

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРТОНИНА АДИПИНАТА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИИ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ У ХИРУРГИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, В.М. Ключев, В.Н. Ардашев.

Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Главный Военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко.

Возникновение дисфункции гладкой мускулатуры (ГМ) в желудочнокишечном тракте и сосудистом русле, особенно у больных в послеоперационном периоде, ведет к функциональной кишечной непроходимости (ФКН), сосудистой недостаточности, тканевой гипоксии, возможной несостоятельности швов анастомозов, перитониту, моно- и полиорганной недостаточности. Разработка патогенетически обоснованных методов, нормализующих функцию ГМ у больных с различными заболеваниями, является актуальной задачей и имеет большое научно-практическое значение.

Цель исследования: выяснить роль серотонина и его рецепторов в генезе дисфункции ГМ и разработать патогенетически обоснованный метод коррекции нарушенной функции ГМ, направленный на улучшение результатов лечения хирургических и терапевтических больных.

На основании результатов многоцентровых экспериментальных и клинических исследований, теоретических разработок на протяжении последних 25 лет [19–27,29] нами была создана концепция о роли серотонина и серотониновых рецепторов в генезе дисфункции ГМ, являющейся составной частью клинического синдрома серотониновой недостаточности. Это позволило разработать и внедрить в медицинскую практику методику восстановления (нормализации) нарушенной функции ГМ у больных с различными заболеваниями.

В 1978 г мы обратили внимание на то, что у больных перитонитом введение канамицина в чревной ствол сопровождается исчезновением уже и без того ослабленной перистальтики. Кроме того, было известно, что серотонин и серотониновые рецепторы, локализованные в ГМ, играют какую-то, еще не ясную роль в генезе и развитии ФКН и сосудистой недостаточности. После анализа литературных и собственных данных мы пришли к выводу, что в основе дисфункции ГМ лежит нарушение взаимодействия серотонина с серотониновыми рецепторами ГМ.

Первые эксперименты по изучению роли моноаминов (серотонина, гистамина) в организме были начаты на собаках в 1978 г в НИИ проктологии МЗ РСФСР. Затем, исходя из понимания генеза дисфункции ГМ, были проведены эксперименты в лаборатории фармакологии, которую возглавлял 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 азиривался 95% кислородом. Введение в питательный раствор серотонина адипината (лекарственной формы серотонина), восстанавливало нарушенную функцию ГМ. Следует особо отметить, что

угнетение сократительной активности ГМ, регистрируемое как уменьшение амплитуды сокращений носило дозозависимый характер: меньшие дозы антагонистов серотонина снижали амплитуду сокращений ГМ отрезка кишки на 10–50% от исходного (нормального) сокращения. Введение этих же антагонистов в больших концентрациях вызывало угнетение её сократительной активности до 100%, т.е. до полного паралича ГМ и отсутствия фармакологического ответа на введение серотонина адипината в физиологических концентрациях.

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 возрастающих концентраций серотонина. Следовательно, независимо от того, чем вызвана дисфункция ГМ, введение серотонина нормализует преобразование биохимической энергии гладкой мышцы, не имеющей миоглобина, в электрическую и механическую. Восстановление автоматизма и сократительной активности ГМ под действием серотонина свидетельствует, что фармако-биохимические процессы, происходящие в миоцитах ГМ, в основном связаны 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 её 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, возрастает. Соответственно увеличивается и количество химических веществ (лигандов), способных связываться с серотониновыми рецепторами ГМ и др. тканей. Лиганды серотониновых рецепторов подразделяются на агонисты и антагонисты. Антагонисты (блокаторы) серотонина – это вещества, которые, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами, вызывают патологическое ослабление (паралич) ГМ. Лиганды, вызывающие патологическое сокращение (спазм) ГМ, называются агонистами (миметиками) серотонина.

Дисфункция (спазм или паралич) ГМ, возникшая в результате нарушения взаимодействия серотонина с его рецепторами, ведет к нарушению эндогенной вазомоторики, нарушению микроциркуляции, к возникновению локальной и региональной гипоксии, повреждению и некрозу тканей. Для восстановления нару-

шенной функции ГМ требуется экзогенное введение дополнительных доз серотонина, чтобы «очистить» серотониновые рецепторы от лигандов и тем самым нормализовать в миоцитах биохимические процессы. 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 энтерохромафинными клетками желудочно-кишечного тракта и переноса его тромбоцитами к тканям [23,26].

Исходя из понимания генеза дисфункции ГМ, для профилактики и лечения ФКН 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 происходило 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 др. методами [1,3,9–10,19–27, 29, 30–31].

Серотонин адипинат восстанавливает нарушенную функцию ГМ, локализованную как в желудочно-кишечном тракте, так и в сосудистой системе. Он способствует устранению сосудистой недостаточности даже в тех случаях, когда известные вазопрессоры неэффективны [4,6,8,26,29]. Следует особо отметить, что серотонин 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 [1,3,11, 17,26,30].

Для профилактики и лечения ФКН и сосудистой недостаточности мы вводим серотонин 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 серотонина необходимо растворять в 200–400 мл физиологического раствора. Подбор скорости введения препарата при сосудистой недостаточности проводится под контролем АД, а при ФКН – 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 (10 мг x 2–4 раза в сутки). Если при введении серотонина адипината появится гиперемия кожных покровов, тахипноэ, это означает, что доза препарата несколько превышена, и 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 вновь продолжить с меньшей скоростью.

Частота введения и доза серотонина адипината для устранения сосудистой недостаточности зависит от тяжести состояния больного и длительности получаемого эффекта. Опыт применения серотонина адипината за последние 2 года показал, что максимальная суточная доза серотонина адипината при сосудистой недостаточности может достигать 360 мг (!). Максимальное количество введенного серотонина 1-му больному за весь период лечения составило 3700 мг (!) с последующим выздоровлением больного (операция: аорто-подвздошное бифуркационное аллопротезирование с реимплантацией на одной площадке чревного ствола, верхнебрыжеечной, правой почечной артерий и анастомозированием с протезом левой почечной артерии).

Применение серотонина адипината для профилактики и лечения ФКН и сосудистой недостаточности по нашей методике было использовано более чем у 1000 хирургических больных в Институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, в клиниках Российского, Курского, Харьковского госмедуниверситетов и в других медицинских учреждениях России и Украины и подтвердило его высокую эффективность [1,3,10, 11,16,17,19-27,29,30-33].

Исходя из генеза дисфункции ГМ при отравлении психотропными препаратами, являющимися антагонистами серотонина, нами была предложена патогенетически обоснованная методика применения серотонина при отравлении психофармакологическими препаратами. С этой целью были спланированы и проведены совместные исследования в Московском городском центре лечения острых отравлений (руководитель – акад. РАМН Е.А.Лужниковым) 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 два раза по сравнению с показателями в контрольных группах [4,6–8,13].

Высокоэффективное действие серотонина адипината у больных с различными заболеваниями объясняется тем, что он начинает восстанавливать нарушенную функцию ГМ организма непосредственно во время его введения. Это обусловлено тем, что в здоровом организме (в норме) происходят периодические сокращения–расслабления гладкой мускулатуры микроциркуляторного русла, необходимые для поддержания нормального тканевого обмена. В литературе они получили различные 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 лишь фармакологическими и клиническими методами.

Сосудистая недостаточность, ФКН, локальная гипоксия обусловлена дисфункцией различного количества миоцитов ГМ организма и является проявлением относительной серотониновой недостаточности различной степени выраженности и локализации. Тромбоциты являются субстратом 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 сокращения поперечнополосатых мышц (сердечной, скелетной) и гладкой мускулатуры различен. Так, при совершении одной и той же работы ГМ в 100–500 раз меньше потребляет 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 позволило нам уточнить классификацию гипоксических состояний, разделив циркуляторную гипоксию на гипоксию, определяемую дисфункцией сердечной мышцы, и гипоксию, обусловленную дисфункцией ГМ сосудаистого русла [19].

В норме концентрация серотонина в крови колеблется в широких пределах – от 20 до 300 мкг/л [14,28]. При возрастной и патологической деградации серотониновых рецепторов ГМ, количество циркулирующего в крови серотонина становится не достаточным для поддержания функции ГМ в физиологических параметрах. В стареющем организме также развивается 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 относительным снижением воздействия на серотониновые рецепторы ГМ, изменённые (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 ГМ как в целом организме, так в отдельных органах и тканях.

Мы также исходили из того, что если серотонин адипинат устраняет дисфункцию ГМ большого количества миоцитов, т.е. у больных с ФКН и/или сосудистой недостаточностью, то логично было

предположить, что он также будет устранять дисфункцию и малого количества миоцитов.

Поэтому 116 больным с диабетической и возрастной ангиопатией, у которых в результате локального нарушения микроциркуляции возникла зона гипоксии, повреждение и некроз тканей пальцев и/или стопы, мы внутривенно вводили серотонин 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/час происходило уменьшение исходной тканевой гипоксии, о чем свидетельствовало возрастание внутритканевого кислорода. Проведение 7–10 внутривенных инфузий серотонина адипината у 70% больных приводило к выраженному улучшению периферического кровообращения, одновременно повышая на 50–60% показатель транскутанного напряжения кислорода, который в отдельных случаях даже 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 анемий 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 и свидетельствует о необходимости применения серотонина для профилактики и лечения диабетической и возрастной ангиопатии [23].

Учитывая генез дисфункции ГМ, а также то, что у больных с диабетической ангиопатией возникает также и ретинопатия, совместно с сотрудниками Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, были проведены исследования. Результаты исследований свидетельствуют, что при добавлении внутривенного введения серотонина адипината в комплекс стандартной терапии диабетической ретинопатии у больных офтальмологически на глазном дне выявлялось ускорение рассасываний геморрагий и уменьшение ретинального отёка по сравнению с результатами в контрольной группе [15].

Применение серотонина адипината по нашей методике у больных с критической ишемией в клиниках Харьковского и Курского госмедуниверситетов подтвердило улучшение эндогенной вазомоторики, проявившееся в снижении тканевой гипоксии и улучшении репаративных процессов в ранах и язвах [5,9,21].

У больных пожилого и старческого возрастов часто возникают ограничения возможности необходимого оперативного вмешательства из-за сопутствующих терапевтических заболеваний, особенно ишемической болезни сердца.

Понимание генеза дисфункции ГМ и локальной тканевой гипоксии позволили нам высказать предположение, что введение серотонина может улучшать нарушенную микроциркуляцию в миокарде и

сократительную активность гипокINETических зон миокарда или так называемых очагов «спящего миокарда», биохимические и фармакологические основы которого ранее были не ясны [12, 18, 20].

Исходя из этого были проведены совместные исследования в кардиореанимационном отделении Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко [20]. Больным (53 человека) 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 аппаратом 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%) серотонина адипината (СА), растворенного в 200–400 мл физиологического раствора. После введения этого препарата повторно проводили эхокардиографическое исследование.

При этом было зарегистрировано усиление сократительной активности гипокINETических 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 гипокINETической зоне. Такое улучшение микроциркуляции в миокарде ведет к уменьшению гипоксии, улучшению метаболизма миокардиоцитов, улучшению их функции и сократительной способности сердца в целом.

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. Для подтверждения этого положения совместно с А.Б.Горпиничем и В.Д. Затолокиным были проведены исследования по изучению регионального кровотока. В эксперименте у 6 собак после лапаротомии, перед пережатием зажимом на 30 минут печеночно-двенадцатиперстной связки эластичным кишечным жомом, внутривенно вводили раствор серотонина адипината; после устранения окклюзии повторно вводили тот же состав. Брюшную полость послойно ушивали наглухо. Через сутки из печени брали материал для морфологического исследования. У 4 контрольных животных, которым не вводили серотонин, обнаружена дистрофия и некроз гепатоцитов. В группе животных, где пережатие связки сочеталось с введением серотонина, при морфологическом исследовании видимых нарушений структуры печеночной паренхимы не отмечено. Это обусловлено тем, что первоначально серотонин "очищал" серотониновые рецепторы, повышая их емкость, а при повторном введении он вытеснял из них накопившиеся лиганды и тем самым восстанавливал "чувствитель-

ность" серотониновых рецепторов к эндогенным концентрациям серотонина, устранял дисфункцию ГМ, нормализовывал вазомоцию, региональный кровоток и тканевой обмен [2].

Экспериментальные исследования, проведенные совместно с сотрудниками Харьковского Госмедуниверситета, 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].

Были проведены также исследования по применению серотонина адипината для улучшения функции ГМ и оксигенирующей функции легких у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Больным (n=56) – как оперированным, так и не оперированным, находившихся на ИВЛ, внутривенно вводили в течение 30–60 мин 10 мг (1% 1,0) серотонина адипината, растворенного в 200–400 мл физиологического раствора. Введение препарата проводилось на фоне проводимой стандартной терапии. Следует особо отметить, что изменение исходных параметров вентиляции легких у больных при этом не производилось. До введения серотонина адипината парциальное напряжение артериальной крови (PaO₂) было 102,1±43,1 мм рт.ст. и сразу после окончания его введения PaO₂ составило 143,6±65,6 мм рт.ст., т.е. прирост составил около 40%. Повышение парциального напряжения в артериальной крови после введения серотонина адипината свидетельствует об улучшении функции ГМ и оксигенирующей функции лёгких.

В инструкции по применению препарата серотонина адипината, официально утвержденного 24 февраля 2004 г, руководителем департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники написано: «**Показания к применению.** Серотонина адипинат назначают больным, находящимся в критическом (шоковом) состоянии, в комплексной терапии при сосудистой недостаточности, гипоксемии, функциональной кишечной непроходимости (ФКН), острых отравлениях, а также при заболеваниях, в генезе которых лежит дисфункция гладкой мускулатуры микроциркуляторного русла, включая ИБС, ишемическую и диабетическую ангиопатию, а в качестве гемостатического средства – при заболеваниях, сопровождающихся геморрагическим синдромом». «**Противопоказания.** Выраженные нарушения функции почек, гипертонический криз, острые тромбозы артерий и вен, отек Квинке, бронхиальная астма, беременность.» «**Способ применения и дозы. Дозировка устанавливается индивидуально...**».

При соблюдении показаний и противопоказаний к назначению серотонина адипината мы не встретили серьезных осложнений, и тем более связанных с ними летальных исходов. В подавляющем большинстве случаев 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 др. заболеваниях и функциональных расстройствах).

Выводы

1. Дисфункция ГМ возникает в результате появления в организме лигандов серотониновых рецепторов, нарушающих оптимальное (физиологическое) преобразование биохимической энергии в электрическую и механическую, регистрируемое как нарушение различной степени выраженности сократительной активности и автоматизма различного количества миоцитов.
2. Внутривенное введение серотонина адипината нормализует нарушенную функцию ГМ организма, как при тотальном ее поражении (сосудистая недостаточность, ФКН), так и при локальных нарушениях функции ГМ, сопровождающихся нарушением микроциркуляции и тканевой гипоксией («диабетическая стопа», ишемическая болезнь сердца и т.д.).
3. Применение серотонина адипината для нормализации нарушенной функции ГМ хирургических больных, начиная с первых часов послеоперационного периода, является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом в комплексном лечении, что позволяет значительно улучшить результаты и качество их лечения.

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 N2134576 от 11.03.98г.
3. Затолокин В.Д., Горпинич А.Б., Симоненков А.П. и др. Профилактика и лечение постваготомических нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка. Тез. док. 8-го Всеросс. съезда хирургов. 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., 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; 307-309.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Лупальцов 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.
10. Лупальцов 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
11. Лупальцов 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.
12. Марголина А.А., Писаренко О.И., Студнева И.М. и др. "Оглушенный" миокард: экспериментальный феномен или клинический синдром? Анестезиология и Реаниматология. 1997; 2: 25-27.
13. Маткевич В.А., Симоненков А.П., Ю.Н. 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 с.
15. Муха А.И., Симоненков А.П., Федоров В.Д. и др. Парентеральное применение 1% раствора серотонина адипината при лечении диабетической ретинопатии с эксудативно-геморрагической макулопатией, сопровождающейся гипокоагуляцией и геморрагическим син-

- дромом. Биомеханика глаза 2004. Сб.трудов IV семинара М. 2004. С.149-151.
16. Нестеренко Ю.А., Ступин В.А., Симоненков А.П., Фёдоров А.В. Профилактика и лечение послеоперационного пареза кишечника серотонином адипинатом. Методические 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 "оглушен-ный 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. и мед. 1999; 2: 146-151.
20. Симоненков А. П., Фёдоров В.Д., Ключев В.М., и др. Уточнение классификации гипоксических состояний. Вестник РАМН. 2004. 1. С.46-48.
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., Фёдоров А.В. Авторское свидетельство N1319856. Способ лечения послеоперационного пареза кишечника. Открытия, изобретения 1987; 24. Приоритет от 27.02.1985г.
23. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Является ли хроническая серотониновая недостаточность основой диабетической и возрастной ангиопатии?. Бюл. экспер. биол. и мед. 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. и мед. 1997; 6: 604-613.
26. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров А.В. и др. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла. Вестник 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. Вестник РАМН 1995; 12: 45-51.
28. Справочник практического врача. Под ред. А.И. Воробьева М. 1993.
29. Фёдоров В.Д., Симоненков А.П. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных. Хирургия. 2003; 3: 76-80.
30. Хаджиев О.Ч.. Оптимизация хирургического лечения больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (клинико-экспериментальное исследование). Автореферат диссертации на соискание научной степени доктора медицинских наук. Харьков. 2001.
31. Хаджиев О.Ч., Лупальцов В.И. Лечение прободных гастродуоденальных язв. Хирургия 2001; 5: 28-30.
32. Хаджиев О.Ч., Лупальцов 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., Лупальцов В.И., Симоненков А.П. и др. Нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке желудка при язве и влияние серотонина на их динамику. Бюл. экспер. биол. и мед. 2000; 9: 268-271.
34. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. М. В 3-х т. 1996; 880с.