

18. Bremer O. Lepidopteren Ostsibiriens, insbesondere des Amur-Landes, gesammelt von Herren G. Radde, R. Maack und P. Wulfius // Mem. Acad. Sci. St-Petersb., 1864. 104 p.
19. Graeser L. Betrage zur Kenntnes der Lepidopteren Fauna des Amurgebietes // Deutsch. Ent. Zeitschr., Iris. 1888. Bd 32. P. 33–153.
20. Pollard E. A method for assessing changes in the abundance of butterflies // Biol. Coserrv. 1977. Vol. 12, № 2. P. 115–134.
21. Yamomoto M. Notes on the methods of belt transect census of butterflies // J. Fac. Sci. Hokkaido Univ. Ser. V1. Zool. 1975. Vol. 20. №1. P. 93–116.

УДК 616.15
ББК Р 410

*Л. А. Забродина,
Е. В. Альфонсова*

Роль экспериментального лактат-ацидоза в развитии ДВС-синдрома и нарушений структурной организации миокарда¹

В статье представлены данные о некоторых механизмах развития ДВС-синдрома и морфологии миокарда при экспериментальном лактат-ацидозе. Было проведено несколько серий опытов, в которых создавали ацидоз различной глубины (от pH 7,2 до pH 6,5) и продолжительности (от 30 до 180 мин). Показано, что сдвиг pH до 7,2 и ниже приводит к развитию ДВС-синдрома. По данным электронной микроскопии, в кардиомиоцитах выявляются признаки митохондриальной дисфункции. При pH 7,1 обнаруженные изменения следует трактовать как «необратимые», «очаговые повреждения». Сдвиг pH до 7,0 и ниже приводит к дистрофии, некробиозу клеток и развитию острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова: лактат, ацидоз, ДВС-синдром, морфология миокарда.

*L. A. Zabrodyna,
E. V. Alfonsova*

The Role of Experimental Lactat-aAcidosis in the Development of DIC-Syndrome and Disorders of Structural Organization of Myocardium

The article contains data on the regularities of the development of DIC-syndrome and also disorders of structural organization of myocardium. Metabolic acidosis, caused in the experiment on 42 animals (cats) by intravenous injection 3 % a lactate acid in up to a pH level 7,2–6,5 and duration up to 15–180 min. Acidosis causes the development of DIC-syndrome. According to the data of electronic microscopy characteristics mitochondrial dysfunction is revealed. At the pH 7,1 and the duration of more than 60–100 minutes the discovered changes in cardiac hystiocytes should be interpreted as “irreversible”, “focal injuries” of myocardium. The pH-displacement to 7,0 leads to the dystrophy and necrobiosis of cardiac hystiocytes. Further the pH-displacement to 6,9 leads to the development of acute myocardial infarction in the phase of necrosis.

Key words: acidosis, lactate, DIC-syndrome, morphology, myocardium.

Одним из важных повреждающих факторов метаболизма является молочная кислота (МК), приводящая к развитию лактат-ацидоза (ЛА), впервые описанного Нускабее (1961). Молочная кислота представляет собой конечный продукт гликолиза и образуется в результате восстановления пировиноградной кислоты. Общая продукция МК организмом взрослого человека около 1300–1500 ммоль/сут. При физической нагрузке продукция

¹ Исследования поддержаны грантом ГК №П1080 ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России».

лактата может увеличиваться в тысячи раз. В обычных условиях большая ее часть подвергается метаболическим превращениям в печени, а также в почках, миокарде и других органах. В то же время скелетные мышцы способны одновременно продуцировать и утилизировать МК (А. Л. Тверской, 1981). Накопление молочной кислоты, известной в качестве крупного донора протонов, изменяет гемостатические и реологические свойства крови, усиливает гипоксию тканей и уменьшает функцию энергообразования в клетках, вследствие разобщения гликолиза и цикла Кребса, снижает ресинтез АТФ и ведет к увеличению энтропии в организме [1; 2, 4; 5; 6; 13; 15; 17; 18; 19; 20].

Целью работы явилось изучение механизмов развития сдвигов в системе гемостаза и морфологии миокарда при экспериментальном лактат-ацидозе.

Материалы и методы. Исследования проведены на беспородных животных (47 кошках). Лактат-ацидоз создавали введением 3 % раствора молочной кислоты в изотоническом растворе NaCl в бедренную вену под гексеналовым наркозом. Различный сдвиг pH в кислую сторону достигали дозированным капельным введением лактата обычно 20–38 капель в мин, и через каждые пять минут забирались порции крови для определения сдвига pH на pH-метре ЛПУ – 340. Было проведено несколько серий опытов, в которых создавали ацидоз различной глубины (от pH 7,2 до pH 6,5) и продолжительности (от 30 до 180 мин). Пробы крови для исследования показателей гемостаза брали до и после введения молочной кислоты из бедренной артерии в силиконизированные пробирки, содержащие 3,8 % цитрат натрия, так, чтобы конечное соотношение цитрата и крови составляло 1:9. Для получения плазмы кровь центрифугировали в течение 10 мин в центрифуге ЦЛК1 при 1500 об/мин, а плазму, богатую тромбоцитами, для изучения дзета-потенциала и агрегации – при 1000 об/мин. Определение электрокинетической подвижности тромбоцитов проводили в камере Н. А. Abramson (1928) модификации В. В. Альфонсова (1977). Для проведения гистологических и гистохимических исследований кусочки тканей сердца размером 0,5–1,0 см фиксировались в 10 % забуференном нейтральном растворе формальдегида (pH 7,0) при температуре 18–20 °C в течение 24–48 ч. Были использованы методы окрашивания морфологического материала: гематоксилин-эозином, гематоксилин-пикрофуксином по Ван-Гизон, гематоксилином Вейгерта в модификации Харта, импрегнация азотнокислым серебром по Футу. Для изучения ультраструктуры миокарда использовались методы электронной микроскопии. Статистическая обработка материала проводилась на ПЭВМ Pentium 5 с использованием пакета программ Microsoft Excel 2002 для операционной системы Windows XP. Достоверность различий показателей в группах оценивали по величине t-критерия Стьюдента. В работе с экспериментальными животными были соблюдены требования, изложенные в «Методических рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» от 1985 г.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что молочная кислота в опытах *in vitro* оказывает выраженное влияние на систему свертывания крови. Сдвиг pH в кислую сторону как в плазме, так и в цельной крови приводит к двухфазным изменениям гемокоагуляции. По мере подкисления плазмы от 7,4 до 7,22...7,10 скорость образования фибринового сгустка увеличивается. Дальнейший сдвиг реакции среды в кислую сторону приводит к замедлению свертываемости крови, и при pH 6,5 сгусток не образуется. Активность факторов, входящих в протромбиновый комплекс, наиболее устойчива к сдвигу pH в кислую сторону. VII фактор проявляет оптимальную активность при pH 7,40–7,22, дальнейшее подкисление среды приводит к быстрой его инактивации. Тромбиновое время в присутствии различных концентраций молочной кислоты также претерпевает двухфазные изменения. В малых дозах (до 7,8 ммоль/л) лактат укорачивает время перехода фибриногена в фибрин за счет связывания естественных антикоагулянтов, в больших (17,0 ммоль/л) – блокирует формирование фибрина в связи с нарушениями полимеризации фибрин – мономера (табл. 1).

В цельной крови действие лактата проявляется иначе, чем в плазме. Под влиянием малых доз лактата время свертывания крови укорачивается значительно, чем плазмы, а при больших (17 ммоль/л) – несколько удлиняется. Это связано с участием форменных элементов как в процессах гемокоагуляции, так и в поддержании кислотно-основного равновесия.

Таблица 1

Влияние различных концентраций молочной кислоты на свертывание плазмы и фибринолиз ($M \pm m$)

Исследуемые показатели $n=8$	Конт-роль	Концентрация лактата в плазме в ммоль/л				
		2,5	4,0	5,95	7,77	17,0
Время рекальцификации	$130,0 \pm 3,5$	$127 \pm 3,2$	$120 \pm 3,6^*$	$124 \pm 4,8$	$154 \pm 10,0^*$	Нет сгустка
Протромбиновое время	$14,0 \pm 0,9$	$14 \pm 0,95$	$14 \pm 0,90$	$15 \pm 1,05$	$17 \pm 1,5$	$28 \pm 5,0^*$
Фактор VII	$30,0 \pm 1,5$	$30 \pm 1,8$	$30 \pm 1,9$	$37 \pm 2,5^*$	$48 \pm 3,1^{**}$	Нет сгустка
Тромбиновое время	$19 \pm 1,2$	$15 \pm 0,8^{**}$	$13 \pm 0,72^{***}$	$13 \pm 0,82^{***}$	$14 \pm 1,0^{**}$	$30 \pm 3,1^*$
Тромбиновое время гепаринизированной плазмы	98 ± 16	$26 \pm 16^{**}$	$18 \pm 12^{***}$	$15 \pm 13^{***}$	$15 \pm 13^{**}$	$28 \pm 22^*$
Фибринолиз	$38 \pm 1,8$	$41 \pm 2,0$	$43 \pm 2,0^*$	$47 \pm 1,8^{**}$	$52 \pm 2,1^{***}$	$78 \pm 4,5^{***}$
pH	$7,55 \pm 0,05$	$7,35 \pm 0,08^{**}$	$7,22 \pm 0,10^{**}$	$7,10 \pm 0,15^{**}$	$6,85 \pm 0,20^{**}$	$5,9 \pm 0,31^{***}$

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – различия достоверны между контролем и опытом.

Сдвиг pH среды в кислую сторону оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов. Анализ агрегации кровяных пластинок при различных значениях pH (7,50; 7,4; 7,34; 7,2; 7,18; 6,92; 6,8; 6,50; 6,11) позволил прийти к заключению, что при подкислении плазмы этот процесс нарушается (рис. 1; 2).

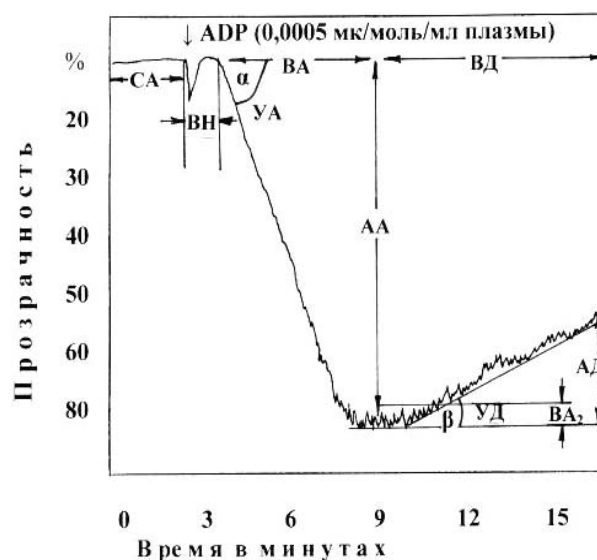


Рис. 1. Методика анализа кривой агрегации тромбоцитов:

СА – спонтанная агрегация (без добавления агрегирующего агента в пробу), наличие или отсутствие (градусы); BH – время начала агрегации (с) (время с момента внесения в исследуемую пробу агрегирующего агента до начала падения оптической плотности суспензии форменных элементов); UA – α , угол наклона агрегации (градусы); BA – время агрегации (с); AA – амплитуда агрегации (степень максимального падения оптической плотности), выраженная в процентах или в мм; BA₂ – величина агрегатов (мм); UD – β , угол наклона дезагрегации (обратный процесс, направленный на восстановление оптической плотности суспензии кровяных клеток); ВД – время дезагрегации (с); АД – амплитуда дезагрегации (мм)

При pH крови 7,34 в отдельных случаях появлялась спонтанная агрегация тромбоцитов, угол которой, по средним данным, составил $2,5^\circ$, при этом время начала агрегации после внесения АДФ увеличивалось, но не достоверно. При сдвиге pH до 7,2 во всех опытах была обнаружена спонтанная агрегация тромбоцитов, действие же АДФ проявлялось в 1,5 раза слабее, чем в контроле, процесс агрегации становился бесконечным, дезагрегация отсутствовала. Дальнейшее подкисление среды приводило к более выраженным изменениям агрегации кровяных пластинок. При pH 6,92 угол спонтанной агрегации возрастал до $11,3^\circ$ ($p < 0,2$), при pH 6,50 до 16° ($p < 0,05$), а при pH 6,11 до $21,8^\circ$ ($p < 0,05$) (рис. 2). Обратимость процесса агрегации тромбоцитов при подкислении среды исчезает, что приводит к образованию стабильных конгломератов кровяных пластинок и активации гемокоагуляционных механизмов. Данный феномен, вероятно, связан с уменьшением ζ -потенциала тромбоцитов, так как избыток протонов в пробе понижает степень диссоциации карбоксильных групп остатков сиаловых кислот и уменьшает величину электростатического заряда клеток, способствуя неспецифическому взаимодействию и склеиванию кровяных пластинок. Можно предположить, что подобные явления протекают и в целостном организме при ацидозе. Подтверждением этого является значительное уменьшение числа тромбоцитов в общей циркуляции при сдвиге pH в кислую сторону.

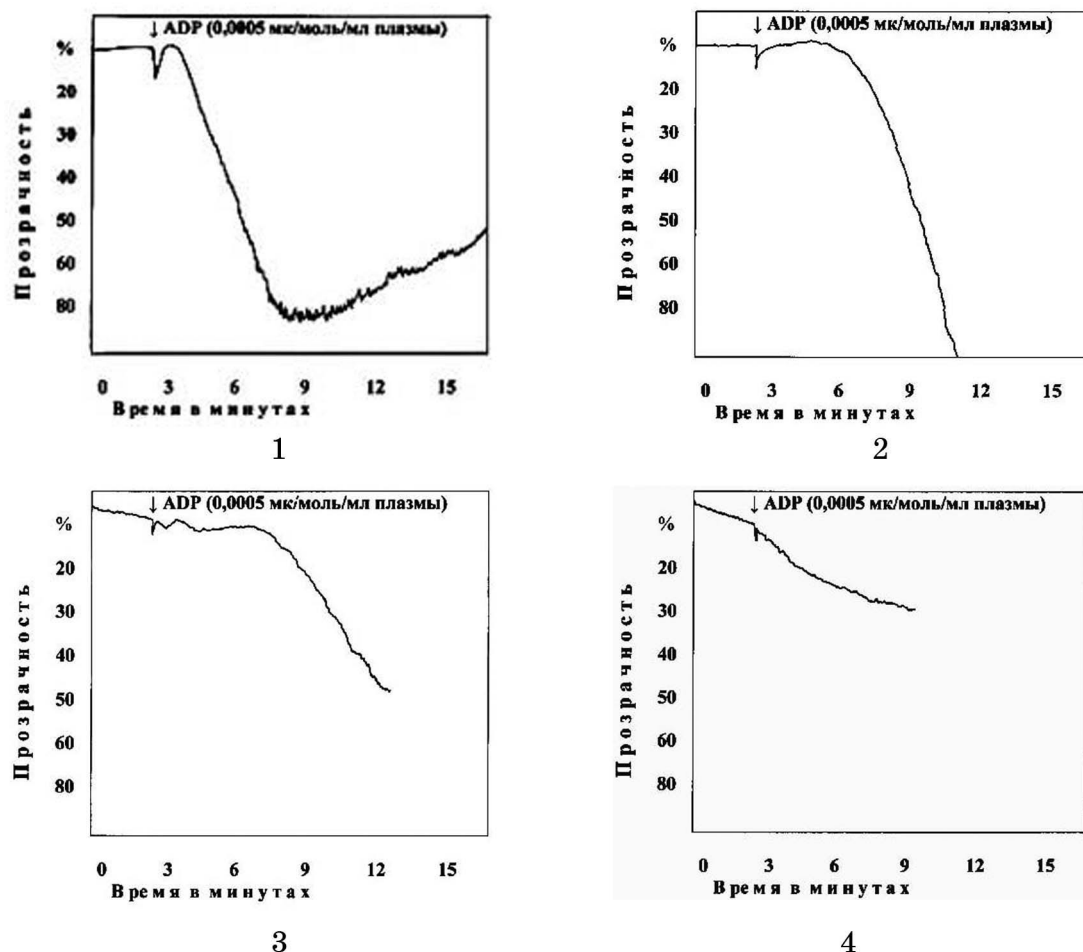


Рис. 2. Агрегация тромбоцитов под влиянием различных концентраций молочной кислоты: 1 – кривая агрегации тромбоцитов при pH крови 7,4 (контроль); 2 – кривая агрегации тромбоцитов при pH крови 7,2 (опыт); 3 – кривая агрегации тромбоцитов при pH крови 6,8 (опыт); 4 – кривая агрегации тромбоцитов при pH крови 6,5 (опыт)

Таким образом, гиперкоагуляция, возникающая при сдвиге рН в кислую сторону, связана с рядом факторов: инактивацией антитромбинов, увеличением активности плазменных факторов, более быстрой полимеризацией фибрина, спонтанной агрегацией, нарушением процессов дезагрегации и понижением электрокинетического потенциала тромбоцитов.

Внутривенное введение 4 % раствора лактата приводит к выраженному ацидозу (рН – 7,1), падению щелочного резерва и уровня кислорода в крови. На фоне изменения внутренней среды организма происходит резкая активация свертываемости крови – время рекальцификации укорачивается почти вдвое. Протромбиновое время обычной плазмы и плазмы с низким содержанием V и VII факторов практически не изменяется, активность антигемофильного глобулина возрастает. Ацидоз сопровождается устойчивым падением уровня фибриногена. В то же время лизис эуглобулинов в течение опыта остается замедленным. Снижение концентрации фибриногена и появление в крови фибриногена В заставляет предположить, что введение больших доз лактата сопровождается внутрисосудистым свертыванием крови (табл. 2). Все обнаруженные факты объясняются, главным образом, сдвигом рН в кислую сторону и снижением щелочного резерва крови, так как колебания уровня кислорода в наших опытах были незначительными.

Таблица 2

Влияние внутривенного введения 4 % раствора молочной кислоты на свертывание, фибринолиз и некоторые физико-химические показатели крови ($M \pm m$)

Исследуемые показатели <i>n=8</i>	До инъекции	На фоне инъекции	После инъекции	
			через 10 мин	через 60 мин
рН пробы	7,35 \pm 0,043	7,07 \pm 0,02***	7,23 \pm 0,03***	7,29 \pm 0,02
Время рекальцификации (с)	121 \pm 5,2	65 \pm 4,1***	82 \pm 7,0**	120 \pm 6,0
Фактор V (с)	19 \pm 0,85	20 \pm 0,9	22 \pm 1,2	23 \pm 2,0
Фактор VII (с)	57 \pm 2,6	54 \pm 3,0	65 \pm 3,0*	68 \pm 3,5*
Фактор VIII (с)	17 \pm 1,5	11 \pm 1,5*	16 \pm 2,0	17 \pm 2,1
Фактор X (с)	22 \pm 1,8	22 \pm 1,6	22 \pm 2,0	23 \pm 1,8
Протромбиновое время (с)	15 \pm 0,85	14 \pm 0,76	14 \pm 0,95	14 \pm 1,3
Тромбиновое время (с)	36 \pm 1,5	39 \pm 0,9*	43 \pm 0,1***	45 \pm 0,7***
Фибриноген (мг%)	395 \pm 17,8	346 \pm 18*	364 \pm 26,7	370 \pm 28,9
Фибриноген В	–	+++	+++	+++
Эуглобулиновый фибринолиз (мин)	49 \pm 2,2	51 \pm 3,4	54 \pm 3,1	58 \pm 3,1*
Лактат (ммоль/л)	0,70 \pm 0,034	1,49 \pm 0,11***	1,02 \pm 0,08*	0,74 \pm 0,07*
Щелочной резерв (Мэкв/л)	110 \pm 4,2	90 \pm 5,0*	95 \pm 5,5	105 \pm 2,1
Кислород (об%)	17 \pm 1,0	14 \pm 1,2*	14 \pm 1,2	16 \pm 1,1

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$ – различия достоверны между контролем и опытом.

Появление прокоагулянтных соединений в кровотоке при сдвиге рН среды в кислую сторону во многом может быть обусловлено усилением агрегации тромбоцитов в результате уменьшения их отрицательного заряда [16]. Кровяные пластинки, полученные из крови правого предсердия, легочной артерии, левого предсердия и аорты, обладали неодинаковым ζ - потенциалом. Наибольшая величина ζ – потенциала тромбоцитов (14,633 мВ) выявлена в крови правого предсердия, наименьшая (12,979 мВ) – в аорте. На фоне ацидоза, вызванного внутривенным введением буферного раствора с рН 6,5 (10 мл/кг веса собаки), наблюдалось снижение электрокинетической подвижности пластинок: в правом предсердии на 15,7 %, в легочной артерии на 16,1 %, в левом предсердии на 9,9 % и в аорте на 15,4 % ($p < 0,01$). Сопоставляя эти данные с изменением концентрации водородных ионов при ацидозе, можно

прийти к заключению, что между уровнем рН и величиной ζ -потенциала имеется прямая зависимость. Ацидоз, вероятно, приводит к снижению не только электрокинетического потенциала форменных элементов крови, но и сосудистой стенки, что должно сопровождаться адгезией пластинок к поверхности эндотелия. В связи с этим можно наблюдать два одновременно протекающих процесса: с одной стороны – нарушение микроциркуляции тромбоцитарными агрегатами, и с другой – снижение числа тромбоцитов за счет прилипания их к измененной внутренней поверхности крупных сосудов.

Морфологическое исследование тканей сердца позволило выявить целый ряд изменений в зависимости от глубины и продолжительности метаболического ацидоза. По данным электронной микроскопии, уже на протяжении первых 15 мин ацидоза при рН крови 7,2 изменяется конфигурация клеточной поверхности эндотелиальных клеток капилляров миокарда, резко увеличивается количество микропиноцитозных везикул, которые отрываются и попадают в просвет капилляров (рис. 3). В первую очередь изменяется структура митохондрий. В некоторых эндотелиоцитах митохондрии овоидной формы с плотным матриксом и несколько расширенными кристами, матрикс митохондрий резко просветлен, а кристы оказываются укороченными или полностью редуцированными. В ядрах эндотелиоцитов меняется структура кариоплазмы: ее гранулярные компоненты скапливаются преимущественно около внутреннего листка ядерной оболочки, перинуклеарное пространство расширяется. Часть эндотелиоцитов находится в состоянии отека: их наружные контуры сильно сглажены, а плазматическая мембрана на отдельных участках обнаруживает признаки деструкции. Дальнейший сдвиг рН до 7,0 продолжительностью 30 мин приводит к деструкции цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов и выходу органелл в просвет капилляров, которые обладают, по-видимому, прокоагулянтной активностью. Прослеживается также отрыв от базальной мембраны, а в более поздние сроки – десквамация эндотелиоцитов (рис. 4). Отек, наиболее выраженный в перикапиллярных зонах по ходу мышечных волокон, обнаруживается уже на первых 30 мин ацидоза. При этом соединительнотканые клетки, которые обычно представляются вытянутыми, уплощенными элементами с темными ядрами и плохо контурирующейся цитоплазмой, набухают, цитоплазма их начинает выявляться, ядра несколько увеличиваются, в них четче вырисовывается хроматиновая структура и крупное ядрышко.

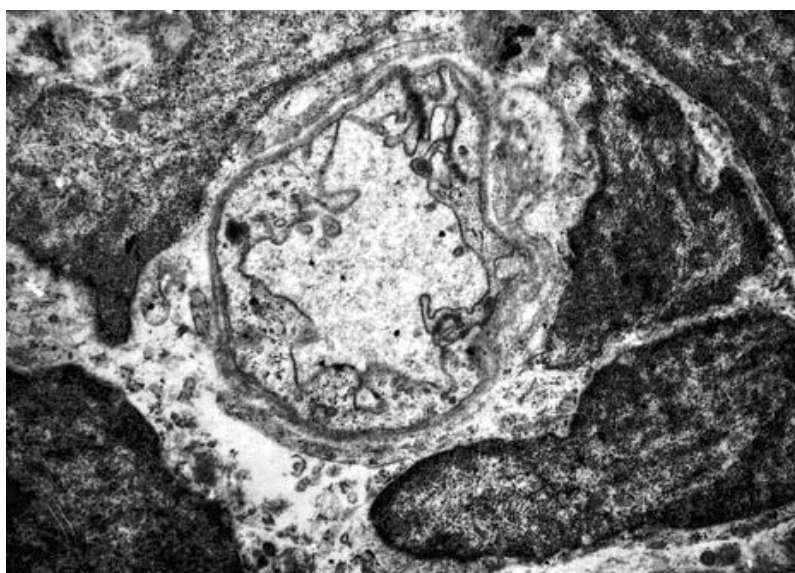


Рис 3. Сердце кошки при метаболическом ацидозе (рН крови 7,2, продолжительность 30 мин). Капилляр, окруженный перицитами. Цитоплазматические мембраны клеток соединительной ткани разрушены. Выраженная деформация цитоплазматической мембраны эндотелиоцита, образуются выросты или везикулы, которые отрываются и попадают в просвет капилляра. Перикапиллярный отек. Ув. 7000. Электронная микроскопия.

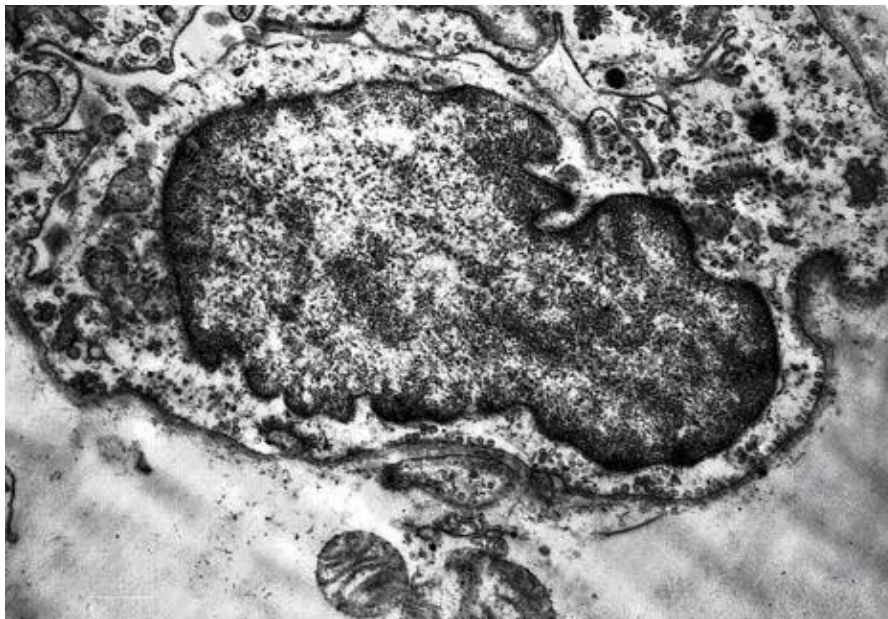


Рис. 4. Сердце кошки при метаболическом ацидозе (рН крови 7,0, продолжительность 60 мин). Ядерная оболочка размыта, отмечается маргинация хроматина, цитоплазматическая мембрана несколько деформирована, образует выросты, обращенные в просвет капилляра. Отдельные митохондрии находятся в межклеточном пространстве. Перикапиллярный отек. Ув. 15000. Электронная микроскопия

По данным световой микроскопии, на протяжении 30–60 мин (рН крови 7,2) ацидоза во всех слоях стенки правого и особенно левого желудочков отек нарастает. При гистологическом исследовании миокарда животных были выявлены мелкоочаговые дистрофические изменения мышечных волокон, выражающиеся в гомогенизации саркоплазмы, ее эозинофилии, исчезновении поперечной исчерченности клеток. Эти изменения можно расценивать как «миокардиодистрофии». При рН 7,1 и продолжительности более 60–100 мин обнаруженные изменения в кардиомиоцитах следует трактовать как «необратимые», «очаговые повреждения» миокарда.

Метаболический лактат – ацидоз (рН крови 7,0) на протяжении 60–70 мин вызывает более резкие и распространенные изменения структуры миокарда. Наряду с клетками, сохраняющими нормальное строение, обнаруживаются клетки с изменениями в миофибриллярном аппарате. Клетки с контрактурой миофибрилл обнаруживаются поодиночке или небольшими группами чаще в левом желудочке, рядом с мелкими сосудами. В окрашенных препаратах мышечные клетки с контрактурой миофибрилл связывают кислые красители (эозин, пикриновая кислота) более интенсивно, чем нормальные клетки. Ядра в таких клетках, как правило, сохранены, хотя выглядят несколько пикнотичными – они компактнее, с более грубой хроматиновой зернистостью. В других клетках отмечается распад гранулярных компонентов кариоплазмы, оболочки их сморщенные, либо вовсе отсутствуют (некроз).

Таким образом, по данным световой микроскопии, при рН 7,2 и продолжительности ацидоза 15–60 мин сердечная мышца реагирует на изменение уровня рН ограниченным набором неспецифических структурных изменений, которые можно расценивать как «миокардиодистрофии». При рН 7,1 и продолжительности более 60–100 мин обнаруженные изменения в кардиомиоцитах следует трактовать как «необратимые», «очаговые повреждения» миокарда. Сдвиг рН до 7,0 приводит к дистрофии и некробиозу кардиомиоцитов, неравномерно выраженной гиперэозинофилии цитоплазмы, происходит гиперхромия и пикнотическое сморщивание ядер, внутриклеточный миоцитоллиз и очаговый глыбчатый распад, периваскулярный и межклеточный отек. Дальнейший сдвиг рН до 6,9 и ниже приводит к развитию острого инфаркта миокарда в фазе некроза. Описанные морфологические изменения расцениваются нами как неспецифический морфологический синдром.

Список литературы

1. Альфонсов В. В. Роль метаболических процессов в регуляции системы гемостаза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Фрунзе, 1978. 36 с.
2. Альфонсов В. В., Альфонсова Е. В. Гемостаз, морфологический эквивалент ДВС-синдрома и нарушение структурной организации сердца при метаболическом ацидозе // Вестник Иркутского РО АН ВШ России. 2001. № 1. С. 156–164.
3. Альфонсов В. В., Кузник Б. И. Тканевые факторы сосудистой стенки, пораженной атеросклерозом // Проблемы гематологии и переливания крови. 1966. № 11. С. 3–8.
4. Балуда В. П., Балуда М. В., Гольдберг А. П. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. Москва; Амстердам: Зеркало М, 1995. 295 с.
5. Баркаган З. С. Геморрагические состояния и синдромы. М.: Медицина, 1988. 258 с.
6. Баркаган З. С., Момот А. П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематологии. 2005. № 2. С. 5–14.
7. Бокарев И. Н. Концептуальное решение проблемы ДВС-ПВС. Тромбозы, претромботические состояния, тромбофилии и гиперкоагуляция // Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения: сб. тр. V Всерос. конф. М., 2000. С. 43–47.
8. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром // Тромбоз, гемостаз и реология. 2006. № 1. С. 15–28.
9. Золотокрылина Е. С. Дессиминированное внутрисосудистое свертывание крови у больных с массивной кровопотерей и тяжелой сочетанной травмой // Русский медицинский журнал. 1997. № 4. С. 23–28.
10. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Солпов А. В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия // Вестник гематологии. 2006. Т. II. № 2. С. 42–55.
11. Тверской А. Л. Лактат-ацидоз // МРЖ. Анестезиология и реаниматология. 1981. № 3. С. 50–57.
12. Цыбиков Н. Н. Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1984. 30 с.
13. Шестаков В. А. Влияние концентрации водородных ионов на свертываемость крови: материалы конф. по проблемам свертывания крови. Баку, 1966. С. 316–325.
14. Шестаков В. А. Влияние Н и ОН ионов на свертываемость крови в онтогенезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1968. 26 с.
15. Шутеу Ю. Шок. Бухарест: Воен. изд-во, 1981. 424 с.
16. Brus F., van Oeveren W., Okken A., Oetomo S. B. Number and activation of circulating polymorphonuclear leukocytes and platelets are associated with neonatal respiratory distress syndrome severity // Pediatrics. 1997. V. 99, N 5. P. 672–680.
17. De Backer D. Lactic acidosis // Intensive Care Med. 2003. N 29. P. 699–702.
18. Dunn R. J. Massive sulfasalazine and paracetamol ingestion causing acidosis, hyperglycemia, coagulopathy, and methemoglobinemia // J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1998. V. 36. N 3. P. 239–242.
19. Hucabee W. E. Laktik – acidosis // Am. J. Med. 1961. V. 30. P. 833–837.
20. Mikhail J. The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy // AACN Clin. Issues. 1999. V. 10. N 1. P. 85–94.