

УДК 577,175,823:615.03

СЕРТОНИН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

¹Шур В.Ю., ¹Самотруева М.А., ¹Мажитова М.В., ¹Тризно Н.Н.,
²Файзиев Р.М., ³Петренко Л.В., ¹Шур Ю.В.

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Астрахань;

²ФГБОУ ВПО «Калмыцкий государственный университет», Элиста, e-mail: ms1506@mail.ru;

³МУЗ «Городская больница №3», Астрахань, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru

В статье представлен обзор литературных данных, касающихся использования в клинических условиях лекарственной формы серотонина – серотонина адипината – в качестве корректора таких патологических состояний, как функциональная кишечная непроходимость, сосудистая недостаточность и расстройства микроциркуляции, раневой процесс, нарушения иммунного статуса, острые отравления различной этиологии и др. Клиническое применение серотонина оправдано многообразием биологического действия амина, в частности его выраженными цитопротекторным и прорегенераторным эффектами, обусловленными способностью серотонина ингибировать процессы свободно-радикального окисления и регулировать интенсивность внутриклеточного метаболизма. Кроме того, в статье рассматривается концепция синдрома серотониновой недостаточности, основанная на роли серотонина и чувствительных к нему рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры, коррекцию которой предлагается осуществлять экзогенным введением дополнительных доз серотонина в виде лекарственного препарата – серотонина адипината.

Ключевые слова: серотонин, серотониновая недостаточность, цитопротекция, регенерация

SEROTONIN: BIOLOGICAL PROPERTIES AND PROSPECTS OF CLINICAL APPLICATION

¹Shur V.Y., ¹Samotrueva M.A., ¹Mazhitova M.V., ¹Trizno N.N.,
²Fayziev R.M., ³Petrenko L.V., ¹Shur Y.V.

¹Astrakhan state medical academy, Astrakhan;

²Kalmyk state university, Elista, e-mail: ms1506@mail.ru;

³City hospital № 3, Astrakhan, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru

The article presents a review of literature data concerning the clinical use of the dosage form of serotonin – serotonin adipinat – as proof of the pathological conditions such as functional bowel obstruction, vascular insufficiency and microcirculatory disorders, wound process, disorders of the immune status, acute poisoning of the various etiologies, etc. Clinical application of the serotonin is justified by variety of biological action of the amine, in particular its pronounced cytoprotective and proregenerative effects that stem from the ability of serotonin to inhibit the processes of free radical oxidation and adjust the intensity of intracellular metabolism. In addition, the article discusses the concept of serotonin deficiency syndrome, based on the role of serotonin receptors sensitive to it in the genesis of smooth muscle dysfunction, correction of which is proposed to exogenous administration of additional doses of serotonin in the form of the drug – serotonin adipinat.

Keywords: serotonin, deficiency of serotonin, cytoprotection, regeneration

Серотонин (5-гидрокситриптамин), выполняющий функции нейротрансмиттера и тканевого гормона, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и при патологии, играя важную роль в поддержании гомеостаза [24]. Характеризуя широкий спектр биологического действия серотонина, следует отметить, что он модулирует процессы высшей нервной деятельности, вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов, оказывает выраженное влияние на миокард и другие органы и системы организма [22, 29]. Интересен тот факт, что первое сокращение сердца у эмбрионов вызывает серотонин [3].

В процессе онтогенеза одновременно с синтезом серотонина в тканях увеличивается и количество серотониновых ре-

цепторов; происходит их взаимодействие, приводящее к первоначальному сокращению гладкой мускулатуры, первичным проявлениям электрической активности центральной нервной системы (ЦНС) и сердца. Другими словами, без серотонина и серотониновых рецепторов невозможны возникновение и поддержание важнейших функций организма, что позволяет считать серотонин-реактивные структуры «рецепторами жизни», а серотонин – рассматривать в качестве унифицированного триггера для ЦНС, сердца и гладкой мускулатуры у различных видов живых существ [34].

Актуализирует интерес к серотонину и концепция о роли его и чувствительных к нему рецепторов в генезе дисфункции гладкой мускулатуры (ГМ), являющейся составной частью клинического

синдрома серотониновой недостаточности, сформулированной на основании результатов многолетних многоцентровых экспериментальных и клинических исследований [32, 36, 28, 43, 31, 39, 30, 19, 20]. Показательной данная концепция является на примере хирургической патологии, характеризующейся частым развитием в послеоперационном периоде функциональной кишечной непроходимости (ФКН), в основе которой лежат нарушения взаимоотношений между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы. Кроме того, в послеоперационном периоде нередко наблюдается развитие сосудистой недостаточности, сопровождающейся тотальными нарушениями микроциркуляции, приводящими к ухудшению репаративных процессов в повреждённых в ходе оперативных вмешательств тканях [39, 41]. Исходя из этого, применялись лекарственные препараты, действие которых было направлено на восстановление баланса между парасимпатической и симпатической системами; однако коррекции функций достичь удавалось не всегда.

На основании данных литературы и результатов собственных исследований группой авторов было высказано предположение о том, что в основе ФКН и сосудистой недостаточности прежде всего лежит нарушение нормальной сократительной функции ГМ различных систем организма в результате нарушения взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами [32, 43]. Фактом, подтверждающим данную позицию, являются результаты исследований, проведённых на изолированных отрезках подвздошной кишки кроликов, проявляющих спонтанную сократительную активность. Авторами было выявлено её полное угнетение в результате добавления в питательный раствор кишки антагонистов серотонина, таких как гентамицин, новокаин, папаверин и др. Серотонина адипинат, введенный в питательный раствор на этом фоне, восстанавливал перистальтику отрезка кишечника. Было отмечено также, что увеличение дозы антагонистов серотонина требовало применения большей концентрации амина для её нейтрализации [27].

Согласно предложенной концепции, возникновение дисфункции ГМ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и сосудистом русле у больных в послеоперационном периоде связано с абсолютным или относительным дефицитом серотонина, приводящим к развитию функциональной кишечной непроходимости, сосудистой недостаточности, тканевой гипоксии, возможной несостоятельности швов анастомозов,

перитониту, моно- и полиорганной недостаточности.

Важным для понимания концепции является тот факт, что лекарственные препараты, применяемые в клинической практике до, во время и после операции (анестетики, антибиотики и др.) способны взаимодействовать с серотониновыми рецепторами ГМ, вызывая её дисфункцию. Кроме того, наблюдаемое при утяжелении состояния пациента увеличение концентрации лекарственных веществ, выступающих в роли лигандов, способных связываться с серотониновыми рецепторами ГМ, способствует прогрессированию её дисфункции [39]. Другими словами, воздействие лигандов серотониновых рецепторов обуславливает относительную недостаточность серотонина, которая в обычных условиях жизнедеятельности организма и при нормальном кровообращении в тканях в большинстве случаев компенсируется за счёт его дополнительной продукции энтерохромаффинными клетками ЖКТ и переноса серотонина тромбоцитами к тканям [36]. По мнению авторов концепции, для восстановления нарушенной функции ГМ требуется экзогенное введение дополнительных доз серотонина в виде лекарственного препарата – серотонина адипината, с тем, чтобы «очистить» серотониновые рецепторы от лигандов и тем самым нормализовать в миocyтах биохимические процессы [39].

Применение серотонина адипината способствовало восстановлению нарушенной функции гладкой мускулатуры, причём локализованной не только в желудочно-кишечном тракте, но и в сосудистой системе [14], а также оказывало положительное влияние на сократительную функцию миокарда [29]. Так, внутривенное капельное введение больным различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) раствора серотонина адипината приводило к усилению сократительной активности гипокинетических зон миокарда, что сопровождалось уменьшением конечного систолического объёма, увеличением ударного объёма и возрастанием фракции выброса желудочков. Под действием препарата улучшалась эндогенная вазомоторика в тканях миокарда, особенно в его гипокинетических зонах. Восстановление микроциркуляции в миокарде сопровождалось уменьшением выраженности гипоксии, оптимизацией метаболизма кардиомиоцитов, улучшением их функции и сократительной способности сердца в целом [29, 39, 41].

Обоснованием применения серотонина адипината в послеоперационном периоде у хирургических больных авторы концепции синдрома клинической серотониновой

недостаточности считают также развитие тканевой гипоксии, обусловленной (при сохранении нормальной функции миокарда и системы дыхания) тремя взаимосвязанными факторами: анемией, уменьшением объёма и качества циркулирующей плазмы и нарушениями физиологической функции ГМ (вазоплегия, спазм) микроциркуляторного русла [33, 36]. Введение серотонина адипината приводило к уменьшению исходной тканевой гипоксии, о чём свидетельствовало возрастание уровня внутриклеточного кислорода в среднем более чем на 50%, который в единичных случаях даже достигал нормальных величин. Устранение или уменьшение тканевой гипоксии при введении серотонина способствовало усилению репаративных процессов в области операционных ран, препятствуя развитию несостоятельности анастомозов, моно- и полиорганный недостаточности [13]. Показано также, что повышение на 40% парциального напряжения кислорода в артериальной крови как у оперированных, так и у неоперированных больных с различными формами патологии, находящихся на режиме искусственной вентиляции лёгких, после внутривенного капельного введения 10 мг серотонина адипината, растворенного в 200–400 мл физиологического раствора в течение 30–60 минут, свидетельствовало об улучшении у них оксигенирующей функции лёгких [41].

Серотонин способствовал устранению сосудистой недостаточности даже в тех случаях, когда другие вазоконстрикторы оказались неэффективными [14, 9, 39]. Особо следует отметить, что серотонин адипинат нормализовал функцию ГМ как у больных с локальными нарушениями деятельности вегетативной нервной системы (различные виды ваготомий), так и с их региональными проявлениями (травматический разрыв спинного мозга). Это, по-видимому, обусловлено тем, что серотонин, воздействуя непосредственно на серотониновые рецепторы, локализованные в миоцитах ГМ, не оказывает влияния на рецепторный аппарат вегетативной нервной системы [7, 26].

Положительное воздействие на ГМ сосудистой системы и кишечника, достигаемое устранением абсолютной или относительной серотониновой недостаточности путём введения серотонина адипината, приводило к значительному улучшению состояния больных с ФКН и проявлениями нарушений микроциркуляции при шоке и таких локальных расстройств кровообращения, как «диабетическая стопа», язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ишемия миокарда [39].

Введение серотонина адипината эффективно устраняло дисфункцию ГМ ЖКТ, наблюдавшуюся при острых отравлениях психотропными и фосфорорганическими соединениями, являющимися антагонистами серотонина, при этом летальность больных снижалась более чем в 2 раза, по сравнению с показателями в контрольных группах [19, 14, 9, 41]. Эффективная стимуляция пропульсивной функции кишечника серотонином адипинатом послужила основанием для его использования в комплексе методов энтеральной детоксикации при острых отравлениях. Комплексное использование кишечного лаважа, энтеросорбции и фармакологической стимуляции кишечника серотонином обеспечивало 99–100% результативность разрешения пареза кишечника и повышение темпа очищения ЖКТ от токсикантов, сопровождалось снижением частоты рецидивов интоксикации при тяжёлом отравлении барбитуратами и их профилактикой при других лекарственных осложнениях [18].

Установлено, что независимо от того, чем вызвана дисфункция ГМ, введение серотонина нормализует преобразование биохимической энергии ГМ, не имеющей гемоглобина, в электрическую и механическую. Восстановление автоматизма и сократительной активности ГМ под действием серотонина свидетельствует о том, что фармако-биохимические процессы, происходящие в миоцитах, в основном связаны с серотониновыми структурами, а не с кислородзависимыми системами [30].

Понимание генеза дисфункции ГМ позволило авторам уточнить классификацию гипоксических состояний, разделив циркуляторную гипоксию на гипоксию, определяемую дисфункцией сердечной мышцы, и гипоксию, обусловленную дисфункцией ГМ сосудистого русла [40].

Высокоэффективное действие серотонина адипината у больных с различными заболеваниями объясняется тем, что он начинает восстанавливать нарушенную функцию ГМ организма непосредственно во время его введения [7]. Это обусловлено тем, что в здоровом организме постоянно происходят периодические сокращения – расслабления ГМ микроциркуляторного русла, необходимые для поддержания нормального тканевого обмена. В литературе они получили различные названия, такие как эндогенная вазомоторика, вазомоторная активность, перистальтика сосудов, миогенная регуляция тонуса микрососудов. Эндогенная вазомоторика сохраняется при денервации, но угнетается различными химическими веществами, при этом

серотонина адипинат приводит к нормализации её состояния [41].

В норме концентрация серотонина в крови колеблется в широких пределах – от 20 до 300 мкг/л [21]. При возрастной и патологической деградации серотониновых рецепторов ГМ, количество циркулирующего в крови серотонина становится недостаточным для поддержания функции ГМ в рамках физиологических параметров. В стареющем организме также развивается относительная серотониновая недостаточность. В связи с этим было высказано предположение о том, что в основе возрастной, а также диабетической ангиопатии лежат не только морфологические нарушения интимы сосудов, но и нарушения микроциркуляции, вызванные серотониновой недостаточностью. Последняя определяется не снижением абсолютного количества серотонина в крови, а относительным уменьшением воздействия амина на серотониновые рецепторы ГМ, деградировавшие в результате многолетнего воздействия различных лигандов (например, свободного гемоглобина, образующегося при постоянном физиологическом эритродиерезе, а также других физиологических и патологических метаболитов). Деградация серотониновых рецепторов приводит к дисфункции ГМ как в целом организме, так и в отдельных его органах и тканях [41].

Поскольку серотонина адипинат эффективно устраняет дисфункцию ГМ большого количества миоцитов у больных с ФКН и/или у больных с сосудистой недостаточностью, было предложено использовать его с целью коррекции локальных нарушений микроциркуляции. Для этого больным с диабетической и возрастной ангиопатией, у которых в результате локального нарушения микроциркуляции возникла зона гипоксии и некроза тканей пальцев и/или стопы, внутривенно вводили серотонина адипинат со скоростью 5–10 мг/ч. Проведение 7–10 внутривенных инфузий серотонина адипината у 70% больных с данной патологией приводило к выраженному улучшению периферического кровообращения, одновременно повышая на 50–60%, а в некоторых случаях даже полностью нормализуя показатель транскутанного напряжения кислорода [41].

В свете рассматриваемой «серотониновой» теории развития многих заболеваний особый интерес представляют результаты исследований, проведённых Николаевым С.Б. с соавторами, изучавших состояние внутрисосудистой гемодинамики, локальной микроциркуляции, а также иммунного статуса у больных с критической

ишемией нижних конечностей (КИНК) и выяснявших возможность их коррекции включением в схему традиционной терапии серотонина адипината в сочетании с мексикором [23]. Известно, что КИНК характеризуется развитием системной воспалительной реакции (СВР), проявления которой связаны с гипоксией значительной массы мышечной ткани, способствующей повышению свёртываемости крови, развитию выраженных метаболических нарушений и усилению выработки нейтрофилов как основных эффекторов воспаления [1]. Повреждённые ткани вызывают ещё большую иммунологическую перестройку, приводящую к развитию СВР, замыкающую, таким образом, порочный круг патогенеза КИНК [11]. У больных КИНК на фоне активации процессов ПОЛ и снижения активности фермента антиоксидантной защиты каталазы наблюдалось развитие иммунодефицита, а повышение сорбционных свойств эритроцитов могло способствовать прогрессированию патологических изменений на местном уровне, индуцированных гипоксией за счёт усиления нарушения микроциркуляции [12].

С помощью метода лазерной доплеровской флуометрии у больных КИНК авторами отмечено достоверное уменьшение показателя $M_{исх}$, характеризующего состояние микроциркуляции до проведения окклюзионной пробы. Во время проведения данной пробы этот показатель ещё больше снижался. Отмечалось снижение резерва кровотока более чем в 2 раза, при этом время достижения максимального значения показателя микроциркуляции удлинялось в 3,3 раза, свидетельствуя о развитии патологии микроциркуляторного русла, обусловленной стазом и застоем в капиллярах в условиях КИНК [23].

Важно отметить, что у пациентов с КИНК выявлены также выраженные нарушения цитокинового статуса, проявляющиеся в значительном повышении в плазме крови таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- α и IFN- γ . На фоне традиционной терапии у больных сохранялись нарушения как микроциркуляции вазоплегического характера, так и дисбаланс показателей, характеризующих цитокиновый статус. Статистически достоверно уменьшались лишь концентрации TNF- α , IL-6, IL-8, однако и они не достигали уровня здоровых лиц. В группе больных, получавших сочетанное лечение серотонином адипинатом и мексикором, отмечалось достоверное увеличение исходного, окклюзионного и максимального показателей микроциркуляции. Но в отличие от группы с традиционной терапией

у этой категории больных наблюдалось значительное увеличение резервного кровотока и уменьшение времени достижения пиковых значений в пост-окклюзионный период. Выявленные изменения отражали процесс восстановления нарушенного в условиях КИНК физиологического механизма вазомоции под воздействием серотонина адипината и мексикора. Результатом улучшения микроциркуляции в лимитирующей нижней конечности при лечении серотонином адипинатом и мексикором явилось увеличение транскутанного напряжения кислорода на стопе на 223 % [23].

В группе больных, получавших сочетанное лечение серотонином адипинатом и мексикором, наблюдалась также нормализация уровней TNF- α , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10 и достоверно уменьшалась концентрация IFN- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β [6]. Лазаренко В.А. с соавторами отметили, что сочетанное применение серотонина адипината и мексикора в терапии больных КИНК атеросклеротического генеза позволило нормализовать 14 из изученных ими 25 иммунологических показателей (CD3, CD4, CD22, CD16, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-4, IL-10, IgG, ЦИК, С3, С1-ингибитор, ФРН) и значимо скорректировать остальные 9 (CD8, CD95, IFN- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , С4, фактор Н, индекс активности фагоцитов ИАФ). При этом авторами наблюдалось снижение интенсивности процессов ПОЛ и повышение активности каталазы у исследуемой категории лиц [12].

Устранение или уменьшение проявлений тканевой гипоксии путём введения серотонина адипината способствует улучшению репаративных процессов в поверхностных ранах и язвах [13, 31, 39, 42, 17]. Внутримышечное введение серотонина в сочетании с местным применением α -токоферола и фотодинамической терапии с фотодитазинном способствовало очищению огнестрельных ран от раневого детрита и микробной обсеменённости, ускоряло переход от альтеративной фазы раневого процесса к фазе репарации и, благодаря этому, сокращало сроки заживления ран в 2–3 раза [2]. Данный факт был подтвержден экспериментально: отмечена выраженная ранозаживляющая активность серотонина адипината при его внутрибрюшинном введении животным с использованием моделей ушитой полнослойной линейной раны кожи и лапаротомной раны передней брюшной стенки, особенно в сочетании с NO-терапией раны, показаны высокие структурные и механические свойства рубцов, образовавшихся в результате использования данной методики лечения [45].

В последнее десятилетие в патогенезе раневого процесса важная роль отводится свободно-радикальным реакциям (СРР). В наибольшей степени их негативное влияние реализуется в первую стадию заживления ран, замедляя физиологический процесс тканевой репарации. При этом отмечается снижение активности антиоксидантных систем защиты в результате повреждающего действия свободных радикалов и метаболических нарушений, являющихся следствием тканевой гипоксии. В связи с этим несомненный интерес представляет использование в качестве корректоров нарушений местного и общего гомеостаза, наблюдаемых при раневом процессе и приводящих к замедлению тканевой репарации, не только различных экзогенных ингибиторов СРР, но и их сочетание с различными биологически активными веществами, в частности с серотонином, обладающими свойствами антиоксиданта [45, 46, 17].

Установлено, что коррекция местного и общего гомеостаза свободно-радикальных реакций, играющих важную роль в патогенезе раневого процесса, при использовании сочетаний серотонина и мексидола с NO-терапией ран в раннем послеоперационном периоде оказывает противовоспалительное и прорегенеративное действие, способствуя оптимизации продукции активных форм кислорода (АФК) и оксида азота фагоцитами крови, улучшая показатели микроциркуляции, что приводит к ускорению заживления асептических ран и уменьшению развития гнойно-септических осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [16]. Покрытие плоскостных асептических ран сразу после их формирования β -гемостопаном-5 с последующим парентеральным введением серотонина адипината и облучением NO-содержащими газовыми потоками, на основании тензиометрических и морфологических данных, способствует более быстрому переходу раневого процесса в сторону рубцевания, вызывает формирование более прочного (в 2,5–6 раз) рубца, уменьшает признаки воспаления и проявления микроциркуляторных нарушений [17].

Высокая эффективность лечения огнестрельных ран с помощью серотонина адипината была также доказана экспериментально (на белых крысах): введение в раневой канал салфеток из диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) с его раствором и внутримышечные инъекции 0,5 мл 0,1% раствора серотонина адипината приводили к нормализации показателей микроциркуляции, амплитуды и частоты вазомоций [2]. Полученные данные позволили автору

сделать вывод о том, что внутримышечное введение серотонина дважды в сутки на протяжении первых 3-х дней после ранения способствует нормализации микроциркуляторных нарушений в мягких тканях огнестрельных ран в более короткие сроки, по сравнению с местным лечением ран салфеткой ДАЦ с серотонином. Местное лечение огнестрельных ран с использованием салфеток ДАЦ с серотонином и α -токоферолом вызывало эффективное ингибирование процессов ПОЛ в гомогенатах тканей, изъятых из области раневого канала. Однако если при местном использовании серотонина через сутки после начала лечения торможение реакций ПОЛ усиливалось в 2 раза, α -токоферола – в 4,5 раза, то в случае применения внутримышечных инъекций серотонина адипината – реакции ПОЛ ингибировались более, чем в 5 раз, по сравнению с животными контрольной группы. В данной работе было показано, что изучаемые лекарственные средства при их местном использовании снижают уровень функциональной активности фагоцитов крови у крыс с огнестрельными ранениями. Из сравниваемых выше методик лечения внутримышечное введение серотонина адипината оказалось наиболее предпочтительным, обеспечивая самое выраженное положительное воздействие на активность фагоцитов периферической крови экспериментальных животных на ранних стадиях воспаления, что имеет весьма важное значение для регуляции процесса заживления ран [2].

По мнению В.В. Захарова с соавторами, для создания более физиологических условий течения воспалительных репаративных процессов в послеоперационных ранах целесообразно повысить концентрацию эндогенного серотонина и уменьшить уровень продуктов ПОЛ. При этом данную задачу нельзя решить простым введением экзогенного серотонина в рану, так как это вызывает резкую боль, чрезмерно выраженную сосудистую реакцию и экссудацию с последующим нарушением синтеза коллагена. Всех этих осложнений можно избежать за счёт применения стимуляторов обмена серотонина, в частности ингибиторов MAO. Анализируя эти сведения, можно сделать вывод, что для предупреждения и устранения процессов перекисного повреждения клеток в ходе развития раневого процесса целесообразно наряду с антиоксидантами использовать и избирательные ингибиторы MAO [8].

Механизмы положительного влияния серотонина на раневую процесс обусловлены, по мнению Ширинского В.Г., его участием в регуляции тонуса сосудов, восстановлении нарушений функции ГМ, нейрорегу-

ляторных реакциях, влиянием на синтез эндогенного NO и выраженной антиоксидантной активностью, что в совокупности лежит в основе стимуляции репаративной регенерации [45]. Помимо воздействия на сосудистый тонус и микроциркуляцию, серотонин способен стимулировать пролиферацию фибробластов и гладкомышечных волокон [2].

Несомненный интерес представляют результаты исследований, проведённых на собаках Горпинич А.Б. с соавторами. После произведённой лапаротомии, перед пережатием на 30 минут печёчно-двенадцатиперстной связки эластичным кишечным жомом животным внутривенно вводили раствор серотонина адипината, после устранения окклюзии тот же препарат вводили повторно. Брюшную полость затем послойно ушивали наглухо. Спустя сутки из печени брали материал для морфологического исследования. У контрольных животных, не получавших препарат, были обнаружены дистрофия и некроз гепатоцитов. В группе животных, у которых пережатие связки сочетали с введением серотонина адипината, при морфологическом исследовании видимых нарушений структуры печёночной ткани не было выявлено. Это обусловлено, по мнению авторов тем, что первоначально серотонин «очищал» серотониновые рецепторы, повышая их ёмкость, а при повторном введении вытеснял из них накопившиеся лиганды и тем самым восстанавливал «чувствительность» серотониновых рецепторов к эндогенным концентрациям серотонина, устранял дисфункцию ГМ, нормализовал вазомоцию, региональный кровоток и тканевый обмен [5].

Положительное влияние серотонина на тканевую обмен объясняется его способностью индуцировать синтез эндогенной цистонин- β -синтазы, обеспечивающей торможение процессов образования активных форм кислорода [49], угнетать активность клеточных лизосомальных гидролаз [10], ингибировать апоптоз за счёт экспрессии внеклеточной регулируемой киназы $1/2$, киназы пируват-дегидрогеназы и увеличения трансмембранного потенциала митохондрий [48], нормализовать матричную активность хроматина [4], увеличивать интенсивность фосфорилирования суммарных гистонов в повреждённых клетках [25], стимулировать синтез РНК [44] и ДНК в регенерирующих тканях [47], а также оказывать и другие цитопротекторные эффекты.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что серотонин обладает многогранным, но до конца не изученным спектром биологического действия. В связи

с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение свойств данного ами-на с целью расширения возможностей его применения в арсенале средств современной медицины.

Список литературы

1. Андрейчук К.А. Применение перфторана для коррекции системной воспалительной реакции при критической ишемии нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 23 с.
2. Ахмедов Б.А. Оптимизация методов лечения раненых с огнестрельными переломами костей конечностей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2010. – 46 с.
3. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг А. Эксперименты на изолированных органах. – М.: Мир, 1983. – 186 с.
4. Блюм Я.Б., Исламова Л.И., Цудзевич Б.А., Кучеренко Н.Е. Биогенез хроматина в условиях облучения и защиты серотонином // Структура и генетическое значение белков хроматина эукариот. – Киев: Наукова Думка, 1985. – С. 100–112.
5. Горпинич А.Б., Симоненков А.П., Должиков А.А. и др. Способ коррекции ишемического поражения печени в условиях её обескровливания // Патент России 2134576 от 11.03.1998.
6. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, № 4. – С. 9–21.
7. Затолокин В.Д., Горпинич А.Б., Симоненков А.П. и др. Профилактика и лечение поставаготомических нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка // Тезисы докл. 8-го Всеросс. съезда хирургов. – Краснодар, 1995. – С. 98–99.
8. Захаров В.В., Мамедов Л.А., Мещерякова С.А. и др. Взаимосвязь серотонина и продуктов липопероксидации в процессе заживления ран в эксперименте // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1989. – № 6. – С. 690–693.
9. Ильяшенко К.К., Маткевич В.А., Симоненков А.П. и др. Применение серотонина адипината в комплексной терапии нарушений гемодинамики при острых отравлениях психо-фармакологическими препаратами // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 36–38.
10. Кобылянский Л.Н. Влияние серотонина на лизосомальный аппарат клеток печени и активность гидролаз в крови при тяжёлой механической травме // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1982. – № 8. – С. 30–33.
11. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, № 3. – С. 14–19.
12. Лазаренко В.А., Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Конопля А.И. Коррекция иммуно-метаболических нарушений у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза // Человек и его здоровье. – 2010. – № 2. – С. 77–83.
13. Лазаренко В.А., Симоненков А.П., Лазарев Е.В. Концепция применения серотонина у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в стадии «критической ишемии» // Актуальные проблемы медицины и фармации. – Курск, 2001. – С. 307–309.
14. Лужников Е.А., Маткевич В.А., Савина А.С. и др. Влияние серотонина адипината на сердечно-сосудистую систему у больных с нарушениями кровообращения при острых отравлениях психофармакологическими препаратами // Реаниматология на рубеже XXI века. – М., 1996. – С. 303–305.
15. Лупальцов В.И., Хаджиев О.Ч., Сенников И.А., Ягнюк А.И. Серотонин, как эндогенный фактор регуляции моторно-эвакуаторной функции гастро-дуоденального комплекса у больных с перфоративной язвой // Сб. научн. тр. сотрудников КМАПО им. П.Л. Шупика. – Киев, 2001. – С. 338–343.
16. Луцевич О.Э., Ширинский В.Г., Толстых М.П. и др. Регуляция свободнорадикальных реакций в раневом процессе. Актуальные проблемы неотложной помощи в практическом здравоохранении // Сб. научн. работ. – Мытищи, УПЦ «Талант», 2006. – Т.ХII. – С. 89–94.
17. Мамонтов П.Г. Сравнительная оценка методов стимуляции заживления плоскостных асептических ран (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
18. Маткевич В.А. Энтеральная детоксикация организма при острых пероральных отравлениях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2013. – 49 с.
19. Маткевич В.А., Симоненков А.П., Остапенко Ю.Н. и др. Применение серотонина адипината при острых пероральных отравлениях // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 3. – С. 16–20.
20. Маткевич В.А., Симоненков А.П., Савина А.С. и др. Применение серотонина адипината при тяжелых отравлениях препаратами группы опия // Человек и лекарство: тезисы докл. IV Росс. нац. конгр. – М., 8–12 апреля 1997. – С. 82.
21. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
22. Молодцова Г.Ф., Лоскутова Л.В. Полушарные особенности вовлечения серотонина в процесс обработки значимой и малозначимой информации у крыс // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1996. – Т.121, № 3. – С. 279–281.
23. Николаев С.Б., Лазаренко В.А., Быстрова Н.А., Конопля А.И. Фармакологическая коррекция нарушений локальной внутрисосудистой гемодинамики, микроциркуляции и иммунного статуса у больных критической ишемией нижних конечностей // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 4. – С. 63–69.
24. Николаева А.А., Королёва С.В., Ашмарин И.П. Дофамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т.72, № 2. – С. 60–64.
25. Остапец Н.Н., Блюм Я.Б., Асламова Л.И. и др. Интенсивность фосфорилирования индивидуальных гистонов после воздействия облучения и серотонина в синхронизированных циклогексимидом *in vivo* гепатоцитах // Доклады АН УССР. Серия Б (Геология, химические и биологические науки). – 1986. – № 10. – С. 64–67.
26. Острейков И.Ф., Ильин А.В., Контакевич М.М. Общая анестезия и инфузионно-трансфузионная терапия при оперативных вмешательствах в позднем периоде травматической болезни спинного мозга у детей // Детская хирургия. – 2000. – № 5. – С. 15–17.
27. Симоненков А.П. Функциональная кишечная непроходимость, диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови и симптомокомплекс, возникающий при отравлении психотропными препаратами, как клиническое проявление серотониновой недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 38 с.
28. Симоненков А.П. Аргументы в пользу уточнения классификации гипоксических состояний // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – № 2. – С. 146–151.
29. Симоненков А.П., Ключев В.М., Ардашев В.Н. и др. Применение серотонина адипината для улучшения сократительной активности гипокинетических зон миокарда // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 31–35.
30. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. – М.: Изд-во Бином, 2013. – 96 с.
31. Симоненков А.П., Лазаренко В.А., Лазарев Е.В. и др. Новая концепция терапии критической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза // Бюлл. Вос-

точно-Сибирского научн. центра СО РАМН. – 2001. – Т.3, № 17. – С. 101–104.

32. Симоненков А.П., Ступин В.А., Фёдоров А.В. Способ лечения послеоперационного пареза кишечника // Авторское свидетельство № 1319856 СССР. Открытия, изобретения, 1987, № 24. Приоритет от 27.02. 1985.

33. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Фёдоров А.В. и др. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла // Вестник РАМН. – 1994. – № 6. – С. 11–15.

34. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Фёдоров А.В. и др. Являются ли серотониновые рецепторы «рецепторами жизни»? // Вестник РАМН. – 1995. – № 6. – С. 27–30.

35. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. Общность клинических проявлений синдрома серотониновой недостаточности и интоксикационного синдрома // Булл. экспер. биол. и мед. – 1997. – № 6. – С. 604–613.

36. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. Является ли хроническая серотониновая недостаточность основой диабетической и возрастной ангиопатии? // Булл. экспер. биол. и мед. – 1997. – № 1. – С. 103–110.

37. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. О единстве тканевой гипоксии и шока // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 6. – С. 73–76.

38. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Ключев В.М. и др. Способ улучшения сократительной функции миокарда у больных с ишемической болезнью сердца // Патент России 2200551 от 20.03.2002.

39. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 76–80.

40. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Ключев В.М. и др. Уточнение классификации гипоксических состояний // Вестник РАМН. – 2004. – № 1. – С. 46–48.

41. Симоненков А.П., Фёдоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 1. – С. 53–57.

42. Толстых М.П., Будневский С.В., Гаджиев А.И. и др. Теоретическое обоснование применения серотонина в клинической практике // Альманах клинической медицины. Актуальные вопросы экстренной хирургии. – М., 2006. – Т. XI. – С. 133–138.

43. Фёдоров В.Д., Симоненков А.П. Концепция клинического применения серотонина адипината при лечении хирургических больных // Вестник хирургии. – 1998. – № 3. – С. 15–19.

44. Цудзевич Б.А. Влияние активаторов накопления цАМФ на отдельные этапы экспрессии генома в клетках при остром лучевом поражении организма. Сообщение 3. Сравнительное изучение свойств РНК, синтезированной в системе изолированных ядер клеток печени и селезенки облучённых крыс и животных, которым перед облучением вводили серотонин // Радиобиология. – 1982 – Т. XXII. – Вып.3. – С. 379–383.

45. Ширинский В.Г. Стимуляция заживления и профилактика гнойных осложнений послеоперационных ран передней брюшной стенки в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 44 с.

46. Ширинский В.Г., Любичкий О.Б., Ильина С.Е. и др. Антиоксидантные свойства серотонина адипината, пролонгина, мексидола и их комбинации в экстренной хирургии // Актуальные вопросы экстренной хирургии: альманах клинической медицины. – М., 2006. – Т. XI. – С. 170–172.

47. Balasubramanian S., Paulose C.S. Induction of DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes by serotonin: possible involvement of serotonin S2 receptor // Hepatology. – 1998. Vol. 27, № 1. – P. 62–66.

48. Liu Y., Tian H., Yan X. et al. Serotonin inhibits of pulmonary artery smooth muscle cells through 5-HT2A receptors

involved in the pulmonary artery remodeling of pulmonary artery hypertension // Exp. Lung Res. – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 70–79.

49. Talaei F., Bouma H.R., Van der Graaf A.C. et al. Serotonin and dopamine protect from hypothermia/rewarming damage through the CBS/H2S pathway // Plos. One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. 56–68.

References

1. Andrejchuk K.A. The use of perfloran for correction of systemic inflammatory reaction in critical ischemia of the lower extremities: avtoref. diss. of the candidate of medical sciences [*Primenenie perflorana dlja korrekcii sistemoj vospalitel'noj reakcii pri kriticheskoj ishemii nizhnih konechnostej: avtoref. diss... kand. med. nauk*]. Sankt-Peterburg, 2007. 23 p.

2. Ahmedov B.A. Optimization of methods of treatment of the wounded with a gunshot fractures of extremity bones: avtoref. diss. of doctor of medical sciences [*Optimizacija metodov lechenija ranenih s ognestrel'nymi perelomami kostej konechnostej: avtoref. diss.... dokt. med. nauk*]. Sankt-Peterburg, 2010. 46 p.

3. Blattner R., Klassen H., Denert H., Dering A. Experiments on isolated organs [*Jekspierimenty na izolirovannyh organah*]. Moscow: Mir, 1983. 186 p.

4. Bljum Ja.B., Islamova L.I., Cudzевич B.A., Kucherenko N.E. Structure and genetic importance of proteins of chromatin eukaryotes [*Struktura i geneticheskoe zhanenie belkov hromatina jeukariot*]. Kiev: Naukova Dumka, 1985. pp. 100–112.

5. Gorpnich A.B., Simonenkov A.P., Dolzhikov A.A. et al. Method of correction of ischemic damage the liver in the conditions of her bleeding [*Sposob korrekcii ishemicheskogo porazhenija pecheni v uslovijah ejo obeskrivlivaniija*]. Patent na izobretenie [Patent for invention] no. 2134576 or 11.03.1998.

6. Gusev E.Ju., Chereshev V.A., Jurchenko L.N. Cytokines and inflammation [*Citokiny i vospalenie*]. 2007. Vol. 6, no. 4. pp. 9–21.

7. Zatulokin V.D., Gorpnich A.B., Simonenkov A.P. et al. Abstracts of the 8-th all-Russia Congress of surgeons [*Tezisy dokladov 8-go Vserossijskogo s'ezda hirurgov*]. Krasnodar, 1995. pp. 98–99.

8. Zaharov V.V., Mamedov L.A., Meshherjakova S.A. et al. Bulletin of experimental biology and medicine [*Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*]. 1989. no 6. pp. 690–693.

9. Il'jashenko K.K., Matkevich V.A., Simonenkov A.P. et al. Anesthesiology and resuscitation [*Anestziologija i reanimatologija*]. 1998. no 6. pp. 36–38.

10. Kobyljanskij L.N. Bulletin of experimental biology and medicine [*Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*]. 1982. no 8. pp. 30–33.

11. Kulikova A.N. Cytokines and inflammation [*Citokiny i vospalenie*]. 2007. Vol.6, no 3. pp. 14–19.

12. Lazarenko V.A., Nikolaev S.B., Bystrova N.A., Konoplja A.I. Kursk scientific and practical Bulletin of the «People and health» [*Kurskij nauchno-prakticheskij vesnik «Chelovek i ego zdorov'e»*]. 2010. no 2. pp. 77–83.

13. Lazarenko V.A., Simonenkov A.P., Lazarev E.V. «Actual problems of medicine and pharmacy» [*Aktual'nye problemy mediciny i farmacii*]. Kursk, 2001. pp. 307–309.

14. Luzhnikov E.A., Matkevich V.A., Savina A.S. et al. «Critical care medicine at the turn of the 21st century» [*Reanimatologija na rubezhe 21 veka*]. Moscow, 1996. pp. 303–305.

15. Lupalcov V.I., Hadzhiev O.Ch., Sennikov I.A., Jag-njuk A.I. Collection of scientific works of employees of KMAPE named. P.L. Shupik [*Sbornik nauchnyh trudov sotrudnikov KMAPO im. P.L. Shupika*]. Kiev, 2001. pp. 338–343.

16. Lucevich O.Je., Shirinskij V.G., Tolstyh M.P. et al. Regulation of free radical reactions in wound process. Pressing problems of emergency assistance in practical health / Coll. Scientific works [*Reguljacija svobodnoradikal'nyh reakcij v ranevom processe. Aktual'nye problemy neotloznoj pomoshhi v praktiches-*

kom zdravoohranenii // *Sb. Nauchnyh rabot*. – Mytishhi, UPC «Talanb», 2006. Vol. XII. pp. 89–94.

17. Mamontov P.G. Comparative evaluation of methods of stimulation of healing plane aseptic wound (experimental study): avtoref. diss. of the candidate of medical sciences [*Sravnitel'naja ocenka metodov stimuljacii zazhivlenija ploskostnyh asepticheskikh ran (jeksperimental'noj issledovanie): avtoref. diss... kand. med. nauk*]. Moscow, 2009. 24 p.

18. Matkevich V.A. *Jentral'naja detoksikacija organizma pri ostryh peroral'nyh otravlenijah: avtoref. diss... dokt. med. nauk* [Enteric detoxification in acute oral poisoning: avtoref. diss. of the doctor of medical sciences]. Moscow, 2013. 49 p.

19. Matkevich V.A., Simonenkov A.P., Ostapenko Ju.N. et al. Anesthesiology and resuscitation [*Anesteziologija i reanimatologija*]. 1995. no 3. pp. 16–20.

20. Matkevich V.A., Simonenkov A.P., Savina A.S. et al. Abstracts of the 4th Russian national Congress «Man and medicine» [*Tezisy dokladov IV Rossijskogo nacional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»*]. Moscow, 8–12 April 1997. pp. 82.

21. Menshikov V.V. Laboratory methods of investigation in the clinic [*Laboratornye metody issledovanija v klinike*]. Moscow: Medicine, 1987. 368 p.

22. Molodcova G.F., Loskutova L.V. Bulletin of experimental biology and medicine [*Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*]. 1996. Vol. 121, no 3. pp. 279–281.

23. Nikolaev S.B., Lazarenko V.A., Bystrova N.A., Kono-plja A.I. Basic research [*Fundamental'nye issledovanija*]. 2010. no 4. pp. 63–69.

24. Nikolaeva A.A., Koroljova S.V., Ashmarin I.P. Experimental and clinical pharmacology [*Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*]. 2009. Vol. 72, no 2. pp. 60–64.

25. Ostapec N.N., Bljum Ja.B., Aslamova L.I. et al. Reports of as USSR. Series B (Geology, chemical and biological sciences) [*Doklady AN USSR. Serija B (Geologija, himicheskie i biologicheskie nauki)*]. 1986. no 10. pp. 64–67.

26. Ostrejkov I.F., Il'in A.V., Kontakevich M.M. Pediatric surgery [*Detskaja hirurgija*]. 2000. no 5. pp. 15–17.

27. Simonenkov A.P. Functional intestinal obstruction, disseminated intravascular coagulation, and a syndrome that occurs in the poisoning of psychotropic drugs as a clinical manifestation of serotonin deficiency: avtoref. diss. of the doctor of medical sciences [*Funkcional'naja kishhechnaja neprohodimost', disseminirovannoe vnutrisosudistoe svjortyvanie krovi i simptomokompleks, voznikajushhij pri otravlenii psihotropnymi preparatami, kak klinicheskoe projavlenie serotoninovoj nedostatochnosti: avtoref. diss... dokt. med. nauk*]. Moscow, 1992. 38 p.

28. Simonenkov A.P. Bulletin of experimental biology and medicine [*Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*]. 1999. no 2. pp. 146–151.

29. Simonenkov A.P., Kljuzhev V.M., Ardashev V.N. et al. Military-medical journal [*Voенно-медицинский журнал*]. 2002. no 1. pp. 31–35.

30. Simonenkov A.P., Kljuzhev V.M. Syndrome serotonin deficiency [*Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti*]. Moscow: izd-vo Binom, 2013. 96 p.

31. Simonenkov A.P., Lazarenko V.A., Lazarev E.V. et al. Bulletin of the East-Siberian scientific centre of SD of RAMS [*Bjulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*]. 2001. Vol. 3, no 17. pp. 101–104.

32. Simonenkov A.P., Stupin V.A., Fjodorov A.V. The method of treatment of postoperative PA-Reza bowel. Copyright certificate no. 1319856 the USSR. Discoveries, inventions, 1987, no. 24. The priority of 27.02. 1985 [*Sposob lechenija posleoperacionnogo pareza kishhechnika. Avtorskoe svidetel'stvo no. 1319856 SSSR. Otkrytija, izobretenija, 1987, no. 24. Prioritet ot 27.02. 1985*].

33. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Fjodorov A.V. et al. Bulletin of RAMS [*Vestnik RAMN*]. 1994. no 6. pp. 11–15.

34. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Fjodorov A.V. et al. Bulletin of RAMS [*Vestnik RAMN*]. 1995. no 6. pp. 27–30.

35. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Bulletin of experimental biology and medicine [*Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*]. 1997. no 6. pp. C. 604–613.

36. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Bulletin of experimental biology and medicine [*Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*]. 1997. no 1. pp. 103–110.

37. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Anesthesiology and resuscitation [*Anesteziologija i reanimatologija*]. 2002. no 6. pp. 73–76.

38. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Kljuzhev V.M. et al. A way to improve the contractile function of the myocardium in patients with coronary heart disease. Patent RU 2200551 20.03.2003. [*Sposob uluchshenija sokratitel'noj funkcii miokarda u bol'nyh s ishemicheskoj bolezn'ju serdca*].

39. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D. Surgery [*Hirurgija*]. 2003. no 3. pp. 76–80.

40. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Kljuzhev V.M. et al. Bulletin of RAMS [*Vestnik RAMN*]. 2004. no 1. pp. 46–48.

41. Simonenkov A.P., Fjodorov V.D., Kljuzhev V.M., Ardashev V.N. Bulletin of intensive care [*Vestnik intensivnoj terapii*]. 2005. no 1. pp. 53–57.

42. Tolstyh M.P., Budnevskij S.V., Gadzhiev A.I. et al. Almanac of clinical medicine. Actual problems of emergency surgery [*Al'manah klinicheskoy mediciny. Aktual'nye voprosy jekstretnoj hirurgii*]. Moscow, 2006. Vol. XI. pp. 133–138.

43. Fjodorov V.D., Simonenkov A.P. Bulletin of surgery [*Vestnik hirurgii*]. 1998. no 3. pp. 15–19.

44. Cudzevich B.A. Radiobiology [*Radiobiologija*]. 1982 Vol. XXII, no 3. pp. 379–383.

45. Shirinskij V.G. Stimulation of healing and prophylaxis of purulent complications of surgical wounds of the anterior abdominal wall in urgent abdominal surgery: avtoref. diss. of doctor of medical sciences [*Stimuljacija zazhivlenija i profilaktika gnojnyh oslozhenij posle-operacionnyh ran perednej brjushnoj stenki v neotloznoj abdominal'noj hirurgii: avtoref. dis... dokt. med. nauk*]. Moscow, 2007. 44 p.

46. Shirinskij V.G., Ljubickij O.B., Il'ina S.E. et al. Almanac of clinical medicine. Actual problems of emergency surgery [*Al'manah klinicheskoy mediciny. Aktual'nye voprosy jekstretnoj hirurgii*]. Moscow, 2006. Vol. XI. pp. 170–172.

47. Balasubramanian S., Paulose C.S. Hepatology. 1998. Vol. 27, no 1. pp. 62–66.

48. Liu Y, Tian H., Yan X. et al. Exp. Lung Res. 2013. Vol. 39, no 2. pp. 70–79.

49. Talaei F., Bouma H.R., Van der Graaf A.C. et al. Plos. One. 2011. Vol. 6, no 7. pp. 56–68.

Рецензенты:

Горст В.Р., д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Астрахань;

Курьянова Е.В., д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии и морфологии человека и животных, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 28.05.2014.