

Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных

А. П. Симоненков В. Д. Федоров

Приводятся данные, свидетельствующие о том, что при появлении в кровеносном русле различных химических веществ (лигандов), способных связываться с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры (ГМ), количество циркулирующего серотонина становится недостаточным для поддержания нормального функционирования гладкой мускулатуры (ГМ) организма. Внутривенное введение серотонина адипината устраняет возникшую относительную серотониновую недостаточность (биохимическая стадия), которая регистрируется как восстановление нарушенной функции ГМ организма (фармакологическая стадия). Нормализация функции ГМ ведет к устранению клинических проявлений функциональной кишечной непроходимости (начиная с первых часов послеоперационного периода), сосудистой недостаточности, уменьшению локальной тканевой гипоксии (клиническая стадия) у хирургических больных с различными заболеваниями. Опыт применения серотонина адипината для восстановления нормальной функции ГМ более чем у 900 хирургических больных в различных клиниках показал, что этот препарат является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости, сосудистой недостаточности, локальной и региональной тканевой гипоксии.

Возникновение дисфункции гладкой мускулатуры (ГМ) в желудочно-кишечном тракте и сосудистом русле в послеоперационном периоде ведет к функциональной кишечной непроходимости, сосудистой недостаточности, тканевой гипоксии, возможной несостоятельности швов анастомозов, перитониту, моно- и полиорганной недостаточности. Разработка патогенетически обоснованных методов, нормализующих функцию ГМ организма в послеоперационном периоде, актуальна и имеет большое научно-практическое значение. Ранее не был ясен механизм автоматизма и сократительной активности ГМ, а также генез ее дисфункции и как следствие этого не было возможности эффективно управлять функцией ГМ у хирургических больных.

После наших экспериментальных и клинических исследований, а также теоретических разработок [19-27, 29] на протяжении последних 25 лет было создано представление о клиническом синдроме серотониновой недостаточности. Это позволило разработать и внедрить в медицинскую практику методику восстановления нарушенной функции ГМ у больных с различными патологическими процессами.

В 1978 г. мы обратили внимание на то, что у больных с перитонитом введение канамицина в чревной ствол сопровождается исчезновением и без того ослабленной перистальтики. Кроме того, было известно, что серотонин и серотониновые рецепторы, локализованные в ГМ, играют какую-то неясную роль в генезе и развитии паралитической кишечной непроходимости и сосудистой недостаточности. После анализа данных литературы и материалов собственных экспериментов мы пришли к выводу, что в основе дисфункции ГМ лежит нарушение взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами ГМ. Были спланированы многоцентровые экспериментально-клинические исследования, направленные на расшифровку биохимических и фармакологических механизмов функционирования ГМ в норме и при различных заболеваниях.

Первые эксперименты по изучению роли моноаминов (серотонина, гистамина) в организме были начаты на собаках в 1978 г. в НИИ проктологии Минздрава РСФСР. Затем, исходя из понимания генеза дисфункции ГМ, были проведены эксперименты в лаборатории фармакологии, которую возглавлял акад. РАМН М.Д. Машковский. Помещенный в питательный раствор отрезок подвздошной кишки кролика спонтанно перистальтирует. Эти сокращения обусловлены автоматизмом и сократительной активностью ГМ кишки. При добавлении в питательный раствор антагонистов серотонина (гентамицина, папаверина, димедрола, промедола и т.д.) происходило нарушение функции ГМ вплоть до полного ее паралича, несмотря на то что раствор аэрировался 95% кислородом. Введение в питательный раствор серотонина адипината (лекарственной формы серотонина) восстанавливало нарушенную функцию ГМ.

Отрезок подвздошной кишки морской свинки, помещенный в питательный раствор, при добавлении в этот раствор свободного гемоглобина (Свгб) или миоглобина (Свмг) патологически сокращался (спазмировался). Эти сокращения были объяснены взаимодействием Свгб или Свмг с серотониновыми рецепторами ГМ, т.е. эти вещества явились агонистами серотониновых рецепторов. Подтверждением этой точки зрения стало восстановление исходной сократительной активности ГМ после добавления в питательный раствор серотонина. Следовательно, независимо от причины дисфункции ГМ введение серотонина нормализует преобразование биохимической энергии гладкой мышцы в электрическую и механическую ее активность, т.е. восстанавливает автоматизм и сократительную активность ГМ, что в основном связано с серотониновыми структурами, а не с кислородзависимыми системами.

В клинической практике лекарственные препараты, применяемые до, во время и после операции (анестетики, антибиотики и др.), способны взаимодействовать с серотониновыми рецепторами ГМ и вызывать ее дисфункцию. Кроме того, необходимо учитывать, что чем тяжелее состояние больного, тем большее количество экзо- и эндотоксинов циркулирует в крови, а количество и доза лекарственных препаратов, применяемых при лечении, возрастают. Соответственно увеличивается и количество химических веществ (лигандов), способных связываться с серотониновыми рецепторами ГМ и других тканей. Лиганды серотониновых рецепторов подразделяются на агонисты и антагонисты. Антагонисты (блокаторы) серотонина - это вещества, которые, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами, вызывают патологическое расслабление (паралич) ГМ. Лиганды, вызывающие патологическое сокращение (спазм) ГМ, называются агонистами (миметиками) серотонина.

Дисфункция (спазм или паралич) ГМ организма, возникшая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики и микроциркуляции, к возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. Для восстановления нарушенной функции ГМ требуется экзогенное введение дополнительных доз серотонина, чтобы "очистить" серотониновые рецепторы от лигандов и тем самым нормализовать биохимические процессы в миоцитах. Другими словами, воздействие лигандов серотониновых рецепторов обуславливает относительную недостаточность серотонина, который в обычных условиях жизнедеятельности организма и при нормальном кровообращении в тканях в большинстве случаев может компенсироваться за счет дополнительной продукции этого вещества энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта и переноса его тромбоцитами к тканям [23, 26]. Однако при нарушении микроциркуляции, а тем более в условиях указанного эксперимента на изолированном сегменте кишки такая компенсация недостатка серотонина не происходит и необходимо экзогенное его введение для нормализации функции ГМ.

Исходя из понимания генеза дисфункции ГМ, для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости и сосудистой недостаточности (нарушение локальной и региональной микроциркуляции с гипотонией и без нее) в клинической

практике мы стали применять внутривенное введение серотонина адипината с первых часов послеоперационного периода. Восстановление функции ГМ и нормализация моторно-эвакуаторной функции кишечника под действием серотонина адипината происходили непосредственно во время введения препарата, которое сопровождалось усилением перистальтики, отхождением газов и каловых масс. Клинические и аускультативные признаки восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника подтверждаются также рентгенологическими, ультразвуковыми, электромиографическими и другими методами [1, 3, 7-8, 19-27, 29-31].

Серотонина адипинат восстанавливает нарушенную функцию ГМ, локализованной как в желудочно-кишечном тракте, так и в сосудистой системе. Он способствует устранению сосудистой недостаточности даже в тех случаях, когда известные вазопрессоры были неэффективными [4, 9, 11, 26, 29]. Следует особо отметить, что серотонина адипинат нормализует функцию ГМ как у больных с локальными нарушениями функции вегетативной нервной системы (различные виды ваготомий), так и с региональными (травматический разрыв спинного мозга). Это обусловлено тем, что он воздействует непосредственно на серотониновые рецепторы, локализованные в миоцитах ГМ, минуя рецепторный аппарат вегетативной нервной системы [1, 3, 8, 17, 26, 30].

Для профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости и сосудистой недостаточности мы вводим серотонина адипинат в центральную вену со скоростью 5-10 мг/ч, предварительно растворяя содержимое ампулы (10 мг) в 100-200 мл физиологического раствора. При введении в периферическую вену эту дозу препарата необходимо растворять в 200-400 мл физиологического раствора. Подбор скорости введения препарата при сосудистой недостаточности производится под контролем АД, а при паралитической кишечной непроходимости - до появления или усиления ослабленной перистальтики и клинических проявлений восстановления моторно-эвакуаторной функции. Для восстановления перистальтики в первые сутки послеоперационного периода мы вводим в среднем 20-40 мг препарата (по 10 мг 2-4 раза в сутки). Если при введении серотонина адипината появятся гиперемии кожных покровов, тахипноэ, то это значит, что несколько превышена доза препарата, серотонин, выделившийся из тромбоцитов в микроциркуляторном русле, вызвал усиленное сокращение прекапиллярных сфинктеров, вследствие чего открылись артериовенозные шунты и произошла артериализация венозной крови. В этом случае необходимо приостановить на 2-3 мин его введение и затем вновь продолжить с меньшей скоростью. Частота введения и доза серотонина адипината для устранения сосудистой недостаточности зависят от тяжести состояния больного и длительности получаемого эффекта. Максимальная суточная доза серотонина адипината при сосудистой недостаточности составила 240 мг (у больного с острой печеночной недостаточностью), когда вазопрессоры были неэффективными. Относительными противопоказаниями к лечению серотонином являются выраженная гипертензия, бронхиальная астма, беременность [29].

Для профилактики и лечения этих состояний (функциональной кишечной непроходимости и сосудистой недостаточности) серотонина адипинат по нашей методике был использован при лечении более чем 900 хирургических больных в Институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, в клиниках Российского, Курского, Харьковского медицинских университетов и в других медицинских учреждениях России и Украины, при этом подтверждена его высокая эффективность [1, 3, 7, 8, 16, 17, 19-27, 29-33].

Учитывая, что психотропные препараты являются антагонистами серотонина, а также то, что у этих больных наряду с потерей сознания имеются сосудистая недостаточность и нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника, мы пришли к выводу, что применение серотонина при острых отравлениях психофармакологическими

препаратами патогенетически обосновано. Исходя из этого, были проведены исследования в Московском городском центре лечения острых отравлений (возглавляемом членом-корреспондентом РАМН Е.А. Лужниковым) в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Проведено лечение 95 больных. Оказалось, что при острых отравлениях психотропными и фосфорорганическими соединениями дисфункция ГМ желудочно-кишечного тракта и сосудистого русла также эффективно устраняется серотонином адипинатом, причем летальность снижается более чем в 2 раза по сравнению с контролем [4, 9-11, 13].

Высокоэффективное действие серотонина адипината при различных заболеваниях объясняется тем, что он начинает восстанавливать нарушенную функцию ГМ всего организма непосредственно во время введения. Это обусловлено периодическими сокращениями - расслаблениями гладкой мускулатуры микроциркуляторного русла, необходимыми для поддержания нормального тканевого обмена в здоровом организме. В литературе они получили названия: эндогенная вазомоторика, вазомоция, вазомоторная активность, перистальтика сосудов, миогенная регуляция тонуса микрососудов. Эндогенная вазомоторика сохраняется при денервации, но угнетается различными химическими веществами.

Следует особо отметить, что биохимическими методами определить относительную серотониновую недостаточность в настоящее время не представляется возможным, поэтому она пока диагностируется и регистрируется только фармакологическими и клиническими методами. Функциональная кишечная непроходимость, сосудистая недостаточность, локальная гипоксия обусловлены дисфункцией различного количества миоцитов ГМ организма и являются признаками относительной серотониновой недостаточности различной степени выраженности и локализации. Тромбоциты - это субстрат транспортировки серотонина в кровеносном русле, поэтому тромбоцитопения и нарушение дисфункции ГМ свидетельствуют об абсолютной серотониновой недостаточности, которую необходимо устранять введением серотонина и тромбоцитов.

Следует особо акцентировать внимание на том, что механизм сокращений поперечнополосатых мышц и гладкой мускулатуры различен. Так, при совершении одной и той же работы ГМ потребляет в 100-500 раз меньше кислорода, чем поперечнополосатая мышца [34]. Другими словами, ГМ сокращается в основном благодаря взаимодействию серотонина с его рецепторами. Этим объясняется устойчивость ГМ к гипоксии, а также то, почему дисфункция ГМ в клинических условиях часто не устраняется гипероксией. Понимание генеза дисфункции ГМ заставило нас уточнить классификацию гипоксических состояний, разделив циркуляторную гипоксию на гипоксию, определяемую дисфункцией сердечной мышцы, и гипоксию, обусловленную дисфункцией ГМ сосудистого русла [19].

В норме концентрация серотонина в крови колеблется в широких пределах - от 20 до 300 мкг/л [14, 15, 28]. При возрастной и патологической деградации серотониновых рецепторов ГМ количество циркулирующего в крови серотонина становится недостаточным для поддержания функции ГМ в физиологических параметрах, т.е. в стареющем организме также возникает относительная серотониновая недостаточность. Поэтому мы стали искать клинические синдромы, при которых тканевая гипоксия обусловлена дисфункцией ГМ микроциркуляторного русла.

Было высказано предположение, что в основе диабетической и возрастной ангиопатии лежат не только морфологические изменения интимы, но и нарушения микроциркуляции, вызываемые серотониновой недостаточностью. Последняя определяется не снижением абсолютного количества серотонина в крови, а

относительной недостаточей его воздействия на серотониновые рецепторы ГМ, измененные (деградированные) многолетним воздействием различных лигандов (например, свободного гемоглобина при постоянном физиологическом разрушении эритроцитов, другими физиологическими и патологическими метаболитами и др.). Такая деградация серотониновых рецепторов приводит к дисфункции МГ как в целом организме, так и в отдельных органах и тканях.

Мы также исходили из того, что если серотонина адипинат устраняет дисфункцию большого количества миоцитов ГМ, т.е. у больных с функциональной кишечной непроходимостью и/или сосудистой недостаточностью, то логично предположить, что он также будет устранять дисфункцию и малого количества миоцитов. Поэтому 54 больным с диабетической и возрастной ангиопатией, у которых в результате локального нарушения микроциркуляции возникли зона гипоксии, повреждение и некроз тканей пальцев и/или стопы, мы внутривенно вводили серотонина адипинат. Возле некротизированного участка ткани, т.е. в зоне гипоксии, до и во время введения препарата транскутанно измеряли внутритканевую концентрацию кислорода. При введении серотонина адипината со скоростью 5-10 мг/ч происходило уменьшение исходной тканевой гипоксии, о чем свидетельствовало возрастание уровня внутритканевого кислорода в среднем более чем на 50%, который в единичных случаях достигал нормальных величин. Это указывает на то, что у больных с клинически выраженной диабетической ангиопатией патологические процессы частично носят обратимый характер. У этих больных не было анемии и нарушений белкового и водно-электролитного обмена, т.е. у них тканевая гипоксия была обусловлена только нарушением функции ГМ микроциркуляторного русла, которая возникла в результате деградации серотониновых рецепторов ГМ микрососудов. Уменьшение тканевой гипоксии под действием только одного экзогенно вводимого серотонина подтверждает правильность нашего понимания генеза дисфункции ГМ, а также свидетельствует о необходимости применения серотонина для профилактики и лечения диабетической и возрастной ангиопатии [23].

Использование серотонина адипината по нашей методике у больных с критической ишемией в клиниках Харьковского и Курского медицинских университетов подтвердило улучшение эндогенной вазомоторики, проявившееся снижением тканевой гипоксии и улучшением репаративных процессов в ранах и язвах [5, 6, 21].

У больных пожилого и старческого возраста возможности необходимого оперативного вмешательства часто ограничены из-за сопутствующих терапевтических заболеваний, особенно ИБС.

Понимание генеза дисфункции ГМ и локальной тканевой гипоксии позволило нам высказать предположение, что введение серотонина может улучшать нарушенную микроциркуляцию в миокарде и сократительную активность гипокинетических зон миокарда, или так называемых очагов "спящего миокарда", биохимические и фармакологические основы которых ранее были неясны [12, 18, 20].

Были проведены совместные исследования в кардиореанимационном отделении Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко [20]. 53 больным с различными формами ИБС после получения их согласия для улучшения функции миокарда внутривенно вводили серотонин. Возраст пациентов колебался от 45 до 88 лет.

Для оценки общей и сегментарной сократимости левого желудочка больным выполняли эхокардиографическое исследование на ультразвуковом диагностическом комплексе Acuson 512 с пакетом программ для кардиологии (Seqvoia) и аппарате Sonoline фирмы "Siemens". По стандартной методике регистрировали размеры полостей сердца, состояние и кинетику миокарда. После регистрации исходных

данных больным в течение 30-60 мин внутривенно вводили 10 мг (1,0 мл 1% раствора) серотонина адипината, в 200-400 мл физиологического раствора. После введения этого препарата повторно проводили эхокардиографическое исследование.

При этом было зарегистрировано усиление сократительной активности гипокинетических зон миокарда, что сопровождалось уменьшением конечного систолического объема, увеличением ударного объема и возрастанием фракции выброса [20]. Следовательно, под действием серотонина улучшается эндогенная вазомоторика в тканях миокарда и (что принципиально важно) в гипокинетической зоне. Такое улучшение микроциркуляции в миокарде ведет к уменьшению гипоксии, улучшению метаболизма миокардиоцитов, улучшению их функции и сократительной способности сердца в целом.

Таким образом, экзогенно вводимый серотонин нормализует функцию ГМ, улучшает локально нарушенную микроциркуляцию как в миокарде, так и в тканях стопы, что еще раз свидетельствует о правильном понимании генеза дисфункции ГМ и тканевой гипоксии.

Ишемия сопровождается гипоксией и изменением тканевого обмена с появлением в региональном кровеносном русле патологических метаболитов (лигандов), способных связываться с серотониновыми рецепторами и нарушать функцию ГМ сосудистого русла. Эти нарушения могут устраняться или ослабляться экзогенным введением серотонина. Поэтому совместно с А.Б. Горпиничем и В.Д. Затолокиным (Курск) были проведены исследования регионального кровотока. В эксперименте 6 собакам после лапаротомии, перед пережатием на 30 мин печеночно-двенадцатиперстной связки эластичным кишечным жомом внутривенно вводили раствор серотонина адипината, после устранения окклюзии повторно вводили тот же препарат. Брюшную полость послойно ушивали наглухо. Через сутки из печени брали материал для морфологического исследования. У 4 контрольных животных, которым не вводили серотонин, обнаружены дистрофия и некроз гепатоцитов. В группе животных, у которых пережатие связки сочеталось с введением серотонина адипината, при морфологическом исследовании видимых нарушений структуры печеночной ткани не отмечено. Это обусловлено тем, что первоначально серотонин "очищал" серотониновые рецепторы, повышая их емкость, а при повторном введении вытеснял из них накопившиеся лиганды и тем самым восстанавливал "чувствительность" серотониновых рецепторов к эндогенным концентрациям серотонина, устранял дисфункцию ГМ, нормализовал вазомотию, региональный кровоток и тканевый обмен [2].

Экспериментальные исследования, проведенные совместно с сотрудниками Харьковского медицинского университета, показали, что в генезе "стрессовых язв", т.е. при локальной гипоксии и некрозе ткани, дисфункция ГМ, обусловленная серотониновой недостаточностью, также имеет существенное значение [30, 32-33].

Таким образом, положительное воздействие на состояние гладкой мускулатуры сосудистой системы и кишечника путем устранения абсолютной или частичной серотониновой недостаточности введением серотонина адипината приводит к значительному улучшению состояния больных с функциональной кишечной непроходимостью и рядом проявлений нарушения микроциркуляции при шоке, локальных нарушениях кровообращения ("диабетическая стопа", язвенная болезнь, пережатие магистральных сосудов органов, ишемия миокарда, отравление психотропными и другими химическими веществами и пр.). Устранение или уменьшение тканевой гипоксии при введении серотонина адипината способствует усилению репаративных процессов.

Применение обычных вазопрессоров и вазодилататоров для нормализации функции ГМ с фармакологической точки зрения менее эффективно, чем применение серотонина адипината. Это обусловлено тем, что вазопрессоры нормализуют только функцию ГМ, когда она патологически расслаблена, а вазодилататоры - когда она патологически сокращена (спазмирована). Использование серотонина адипината во врачебном арсенале лекарственных препаратов как вещества, способного нормализовывать функцию ГМ независимо от причины нарушения микроциркуляции (паралич или спазм), патогенетически и фармакологически более обосновано и более эффективно по сравнению с вазопрессорами, вазодилататорами и др.

При соблюдении показаний и противопоказаний к назначению серотонина адипината в указанных дозировках (до 240 мг/сут) мы не отмечали серьезных осложнений и тем более связанных с ним летальных исходов. В большинстве наблюдений получен существенный временный, а чаще стойкий эффект в лечении различных по природе тяжелых нарушений микроциркуляции у больных хирургического профиля (после операций на печени, поджелудочной железе, сердце, при диабетической стопе и других заболеваниях и функциональных расстройствах). Применение серотонина адипината с первых часов послеоперационного периода позволит значительно улучшить результаты и качество лечения хирургических больных, включая пациентов с сопутствующими терапевтическими заболеваниями гипоксического (ишемического) генеза. Таким образом, опыт наших исследований в различных клиниках свидетельствует о целесообразности устранения серотониновой недостаточности с помощью серотонина адипината у больных с различными хирургическими заболеваниями при их консервативном и оперативном лечении. Он является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом профилактики и лечения функциональной кишечной непроходимости и разнообразных последствий сосудистой недостаточности, явной и скрытой локальной и региональной тканевой гипоксии.

Литература

1. Горпинич А.Б. Профилактика и лечение постваготомических и пострезекционных нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1997.
2. Горпинич А.Б., Симоненков А.П., Должиков А.А. и др. Способ коррекции ишемического поражения печени в условиях ее обескровливания. Патент на изобретение #2134576 от 11.03.98.
3. Затолокин В.Д., Горпинич А.Б., Симоненков А.П. и др. Профилактика и лечение постваготомических нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка. Всероссийский съезд хирургов, 8-й: Тезисы докладов. Краснодар 1995; 98-99.
4. Ильяшенко К.К., Маткевич В.А., Симоненков А.П. и др. Применение серотонина адипината в комплексной терапии нарушений гемодинамики при острых отравлениях психофармакологическими препаратами. Анест и реаниматол 1998; 6: 36-38.
5. Лазаренко В.А., Симоненко 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; 307-309.
6. Лупальцев В.И., Оразкулиева Л.Ч., Вишняков А.Е. Опыт применения серотонина в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Клінічна хірургія 2000; 5: 21-23.

7. Лупальцев В.И., Хаджиев О.Ч., Сенников И.А., Ягнюк А.И. Серотонин как эндогенный фактор регуляции моторно-эвакуаторной функции гастродуоденального комплекса у больных с перфоративной язвой: Сборник научных трудов сотрудников КМАПО им.

П.Л. Шупика. Киев 2001; 338-343.

8. Лупальцев В.И., Ягнюк А.И., Хаджиев О.Ч. Новый подход к профилактике и лечению постваготомических расстройств в хирургии язвенной болезни. Вісник морської медицини 2001; 2: 245-247.

9. Лужников Е.А., Маткевич В.А., Ильяшенко К.К. и др. Применение серотонина адипината с целью лечения нарушений кровообращения у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. Информационное письмо. М 1998.

10. Лужников Е.А., Маткевич В.А., Ильяшенко К.К. и др. Применение серотонина адипината в качестве стимулятора ЦНС при тяжелых отравлениях психофармакологическими препаратами. Информационное письмо. М 1999.

11. 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. В кн.: Реаниматология на рубеже XXI века. М 1996; 303-305.

12. Марголина А.А., Писаренко О.И., Студнева И.М. и др. "Оглушенный" миокард: экспериментальный феномен или клинический синдром? Анест и реаниматол 1997; 2: 25-27.

13. Маткевич В.А., Симоненко А.П., Остапенко Ю.Н. и др. Применение серотонина адипината при острых пероральных отравлениях. Анест и реаниматол 1995; 3: 16-20.

14. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М 1987; 368.

15. Меньшиков В.В., Бассалык Л.С., Шапиро Г.А. Карциноидный синдром. М 1972; 160.

16. Нестеренко Ю.А., Ступин В.А., Симоненков А.П., Федоров А.В. Профилактика и лечение послеоперационного пареза кишечника серотонина адипинатом: Метод. рекомендации. М 1990.

17. 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: 15-17.

18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. "Спящий миокард" и "оглушенный миокард" как особые формы дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 2: 98-101.

19. Симоненков А.П. Аргументы в пользу уточнения классификации гипоксических состояний. Бюл экспер биол 1999; 2: 146-151.

20. Симоненков А.П., Ключев В.М., Ардашев В.Н., Федоров В.Д. и др. Применение серотонина адипината для улучшения сократительной активности гипокинетических зон миокарда. Воен-мед журн 2002; 1: 31-35.

21. Симоненков А.П., Лазаренко В.А., Лазарев Е.В. и др. Новая концепция терапии критической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Бюллетень Восточно-сибирского научного центра сибирского отделения РАМН. Иркутск 2001; 3: 17: 101-104.
22. Симоненков А.П., Ступин В.А., Федоров А.В. А. с. #1319856. Способ лечения послеоперационного пареза кишечника. Открытия, изобретения 1987; 24. Приоритет от 27.02.85.
23. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Является ли хроническая серотониновая недостаточность основой диабетической и возрастной ангиопатии? Бюл экспер биол 1997; 1: 103-110.
24. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О единстве тканевой гипоксии и шока. Анест и реаниматол 2000; 6: 73-76.
25. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Общность клинических проявлений синдрома серотониновой недостаточности и интоксикационного синдрома. Бюл экспер биол 1997; 6: 604-613.
26. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В. и др. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла. Вестн РАМН 1994; 6: 11-15.
27. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В. и др. Способность гемоглобина и миоглобина вызывать спазм гладкой мускулатуры и ускорять разрушение тромбоцитов. Описание серотонинферропротеиновых рецепторов. Вестн РАМН 1995; 12: 45-51.
28. Справочник практического врача. Под ред. А.И. Воробьева. М 1993; 608.
29. Федоров В.Д., Симоненков А.П. Концепция клинического применения серотонина адипината при лечении хирургических больных. Вестн хир 1998; 3: 15-19.
30. Хаджиев О.Ч. Оптимизация хирургического лечения больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харьков 2001.
31. Хаджиев О.Ч., Лупальцев В.И. Лечение прободных гастродуоденальных язв. Хирургия 2001; 5: 28-30.
32. Хаджиев О.Ч., Лупальцев В.И., Невзоров В.П. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с перфоративной язвой и влияние серотонина адипината на их динамику. Украинский медицинский альманах 2001; 3: 170-173.
33. Хаджиев О.Ч., Лупальцев В.И., Симоненков А.П. и др. Нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке желудка при язве и влияние серотонина на их динамику. Бюл экспер биол 2000; 9: 268-271.
34. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М 1996; 880.

Поступила 26.06.02