4,19 |

Примечание: ^a $p<0,001$ при сравнении со значением в 1-й день в той же группе;

^b $p<0,001$ при сравнении со значением в 3-й день в той же группе;

^c $p=0,002$ при сравнении со значением на 7-й день в той же группе (для селена);

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ (при сравнении с показателями 1-го дня использован парный t_d -критерий)

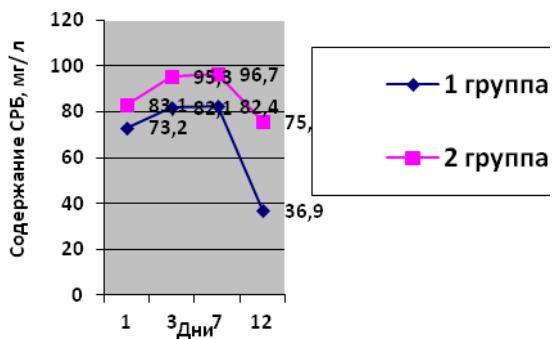


Рис. 2. Динамика СРБ в посттравматическом периоде у больных исследуемых групп

Внутригрупповые значения плазменной концентрации селена в 1, 3, 7 и 12-й дни острого периода у больных обеих исследуемых групп варьировали относительно мало (для 1-й группы коэффициент вариации CV=11,0-18,2%, для 2-й группы – V=13,7-15,7%).

С первых суток на фоне тяжелой ЧМТ у больных обеих исследуемых групп запускался системный воспалительный ответ. Средние арифметические значения и ошибка некоторых клинико-лабораторных показателей системного воспалительного ответа и динамика плазменного уровня селена у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 6.

Динамика содержания СРБ в обеих исследуемых группах представлена на рисунке 2.

У больных 1-й группы, получавших заместительную селенотерапию, при внутригрупповом сравнении некоторых лабораторных показателей отмечалась достоверная разница ($p<0,05$) по уровню гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, общему количеству лейкоцитов, палочкоядерных форм, лимфоцитов, ЛИИ; биохимических показателей – С-реактивного белка и РФМК, определенных на разных временных отрезках (с 1-го по 3-й день, с 1-го по 7-й день, с 1-го по 12-й день, с 3-го дня по 7-й и 12-й день).

Уровень оксидативного стресса у больных исследуемых групп оценивался по следующим клинико-лабораторным показателям: концентрация малонового диальдегида (МДА), окислительная модификация белка спонтанная (ОМБ) и металл-катализируемая (ОМБ Fe⁺⁺-

зависимая). Определение этих показателей осуществлялось с первых суток травмы и в дальнейшем на 3-и, 7-е и 12-е сутки лечения в нейрореанимационном отделении. Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови определялась в мкмоль/л (в норме МДА ниже 1 мкмоль/л. Показатели спонтанной ОМБ и металл-катализируемой ОМБ измерялись в относительных величинах.

Плазменная концентрация селена и значения некоторых лабораторных показателей свободнорадикального окисления приведены в таблице 7.

Количественные показатели МДА, спонтанной ОМБ и металл-катализируемой (Fe⁺⁺-зависимой) ОМБ в плазме крови у пациентов обеих исследуемых групп, как показано с помощью д-критерия Колмогорова-Смирнова, имели статистическое распределение, отличное от нормального, гауссовского распределения: среднее арифметическое значение (M) МДА – 2,41 мкмоль/л; медиана (Me) МДА – 2,03 мкмоль/л; среднее арифметическое значение (M) спонтанной ОМБ – 1,85 ед.; медиана (Me) спонтанной ОМБ – 1,73 ед.; среднее арифметическое значение (M) Fe⁺⁺-зависимой ОМБ – 23,65 ед.; медиана (Me) Fe⁺⁺-зависимой ОМБ – 22,79 ед.

Динамика концентрации МДА плазмы крови у больных с тяжелой ЧМТ в обеих исследуемых группах представлена на рисунке 4.

Как видно из таблицы 7 и на рисунке 3, в первый день исследования у больных 1-й группы с тяжелой ЧМТ до начала заместительной селенотерапии концентрация МДА в плазме крови

составила $2,34 \pm 0,35$ мкмоль/л. По сравнению со 2-й группой пациентов с тяжелой ЧМТ ($1,90 \pm 0,10$ мкмоль/л) в

день поступления отмечался более высокий уровень плазменной концентрации МДА – на 18,8%.

Таблица 7

Плазменная концентрация селена и значения некоторых лабораторных показателей свободнорадикального окисления у больных исследуемых групп ($M \pm m$)

| Показатели | 1-я группа (с сelenазой), n=13 | | | | 2-я группа (без сelenазы), n=13 | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--|
| | 1-й день | 3-й день | 7-й день | 12-й день | 1-й день | 3-й день | 7-й день | 12-й день |
| Селен плазмы, мкг/л | 130,0 \pm 7,14 | 147,0 \pm 4,90 ^a | 163,0 \pm 6,40 ^{a,b} | 174,0 \pm 5,74 ^{a,b,b} | 148,0 \pm 5,88 | 143,0 \pm 5,43 | 139,0 \pm 5,35 ^{a,b} | 136,0 \pm 6,74 ^{a,b} ; **** |
| МДА, мкмоль/л | 2,34 \pm 0,35 | 2,96 \pm 0,33 ^a | 2,22 \pm 0,28 ^{a,b} | 1,88 \pm 0,23 ^{a,b} | 1,90 \pm 0,10* | 2,44 \pm 0,21 ^a ** | 2,87 \pm 0,26 ^a *** | 2,68 \pm 0,24 ^a **** |
| ОМБ | 1,77 \pm 0,22 | 2,12 \pm 0,30 | 2,22 \pm 0,18 | 2,04 \pm 0,24 | 1,24 \pm 0,09* | 1,81 \pm 0,17 ^a | 1,96 \pm 0,17 ^a | 1,74 \pm 0,21 |
| Fe ⁺⁺ -зависимая ОМБ | 21,85 \pm 2,43 | 25,97 \pm 2,74 ^a | 26,53 \pm 2,60 | 23,70 \pm 2,70 | 17,43 \pm 1,45* | 23,66 \pm 2,08 | 25,95 \pm 0,16 ^{a,b} *** | 17,43 \pm 1,45**** |

Примечание: ^a p < 0,05 при сравнении со значением в 1-й день в той же группе;

^b p < 0,05 при сравнении со значением в 3-й день в той же группе;

^c p < 0,05 при сравнении со значением в 7-й день в той же группе;

* p<0,05 – межгрупповые различия одного и того же показателя в 1-й день;

** p<0,05 – межгрупповые различия одного и того же показателя в 3-й день;

*** p<0,05 – межгрупповые различия одного и того же показателя в 7-й день;

**** p<0,05 – межгрупповые различия одного и того же показателя в 12-й день

На двенадцатый день тенденция к снижению концентрации МДА в плазме крови у больных 1-й группы сохранилась.

Содержание МДА в плазме крови у пациентов 1-й группы с тяжелой ЧМТ уменьшилось до $1,88 \pm 0,23$ мкмоль/л, что было на 19,7% меньше показателей первого дня исследования, на 36,5% меньше значений третьего дня исследования и на 15,3% ниже показателей 7-го дня посттравматического периода. Полученные данные были статистически достоверно отличны в сравнении как с показателями первого, третьего дней исследования ($p<0,05$), так и с результатами 7-го дня исследования ($p<0,05$). У больных 2-й группы значения МДА на 12-й день посттравматического периода ($2,68 \pm 0,24$ мкмоль/л) снижались

на 6,6% по сравнению с предыдущим днем исследования в этой же группе ($p<0,05$), но сохранялись повышенными в сравнении со значениями в 1-й и 3-й дни болезни – на 41% ($p<0,05$) и 9,8% ($p<0,05$) соответственно. Плазменный уровень МДА у больных 2-й группы также сохранялся более высоким, чем у больных 1-й группы с заместительной селенотерапией – на 42,6% ($p<0,05$).

Значения плазменного уровня МДА в 1, 3, 7 и 12-й дни острого периода у больных исследуемых групп отчетливо варьировали (коэффициент вариации, CV = 49,1 – 36,5% – 41,8-40,7% соответственно вышеуказанным дням измерения для 1-й группы больных и CV = 19,6% – 31,0% – 32,3% – 27,8% соответственно для 2-й группы пациентов).

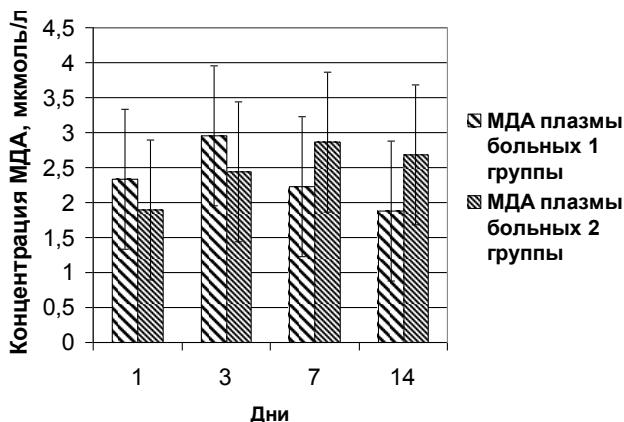


Рис. 3. Динамика концентрации МДА плазмы крови у больных с тяжелой ЧМТ в обеих исследуемых группах

Двухфакторный регрессионный анализ ANOVA выявил зависимость динамики МДА плазмы крови от продолжительности приема селена: больные 1-й группы, получавшие селен, имели к концу острого периода снижение показателей МДА ($F=3,67$; $p=0,015$) в отличие от пациентов 2-й группы без заместительной селенотерапии (рис. 3).

Показатели летальности в сравниваемых группах имели достоверные различия ($p<0,05$). В группе пациентов, получавших заместительную селенотерапию, летальность отсутствовала, в отличие от 2-й группы больных, не получавших препарат селеназу в комплексе интенсивной терапии острого нейрореанимационного этапа, в которой 28-дневная летальность составила 16% (из 25 пациентов с изолированной тяжелой ЧМТ умерли 4 больных).

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что острая тяжелая ЧМТ привела к развитию оксидантного стресса, патогенетическая сущность которого заключается в избыточном внутриклеточном накоплении свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов и избыточного их накопления.

Концентрация селена в плазме крови у здоровых добровольцев и больных с тяжелой ЧМТ в первые сутки после

травмы, проживающих на территории г. Махачкалы, соответствует нормальным физиологическим показателям, что указывает на отсутствие эндемичного дефицита селена.

Динамика плазменного уровня селена у больных с тяжелой ЧМТ, получавших заместительную селенотерапию, свидетельствует о достоверном увеличении в остром периоде травмы. У пациентов с тяжелой ЧМТ без заместительной селенотерапии отмечается снижение концентрации селена в крови, обусловленное его потреблением.

Заместительная селенотерапия не влияет на динамику восстановления сознания у больных с тяжелой ЧМТ в остром периоде травмы. На восстановление сознания влияет только временной фактор.

Потребление селена на фоне процессов свободнорадикального окисления отмечается не только в группе больных с тяжелой ЧМТ, получавших заместительную селенотерапию, но и в группе пациентов без приема селена.

Отсутствуют достоверные межгрупповые различия по выраженности системного воспалительного ответа в сравниваемых группах больных. 28-дневная летальность в группе больных с заместительной селенотерапией достоверно ниже на 16% при сравнении с группой больных с тяжелой ЧМТ без приема селена.

Примечания

1. Болдырев А. А. Окислительный стресс и мозг // Биология. 2001. Т. 7. № 4. С. 21-28. **2.** Зозуля Ю. А., Барабой Д. А., Сутковой В. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М. : Знание-М, 2000. 344 с. **3.** Олешкевич Ф. В., Федулов А. С., Марченко Л. Н., Климкович В. А. Перекисное окисление липидов в крови и спинномозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой // Вопросы нейрохирургии. 1983. № 5. С. 35-40. **4.** Тутельян В. А., Княжев В. А., Хотимченко С. А., Голубкина Н. А., Кушлинский Н. Е., Соколов Я. А. Селен в организме человека. М. : Изд-во РАМН, 2002. 219 с. **5.** Alonso J. M., Diaz J., Serrano E., Carbonell L. F. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med, 2002. V. 30. 1782-6. **6.** Avenell A., Noble DW, Barr J., Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004. CD003703 Barbul A., Uliyargoli A. Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis. Crit Care Med. 2007. V. 35 (Suppl.). P. 564-7. **7.** Valenta J., Brodská H., Drabek T et al. High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. Intensive Care Med., 2011. V. 37. P. 808-815. **8.** Manzanares W., Biestro A., Torre M. H., Galusso F., Facchin G. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill.

Статья поступила в редакцию 09.02.2013 г.