ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ В ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ УШИБА СЕРДЦА

Впервые изучено влияние аргинина на функциональное состояние слизистой оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде экспериментального ушиба сердца. Установлено, что тупая травма груди сопровождается разобщением процессов пристеночного и полостного пищеварения, а также повышением проницаемости кишечного барьера с последующим формированием энтероэндотоксемии. Влияние аргинина на функциональное состояние поврежденной тонкой кишки носит фазный характер: при избыточном синтезе оксида азота (на протяжении первых 6 часов после травмы) препарат оказывает повреждающее действие при нормализации кислородзависимых синтаз (к концу первых суток посттравматического периода) — протекторное. Результаты исследования могут служить экспериментальной базой для разработки схем лечения больных с ушибом сердца.

Ключевые слова: экспериментальный ушиб сердца, полостное и пристеночное пищеварение, эндотоксемия, аргинин.

Снижение насосной функции миокарда является основной причиной развивающейся циркуляторной гипоксии при тупой травме сердца [1]. Повреждение кишечника как пищеварительно-транспортного конвейера вследствие ишемии/реперфузии, активации свободнорадикальных процессов и эффектов медиаторов воспаления может привести к нарушению пристеночного пищеварения, а также повышенной проницаемости кишечного барьера [2, 3]. Разобщение полостного и пристеночного пищеварения и энтероэндотоксемия способны отягощать течение посттравматического периода [3, 4].

Для коррекции нарушений гемодинамики при ушибе сердца патогенетически обоснована метаболическая цитопротекция поврежденного миокарда [1]. Улучшение системного кровообращения за счет протекции миокарда может опосредованно улучшать функции тонкой кишки, в том числе барьерную. В то же время имеются теоретические предпосылки для применения препаратов, оказывающих непосредственное воздействие на метаболизм и функции кишечника в условиях его ишемически-реперфузионного повреждения.

Отмечается протекторное действие аргинина в отношении слизистой оболочки тонкой кишки с восстановлением кишечного барьера [5, 6]. Данные эффекты объясняются метаболизмом аргинина окисным (NO-синтазным) путем с образованием оксида азота, который, в свою очередь, улучшает гемодинамику за счет вазодилатации и торможения адгезии и агрегации тромбоцитов. Кроме того, аргинин оказывает протекторное действие путем усиления синтеза белков теплового шока и повышения выработки анаболических гормонов [7]. Однако ряд источников описывает противоречивую природу оксида азота в условиях ишемии/гипоксии — ингибирование синтазного механизма и усиление более мощного нитритредуктазного механизма, что приводит к избыточному образованию оксида азота и

активации свободнорадикальных процессов с усилением апоптоза и некроза [8, 9].

Данные о возможности использования аргинина при тупой травме сердца с целью протекции кишечника в литературе отсутствуют. Исследование этого вопроса представляется весьма актуальным, тем более что в условиях пониженной перфузии органов и тканей при ушибе сердца может проявляться «двуликость» свойств NO, образовавшегося в процессе метаболизма аргинина.

Цель исследования — оценка функционального состояния слизистой оболочки тонкой кишки, а также влияния на него аргинина в посттравматическом периоде ушиба сердца.

Материал и методы исследования. Эксперименты выполнены на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, наркотизированных тиопенталом натрия в дозе 25 мг/кг внутривенно, в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных [10]. В эксперимент животных брали спустя 10–12 часов после еды при свободном доступе к воде. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием [11].

Контрольную группу составили 10 интактных наркотизированных животных. В первой серии экспериментов в группы вошли 70 животных. Исследовали как активность амилазы всех отделов тонкой кишки, так и содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в плазме и на эритроцитах крови воротной и нижней полой вен через 1, 3 и 6 часов, а также через 1, 3, 5 и 7 суток после моделирования тупой травмы сердца.

Активность различных фракций амилазы отражает состояние пищеварительной функции слизистой оболочки тонкой кишки. Иными словами, амилаза является своеобразным биохимическим маркером

Таблица 1
Амилолитическая активность (усл. ед.) слизистой оболочки тонкой кишки крыс при закрытой травме груди, Me (LQ; HQ)

Этапы эксперимента	Отдел кишки	Фракции амилазы				
		С	Δ ₁	Δ ₂	Δ ₃	Г
Контроль	Δ	1,3 (1,2; 1,5)	1,1 (0,9; 1,2)	0,2 (0,1; 0,23)	0,08 (0,1; 0,14)	0,3 (0,2; 0,32)
	Г	1,1 (1,0; 1,5)	0,9 (0,8; 1,1)	0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,04; 0,13)	0,2 (0,1; 0,4)
	Π	0,8 (0,6; 1,4)	0,5 (0,3; 1,0)	0,1 (0,1; 0,3)	0,1 (0,02; 0,11)	0,23 (0,2; 0,3)
Посттравматический период						
1 ч	Δ	1,7 (1,6; 1,8)	0,6 (0,3; 1,0)	0,3 (0,04; 0,4)	0,2 (0,05; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)
	Г	1,6 (0,4; 1,6)	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,07; 0,3)	0,1 (0,04; 0,3)	0,3 (0,2; 0,34)
	Π	1,6 (1,4; 1,7)	0,3 (0,2; 0,32)	0,08 (0,04; 0,2)	0,1 (0,04; 0,2)	0,03 (0,1; 0,34)
3 ч	Δ	1,6 (1,5; 1,7)*	1,3 (0,7; 1,5)	0,3 (0,25; 0,4)*	0,2 (0,16; 0,3)**	0,3 (0,2; 0,36)
	Г	1,6 (1,3; 1,7)*	0,8 (0,4; 1,3)	0,1 (0,11; 0,3)	0,06 (0,04; 0,08)	0,2 (0,1; 0,24)
	Π	1,4 (1,3; 1,6)*	0,3 (0,2; 0,9)	0,1 (0,06; 0,2)	0,1 (0,05; 0,11)	0,23 (0,2; 0,3)
6 ч	Δ	1,65 (1,4; 1,7)*	1,1 (0,9; 1,4)	0,6 (0,5; 0,7)**	0,2 (0,08; 0,21)	0,3 (0,2; 0,5)
	Г	1,6 (1,2; 1,6)	0,5 (0,4; 1,6)	0,2 (0,12; 0,7)	0,2 (0,06; 0,3)	0,4 (0,2; 0,5)
	Π	1,7 (1,4; 1,73)**	0,7 (0,3; 1,3)	0,5 (0,1; 0,53)*	0,15 (0,03; 0,16)	0,3 (0,09; 0,5)
1 сут	Δ	1,5 (1,4; 1,7)*	0,5 (1,4; 1,7)***	0,5 (0,4; 0,53)**	0,2 (0,1; 0,3)*	0,6 (0,3; 0,8)
	Г	1,5 (1,4; 1,6)*	1,5 (0,9; 1,6)	0,6 (0,3; 0,9)**	0,2 (0,18; 0,3)**	0,5 (0,3; 0,51)
	Π	1,5 (1,2; 1,7)*	1,4 (0,6; 1,6)*	0,2 (0,14; 0,3)	0,1 (0,07; 0,2)	0,3 (0,2; 0,5)
3 сут	Δ	1,5 (1,4; 1,7)	1,4 (0,8; 1,6)	0,4 (0,2; 0,6)	0,2 (0,1; 0,23)	0,4 (0,24; 0,5)
	Г	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (0,7; 1,5)	0,5 (0,3; 0,6)	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)
	Π	1,3 (1,2; 1,4)	0,5 (0,2; 0,9)	0,1 (0,04; 0,2)	0,1 (0,07; 0,2)	0,2 (0,19; 0,3)
5 сут	Δ	1,5 (1,3; 1,6)	0,62 (0,6; 0,7)	0,28 (0,2; 0,3)	0,12 (0,1; 0,2)	0,36 (0,3; 0,4)
	Г	1,7 (1,5; 1,77)	0,5 (0,4; 0,6)	0,2 (0,19; 0,23)	0,12 (0,1; 0,15)	0,29 (0,2; 0,3)
	Π	1,0 (0,8; 1,4)	0,4 (0,37; 0,5)	0,17 (0,1; 0,2)	0,15 (0,1; 0,2)	0,3 (0,21; 0,4)
7 сут	Δ	1,5 (1,49; 1,6)	0,7 (0,6; 0,14)	0,24 (0,1; 0,3)	0,6 (0,04; 0,2)	0,3 (0,23; 0,4)
	Г	1,4 (1,38; 1,5)	0,5 (0,1; 0,6)	0,1 (0,09; 0,25)	0,1 (0,04; 0,14)	0,2 (0,11; 0,3)
	Π	0,9 (0,8; 1,1)	0,2 (0,15; 0,4)	0,08 (0,06; 0,25)	0,1 (0,02; 0,17)	0,2 (0,1; 0,3)
Посттравматический период с введением аргинина						
6 ч	Δ	1,6 (1,5; 1,7)*	1,5 (1,2; 1,7)**^	0,4 (0,3; 0,5)***^	0,2 (0,1; 0,3)**	0,3 (0,2; 0,4)
	Г	1,6 (1,3; 1,7)*	1,3 (1,1; 1,4)*	0,4 (0,3; 0,5)**	0,2 (0,16; 0,3)***	0,24 (0,2; 0,3)
	Π	1,4 (1,0; 1,7)*	1,0 (0,9; 1,5)**	0,3 (0,2; 0,4)**	0,2 (0,15; 0,23)*	0,3 (0,2; 0,32)
1 сут	Δ	1,7 (1,6; 1,8)**	1,2 (1,0; 1,6)	0,3 (0,04; 0,4)^	0,2 (0,05; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)
	Г	1,6 (0,4; 1,64)	1,2 (0,2; 1,4)*	0,2 (0,07; 0,3)^	0,1 (0,04; 0,3)	0,3 (0,2; 0,34)
	Π	1,5 (1,4; 1,7)**	0,3 (0,2; 0,32)^	0,08 (0,04; 0,2)	0,1 (0,03; 0,2)	0,3 (0,1; 0,34)

Примечание. Δ — двенадцатиперстная кишка; Г — тощая кишка; Π — подвздошная кишка.
Достоверность различий по сравнению с контролем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.
Достоверность различий по сравнению с группами травмированных животных без введения аргинина: ^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,01$.

ром, отражающим процессы пищеварения в целом. Пристеночное пищеварение изучали методом ступенчатой десорбции данного фермента [4], принцип которого основан на сравнении амилолитической активности пяти проб, взятых с фрагмента слизистой оболочки тонкой кишки. Первая проба (С) отражает активность панкреатической α -амилазы межворсинчатых пространств и характеризует полостное пищеварение; последующие три пробы (Δ_1 , Δ_2 , Δ_3) указывают на динамику десорбции γ -амилазы щеточной каймы и характеризуют прочность ее свя-

зи с клеточной мембраной; пятая проба (Г) отражает активность внутриклеточной фракции фермента [4]. Содержание ВНиСММ исследовали отдельно в плазме и на эритроцитах крови воротной вены по методике М. Я. Малаховой [2].

Во второй серии экспериментов перед моделированием тупой травмы сердца и в течение всего посттравматического периода животные получали L-аргинин энтерально в виде водного раствора в дозе 250 мг/кг/сут. [5]. Изучали пищеварительную функцию слизистой оболочки тонкой кишки, пока-

затели системной эндотоксемии вышеперечисленными методами в наиболее «критических» исследовательских точках (6 часов и 1 сутки).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали следующие показатели: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), медиану (Me), нижний (LQ25) и верхний (Hq75) квартили. Характер распределения данных проводили по статистическим критериям Шапиро – Уилка. В связи с неравномерным распределением данных животных контрольной и опытных групп использовали методы непараметрической статистики с расчетом критерия Манна – Уитни для сравнения двух независимых групп. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 [12].

Результаты исследования. В различные сроки посттравматического периода (табл. 1) отмечали статистически значимое увеличение активности суммарной полостной фракции α -амилазы всех отделов кишки по сравнению с контролем: через 3 часа после травмы — на 48 %, через 6 часов — на 58 %, через сутки — на 45 %. В исследовательской точке 3 часа посттравматического периода наблюдали достоверное увеличение (по сравнению с контролем) активности средне- и труднодесорбируемых фракций двенадцатиперстной кишки на 64 и 100 % соответственно. Через 6 часов после травмы отмечали повышение суммарной активности среднедесорбируемой фракции амилазы на 140 % относительно контрольных значений. Повышение суммарной активности всех пристеночных фракций амилазы было выявлено к концу первых суток после травмы и отличалось от контрольных показателей: легкодесорбируемой фракции — на 79 %, среднедесорбируемой — на 160 % и труднодесорбируемой — на 67 %. В последующие сроки посттравматического периода (3, 5, 7 суток) по всем изучаемым показателям статистически значимых различий между контрольной и опытными группами не наблюдали.

В группах животных, получавших аргинин, изменялась суммарная активность полостной фракции α -амилазы через 6 часов и одни сутки после травмы, значения показателя отличались от контрольных на 44 и 50 % соответственно. Различия с контролем в отношении десорбируемых фракций γ -амилазы достигали статистически значимого уровня к концу 6-го часа: суммарная активность фракции D_1 увеличилась на 52 %, D_2 — на 120 % и D_3 — на 114 %. Через 6 часов после травмы в группе животных, получавших аргинин, активность легкодесорбируемой фракции γ -амилазы двенадцатиперстной кишки увеличилась на 36 %, однако активность фракции D_2 данного отдела кишки снизилась на 67 % относительно тех же показателей группы травмированных животных без введения аргинина. Прирост суммарной активности полостной фракции α -амилазы сохранялся к концу первых суток посттравматического периода и отличался от показателей контроля на 50 %. Активность десорбируемой фракции γ -амилазы (D_1) относительно контрольных значений показателя в этой исследовательской точке у животных, получавших аргинин, увеличивалась только в тощем отделе тонкой кишки. При сравнении показателей активности амилазы в группах травмированных животных с введением аргинина и без него в этой исследовательской точке было отмечено снижение активности фракций D_2 и Γ на 60 и 100 % соответственно, D_2

и Γ тощей кишки на 200 и 67 % соответственно, D_1 подвздошной кишки на 367 % относительно показателей активности амилазы животных без введения аргинина.

Достоверный прирост содержания ВНиСММ на эритроцитах крови воротной вены, отличающийся от контроля на 50 % (табл. 2), наблюдали уже через 3 часа после моделирования ушиба сердца. В исследовательской точке 6 часов посттравматического периода отмечали увеличение содержания эндотоксинов воротной вены в плазме и на эритроцитах на 46 и 59 % соответственно. Через сутки после травмы было зарегистрировано повышение содержания ВНиСММ в плазме и на эритроцитах как воротной (на 80 и 100 % соответственно), так и нижней поллой (на 23 и 98 % соответственно) вен. Через 5 суток после травмы прирост ВНиСММ отмечали в плазме и на эритроцитах нижней поллой вены (на 45 и 73 % соответственно). Качественный состав ВНиСММ в плазме крови и на эритроцитах воротной и нижней поллой вен характеризовался значительным увеличением доли катаболической составляющей на длинах волн 238 – 266 нм в 1,5 – 2 раза по сравнению с контролем.

После введения аргинина уровень ВНиСММ в крови воротной вены увеличивался через 6 часов

Таблица 2
Содержание ВНиСММ (усл. ед.) в плазме и на эритроцитах крови воротной и нижней поллой вен в посттравматическом периоде ушиба сердца, Me (LQ; Hq)

Этапы эксперимента	ВНиСММ				
		Плазма	%	Эритроцитарная масса	%
Контроль	ВВ	5,52 (5,37; 5,64)	100	3,99 (2,82; 4,28)	100
	НПВ	5,27 (5,11; 5,38)	100	3,62 (2,74; 4,13)	100
Посттравматический период					
3 ч	ВВ	5,56 (5,47; 5,66)	101	6,08 (5,38; 6,46)***	152
	НПВ	5,35 (5,24; 5,46)	102	3,63 (3,06; 3,87)	100
6 ч	ВВ	8,25 (8,18; 8,92)***	146	6,33 (5,88; 6,88)***	159
	НПВ	5,34 (5,3; 5,54)	101	3,63 (2,74; 4,12)	100
1 сут	ВВ	9,48 (9,30; 9,88)***	180	7,98 (7,54; 8,34)***	200
	НПВ	6,49 (5,54; 7,76)**	123	7,17 (4,42; 8,54)***	198
3 сут	ВВ	5,53 (5,41; 5,82)	100	4,23 (3,12; 4,41)	106
	НПВ	5,4 (5,34; 5,68)	102	4,03 (3,23; 5,25)	111
5 сут	ВВ	5,53 (5,47; 5,73)	100	4,05 (3,1; 4,48)	102
	НПВ	7,66 (6,57; 8,46)**	145	6,28 (5,42; 6,42)***	173
7 сут	ВВ	5,68 (5,40; 5,94)	103	3,99 (2,92; 4,48)	100
	НПВ	5,48 (5,08; 5,74)	104	3,96 (3,23; 4,48)	109
Посттравматический период с введением аргинина					
6 ч	ВВ	8,79 (8,22; 10,08)***	159	6,41 (6,01; 6,74)***	161
1 сут	ВВ	6,01 (5,31; 6,53)***	109	4,11 (3,57; 4,44)***	103
	НПВ	5,63 (5,03; 5,71)	107	4,02 (3,23; 4,5)***	111
5 сут	НПВ	5,56 (4,93; 5,68)***	106	3,96 (3,23; 4,51)***	109

Примечание. ВВ — воротная вена; НПВ — нижняя поллая вена. Достоверность различий по сравнению с контролем: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. Достоверность различий по сравнению с группами травмированных животных без введения аргинина: ^^^ — $p < 0,001$.

после травмы (на 59 % в плазме и на 61 % на эритроцитах). В последующие сроки статистически значимого изменения количества токсинов в крови относительно контрольных показателей не наблюдали. При сравнении показателей эндогенной интоксикации групп травмированных животных без введения аргинина и групп животных, получавших аргинин, у последних имело место статистически значимое снижение содержания ВНиСММ: к концу первых суток — на 58 % в плазме и на 94 % на эритроцитах в крови воротной вены, а также на 79 % на эритроцитах крови нижней полой вены; через 5 суток — на 38 % в плазме и на 59 % на эритроцитах крови нижней полой вены.

Обсуждение результатов. Прогрессивное нарастание активности полостной фракции α -амилазы можно объяснить преобладанием парасимпатической иннервации поджелудочной железы и тонкой кишки, что связано с раздражением блуждающих нервов при тупой травме груди. При подобной трактовке результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными на той же экспериментальной модели и свидетельствующими о доминировании парасимпатических влияний на работу сердца в условиях его тупой травмы [1]. Повышение активности пристеночных фракций γ -амилазы может указывать на нарушение прочности связи фермента со щеточной каймой и в целом о разобщении процессов полостного и пристеночного пищеварения вследствие ишемии кишечника в рамках синдрома малого сердечного выброса [1] и реперфузии с повреждением стенки тонкой кишки свободными радикалами, последующим повышением ее проницаемости и формированием энтероэндоксемии [3, 4]. Увеличение доли катаболической составляющей ВНиСММ в крови воротной вены — следствие нарушения кишечного барьера и проникновения в кровоток эндотоксинов, образовавшихся в результате ишемии, гипоксии, воздействия свободных радикалов, бактериальных токсинов и продуктов протеолиза [2, 3].

О повреждении энтероцитов в первые часы после травмы в группах животных, получавших аргинин, свидетельствует повышение активности десорбируемых фракций γ -амилазы всех отделов тонкой кишки. Увеличение содержания ВНиСММ в крови воротной вены указывает на повышенное образование их в кишечнике и транслокацию через кишечный барьер [4]. Такие патологические изменения можно объяснить развитием в первые часы после травмы циркуляторной гипоксии вследствие артериальной гипотензии и малом сердечном выбросе. Поступление в организм аргинина как донора оксида азота стимулирует его образование [6]. Однако в условиях дефицита кислорода блокируется NO-синтазный механизм и активируется нитритредуктазный, мощность которого значительно превосходит первый [8, 9]. Избыток оксида азота в совокупности с образованием супероксидных анионрадикалов индуцирует образование высокореакционного пероксинитрита. Под действием свободных радикалов происходит активация апоптоза и некроза. Высокие дозы оксида азота угнетают сократительную функцию миокарда, вызывают мощную вазодилатацию [8, 9]. При восстановлении активности NO-синтаз уровень оксида азота приближается к физиологическому уровню — и осуществляется его протекторная функция. Последняя может быть реализована повышением синтеза белков теплового шока, анаболическим действием соматотропного

гормона, усилением трофики слизистой оболочки тонкой кишки и гепатоцитов при умеренной вазодилатации и нормализации реологических свойств крови [7]. Отражением протективной роли оксида азота в эксперименте к концу первых суток посттравматического периода является снижение активности маркеров повреждения тонкой кишки (пробы D_1 , за исключением тощей кишки), D_2 и D_3), а также уменьшение выраженности энтероэндоксемии (содержания ВНиСММ в крови воротной и нижней полой вен). Последнее указывает на уменьшение образования ВНиСММ в кишечнике и транслокации их через кишечный барьер.

Заключение. Введение аргинина травмированным животным сопровождается фазными изменениями: в течение первых 6 часов после травмы в условиях избыточного синтеза оксида азота препарат вызывает дополнительное повреждение тонкой кишки, а в условиях нормализации кислородозависимых синтаз, что происходит к концу первых суток посттравматического периода, оказывает протекторное действие.

Библиографический список

1. Корпачева, О. В. Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца / О. В. Корпачева, В. Т. Долгих // Анестезиология и реаниматология. — 2008. — № 6. — С. 75–78.
2. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 3–14.
3. Храмых, Т. П. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии / Т. П. Храмых, В. Т. Долгих // Общая реаниматология. — 2008. — № 5. — С. 36–39.
4. Храмых, Т. П. Функциональные изменения слизистой оболочки тонкой кишки при геморрагической гипотензии / Т. П. Храмых, В. Т. Долгих // Политравма. — 2007. — № 3. — С. 55–58.
5. Duggan, Ch. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract / Ch. Duggan, J. Cannon, A. Walker // Clinical Nutrition. — 2002. — Vol. 75. — P. 789–808.
6. Малкоч, А. В. Физиологическая роль оксида азота в организме / А. В. Малкоч, В. Г. Майданник, Э. Г. Курбанова // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2, № 1–2. — С. 129–135.
7. Сайфутдинов, Р. Г. Роль оксида азота при заболеваниях внутренних органов / Р. Г. Сайфутдинов // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — Т. 2, № 3. — С. 48–53.
8. Реутов, В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В. П. Реутов // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — С. 35–41.
9. Ванин, А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — С. 3–5.
10. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы // Ланималогия. — 1993. — № 1. — С. 29.
11. Пат. 37427 Российская Федерация, МПК 7 G 09B9/00. Способ моделирования ушиба сердца у мелких лабораторных животных (полезная модель) / Долгих В. Т., Корпачева О. В., Ершов А. В.; патентообладатель Омская государственная медицинская академия. — № 2003133897/20; заявл. 24.11.03; опубл. 20.04.04, Бюл. № 11. — 3 с.
12. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. — М.: Бинوم-Пресс, 2007. — 508 с.

ВЕРБИЦКАЯ Валерия Сергеевна, аспирантка кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

Адрес для переписки: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 04.04.2013 г.

© В. С. Вербицкая