



Могут ли клиническая смерть и реанимация сделать организм более здоровым? Об одном парадоксе медицинской статистики

П. П. ЗОЛИН

Омский государственный медицинский университет, г. Омск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: проследить динамику эндотоксикоза в головном мозге в постреанимационном периоде.

Материалы и методы. Клиническую смерть моделировали на крысах путем 6,5-минутной асфиксии и реанимации. Животных разделили на группы, соответствующие срокам забора мозга (от 30 мин до 21 сут) после реанимации. В хлорнокислых экстрактах мозга определяли содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ).

Результаты. Установлено, что через 30 мин после реанимации в головном мозге крыс содержание ВНиСММ статистически значимо возрастает по сравнению с группой «контроль», а через 90 мин возвращается к контрольному уровню. Затем, через 6 ч – 21 сут после реанимации, происходит парадоксальное уменьшение содержания ВНиСММ ниже контрольного уровня.

Заключение. Снижение уровня эндотоксикоза после асфиксии и реанимации обусловлено не их «оздоравливающим» эффектом, а гибелью крыс с наиболее высокими значениями ВНиСММ, что приводит к уменьшению среднего значения ВНиСММ в группах реанимированных животных.

Ключевые слова: постреанимационный период, головной мозг, эндогенная интоксикация, вещества низкой и средней молекулярной массы, неслучайные пропуски, крысы

Для цитирования: Золин П. П. Могут ли клиническая смерть и реанимация сделать организм более здоровым? Об одном парадоксе медицинской статистики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 55-61. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-55-61

Do Clinical Death and Resuscitation Make an Organism Healthier? Paradox in Medical Statistics

P. P. ZOLIN

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to trace changes in endotoxikosis in the brain during the postresuscitation period.

Subjects and Methods. Clinical death was modeled on rats by 6.5-minute asphyxia and resuscitation.

The animals were divided into groups corresponding to the timing of brain sampling (from 30 minutes to 21 days) after resuscitation. The content of low and median molecular weight substances (LMMWS) was determined in perchloric acid extracts of the brain.

Results. It was found that 30 minutes after resuscitation the content of LMMWS in the brain of rats increases statistically significantly compared to the "control" group, and after 90 minutes returns to the control level. Then, 6 hours – 21 days after resuscitation a paradoxical decrease in the content of LMMWS below the control level occurs.

Conclusion. The decrease in the level of endotoxikosis after asphyxia and resuscitation explains not by their "healing" effect, but by the death of rats with the highest LMMWS values, which leads to a decrease in the average LMMWS value in groups of resuscitated animals.

Key words: postresuscitation period, brain, endogenous intoxication, low and median molecular weight substances, non-random elisions, rats

For citations: Zolin P. P. Do clinical death and resuscitation make an organism healthier? Paradox in medical statistics. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 6, P. 55-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-55-61

Для корреспонденции:
Золин Петр Петрович
E-mail: zolin_petr@mail.ru

Correspondence:
Petr P. Zolin
Email: zolin_petr@mail.ru

Образование токсических веществ в организме играет важную роль в патогенезе постреанимационной болезни и других экстремальных и терминальных состояний [15, 19–21, 24, 26]. В нашей стране для диагностики эндогенной интоксикации широко используется спектрофотометрическое определение веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в жидкостях и тканях организма [6, 11, 15, 16].

Своими неординарными результатами наше внимание привлекла работа Д. А. Еникеева и др. [6], в которой на крысах моделировалась клиническая смерть путем интраторакального пережатия сосудистого пучка сердца на 10 мин с последующей реанимацией. В этом исследовании было обнаружено, что в течение первых 7 сут после оживле-

ния содержание ВНиСММ в плазме крови крыс статистически значимо повышено по сравнению с контрольной группой. Это выглядит вполне закономерно в связи с патогенетической ролью эндогенной интоксикации. Затем, на 10-е сут после реанимации, содержание ВНиСММ снижалось до контрольного уровня, что тоже вполне логично – на определенном этапе восстановления организма должно было произойти улучшение функций биотрансформации токсинов и выведения их из организма. Но далее наблюдалось неожиданное изменение изучаемого показателя. Через 14, 21 и 28 сут после реанимации уровни ВНиСММ в плазме реанимированных крыс оказались статистически значимо ниже, чем у здоровых животных из контрольной группы [6].

Может ли это наблюдение означать, что клиническая смерть и реанимация приводят к уменьшению содержания эндотоксинов в позднем постреанимационном периоде ниже того уровня, который был присущ интактному организму до моделирования клинической смерти, то есть делают организм по этому параметру «более здоровым»? Альтернативная гипотеза для объяснения феномена, обнаруженного в работе [6], заключается в следующем.

Концентрация ВНиСММ в плазме крови является суммарным результатом, с одной стороны, поступления ВНиСММ в плазму из органов, а с другой – процессов биотрансформации ВНиСММ в организме и процессов выведения этих веществ и их продуктов из организма. Поэтому можно предположить, что в опытах Д. А. Еникеева и др. [6] через 14–28 сут после реанимации нарушался выход ВНиСММ из пораженных органов в плазму. Если это так, то ВНиСММ должны накапливаться в тех органах, из которых они плохо выводятся, усиливая их повреждение. Как следствие ослабленного выведения ВНиСММ из органов, в плазме их концентрация может опуститься ниже контрольного уровня. Из всех органов первоочередной интерес для реаниматологии представляет, разумеется, головной мозг.

Цель исследования: проследить динамику уровня ВНиСММ в головном мозге в течение длительного срока постреанимационного периода после клинической смерти.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 132 нелинейных белых крысах-самцах с соблюдением ГОСТ Р 53434 2009 и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Для моделирования клинической смерти и реанимации крыс под эфирным наркозом фиксировали в положении на спине и интубировали полиэтиленовой трубкой при помощи световода. Трубку фиксировали к верхней губе и полость рта тампонируют увлажненной салфеткой. После установления ритмичного дыхания трубку перекрывали на 6,5 мин, после чего просвет трубки открывали и животных реанимировали при помощи непрямого массажа сердца и искусственного дыхания.

Остановка сердца, определяемая пальпаторно, происходила в среднем через 5 мин 31 с после прекращения интубационной трубки – то есть среднее время клинической смерти составило 59 с. Не удалось реанимировать 24% животных, подвергнутых 6,5-минутной асфиксии и реанимации по вышеописанной методике. Успешно реанимированные крысы были разделены в случайном порядке на группы, соответствующие срокам забора мозга после реанимации: «30 минут», «90 минут», «6 часов», «1 сутки», «3 суток», «7 суток», «21 сутки». Часть

успешно оживленных крыс погибли в постреанимационном периоде, не дожив до перечисленных сроков. Животных, составивших группу «контроль», не подвергали асфиксии и реанимации, а только наркозу, фиксации и интубации.

Крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом путем погружения головы в жидкий азот до полного замораживания, тем самым осуществлялась их эвтаназия. Замороженные головы крыс рассекали сагиттально пополам, быстро извлекали мозг, хранили его в жидком азоте. Не оттаивая, быстро гомогенизировали навеску мозга в холодной 6%-ной хлорной кислоте, взятой в соотношении 4 мл хлорной кислоты на 1 г ткани.

Хлорнокислый гомогенат центрифугировали при температуре 0°C в течение 5 мин при оборотах центрифуги 1 000 g. Полученный безбелковый супернатант сразу же нейтрализовали раствором гидроксида калия до pH = 7, выдерживали 15 мин при 0°C и образовавшийся осадок перхлората калия отделяли центрифугированием, как описано выше. При pH = 7 в диапазоне длин волн 230–300 нм снимали спектры поглощения супернатантов, предварительно удалив из них органические фосфаты [8], чтобы приблизить характеристики образцов к биологическим жидкостям, в которых обычно определяют ВНиСММ: сыворотке и плазме крови, моче, ликворе, слюне [1, 2, 9, 11, 13, 17].

Ближняя к видимому свету часть ультрафиолетовой области спектра поглощения (238–298 нм или чуть более широкая «конкурентная» зона 230–300 нм) соответствует диапазону абсорбции ВНиСММ [11]. В литературе описано определение уровня ВНиСММ путем измерения оптической плотности в этой области спектра через разные интервалы: через каждые 4 нм [6, 11, 18], через каждые 10 нм [13, 14], всего при 3 длинах волн [12] или даже при 2 длинах волн [4, 5, 17, 25]. Известно, что в ближней ультрафиолетовой области поглощают свет более 200 веществ из фракции ВНиСММ [15], поэтому даже если измерять оптическую плотность через каждый нанометр, то в среднем на каждую полученную точку спектра будут приходиться экстремумы (пики) поглощения более чем одного вещества [22]. Мы измеряли абсорбцию экстрактов мозга через каждые 10 нм. Полученные результаты показали, что этого достаточно и более частые измерения излишни, поскольку в области 230–300 нм при всех длинах волн оптическая плотность изменяется сходным образом между всеми группами животных – резкие различия по длинам волн между группами отсутствуют (табл. 1, 2).

Статистическая обработка цифровых данных включала в себя вычисление медианы и квартилей для каждой группы животных при помощи статистического пакета Statistica 6.1, лицензионная копия № BXXR904E306823FAN10 (производитель Stat Soft Inc., США). Затем при помощи непараметрических критериев производилось сравнение двух попарно не связанных выборок: по их сред-

Таблица 1. Оптическая плотность в области 230–260 нм хлорнокислого экстракта головного мозга крыс в динамике постреанимационного периода

Table 1. Changes in optical density in the region of 230–260 nm of a perchloric acid extract of rat brain in the postresuscitation period

Группы крыс	230 нм	240 нм	250 нм	260 нм
Контроль	1,08 (0,72–1,42)	0,74 (0,46–1,41)	0,35 (0,22–0,66)	0,29 (0,17–0,53)
30 мин после реанимации	1,35 (1,31–1,45) Р _{кс} < 0,1	1,36 (1,08–1,51) Р _u = 0,05 Р _r = 0,07	0,66 (0,51–0,83) Р _u = 0,05	0,52 (0,41–0,64) Р _u = 0,05
90 мин после реанимации	0,80 (0,72–1,00)	0,51 (0,46–0,62)	0,22 (0,19–0,24)	0,17 (0,16–0,19)
6 ч после реанимации	0,91 (0,80–1,16)	0,57 (0,50–0,72)	0,21 (0,20–0,26) Р _{кс} < 0,1 Р _r = 0,01	0,16 (0,16–0,20) Р _{кс} < 0,1 Р _r = 0,08
1 сут после реанимации	0,94 (0,76–1,10)	0,58 (0,48–0,68)	0,24 (0,21–0,25)	0,19 (0,16–0,19)
3 сут после реанимации	0,70 (0,48–0,78)	0,46 (0,30–0,52) Р _u = 0,06 Р _{кс} < 0,05	0,23 (0,14–0,23) Р _u = 0,08	0,18 (0,12–0,19) Р _u = 0,08
7 сут после реанимации	1,07 (0,80–1,20)	0,68 (0,48–0,76)	0,26 (0,19–0,27) Р _{кс} < 0,1 Р _r = 0,02	0,20 (0,14–0,22) Р _u = 0,09 Р _{кс} < 0,1
21 сут после реанимации	0,76 (0,48–1,05)	0,48 (0,31–0,66) Р _u = 0,06 Р _{кс} < 0,1	0,20 (0,15–0,26) Р _u = 0,05 Р _{кс} < 0,1	0,16 (0,13–0,20) Р _u = 0,05 Р _{кс} < 0,1

Примечания к табл. 1 и 2: результаты в таблицах приводятся в виде медианы (нижний и верхний квартили) [Me (Q₁–Q₃)] и выражены в единицах оптической плотности × г⁻¹ сырой массы мозга. Статистическая значимость различий по сравнению с группой «контроль»: Р_u – по критерию Манна – Уитни, Р_{кс} – по критерию Колмогорова – Смирнова, Р_r – по критерию Вальда – Вольфовица

Таблица 2. Оптическая плотность в области 270–300 нм хлорнокислого экстракта головного мозга крыс в динамике постреанимационного периода

Table 2. Changes in optical density in the region of 270–300 nm of a perchloric acid extract of rat brain in the postresuscitation period

Группы крыс	270 нм	280 нм	290 нм	300 нм
Контроль	0,28 (0,17–0,55)	0,24 (0,14–0,47)	0,13 (0,08–0,23)	0,07 (0,05–0,14)
30 мин после реанимации	0,51 (0,40–0,65) Р _u = 0,06	0,42 (0,33–0,53) Р _u = 0,06	0,24 (0,14–0,29)	0,12 (0,08–0,17) Р _u = 0,07
90 мин после реанимации	0,18 (0,17–0,20)	0,16 (0,15–0,18)	0,10 (0,09–0,10)	0,06 (0,06–0,07)
6 ч после реанимации	0,17 (0,16–0,22)	0,15 (0,15–0,21) Р _r = 0,08	0,09 (0,08–0,12) Р _r = 0,08	0,06 (0,05–0,07) Р _r = 0,08
1 сут после реанимации	0,20 (0,17–0,20) Р _r = 0,06	0,18 (0,15–0,19)	0,10 (0,10–0,11)	0,06 (0,06–0,07)
3 сут после реанимации	0,19 (0,12–0,19) Р _u = 0,08	0,16 (0,10–0,17) Р _u = 0,09	0,09 (0,06–0,12)	0,05 (0,05–0,09)
7 сут после реанимации	0,21 (0,15–0,23)	0,20 (0,14–0,21)	0,08 (0,08–0,12)	0,06 (0,04–0,07)
21 сут после реанимации	0,17 (0,12–0,21) Р _u = 0,05 Р _{кс} < 0,1	0,14 (0,10–0,20) Р _u = 0,08	0,09 (0,07–0,12)	0,06 (0,05–0,06)

ним тенденциям (критерии Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова) и по форме распределения (критерий Вальда – Вольфовица). Различия считали статистически значимыми при общепринятом уровне значимости $p \leq 0,05$, кроме того, отмечали различия, близкие к значимым ($p < 0,1$).

Результаты и обсуждение

Как показало проведенное исследование, в головном мозге здоровых животных содержится небольшое количество ВНиСММ (табл. 1 и 2, группа «контроль»). Наличие в органах и тканях интактного

организма определенного уровня веществ, которые в повышенных концентрациях вызывают эндотоксикоз, подтверждается многочисленными данными литературы [1–6, 10–12, 14, 16–18, 24, 25] – ни в одной из перечисленных работ содержание ВНиСММ в контрольной группе животных или людей не было нулевым.

Через 30 мин после начала реанимации в головном мозге крыс происходит увеличение уровней ВНиСММ по сравнению с контрольной группой. Об этом свидетельствует возрастание оптических плотностей экстрактов мозга во всем исследованном нами диапазоне спектра поглощения (230–300 нм),

причем на многих длинах волн это возрастание является статистически значимым ($p \leq 0,05$) или близким к таковому (табл. 1 и 2, группа «реанимация»). Обнаруженное нами в раннем постреанимационном периоде накопление ВНиСММ в мозге представляется вполне закономерным, учитывая известную патогенетическую роль ВНиСММ и обширные данные литературы об увеличении их уровней в тканях и биологических жидкостях при ишемических и реоксигенационных состояниях [1, 3, 5, 6, 11, 15].

Однако в последующие сроки постреанимационного периода направленность сдвига изучаемого показателя изменяется на противоположную: через 90 мин после начала оживления уровни ВНиСММ уже не отличаются от контрольной группы, а затем, начиная с 6 ч после реанимации и до конца исследуемого периода (21 сут после реанимации), они становятся ниже контроля, причем в ряде случаев это снижение является статистически значимым ($p \leq 0,05$) или близким к нему (табл. 1 и 2).

Таким образом, предположение о накоплении эндотоксинов в мозге подтвердилось только для первых 30 мин постреанимационного периода. Оказалось, что после этого содержание ВНиСММ в головном мозге опускается ниже уровня здоровых животных из группы «контроль», вследствие чего создавалось впечатление благоприятного («оздоравливающего») эффекта клинической смерти и реанимации на уровень эндотоксинов в мозге – подобно тому, как это наблюдалось в плазме крови реанимированных крыс в опытах Д. А. Еникеева и др. [6]. Обращала на себя внимание одинаковая стадийность (повышение, нормализация, снижение) постреанимационных изменений уровня ВНиСММ в мозге наших крыс и в плазме крыс в цитируемой работе [6]. В нашем исследовании все стадии изменений ВНиСММ развивались раньше по времени, что можно объяснить органами особенностями мозга, а также разницей моделей клинической смерти.

В экспериментальной и клинической медицине исследователи, столкнувшись с подобными парадоксами, часто затрудняются с их интерпретацией. Так, Д. А. Еникеев и др. не предприняли даже попытки объяснить описанный ими феномен. Кроме того, они не привели данных об интравенной и постреанимационной смертности крыс в их эксперименте. А между тем именно гибель части особей (пациентов или подопытных животных) от изучаемой патологии может являться причиной возникновения иллюзии «оздоравливающего» эффекта патологии.

В нашем случае погибшие от изучаемой патологии особи – это те крысы, которых нам не удалось реанимировать, а также те, которые ожили в ходе реанимации, но не дожили до изучаемых сроков постреанимационного периода (то есть до эвтаназии). Используя терминологию и понятийный аппарат статистики [23, 27], цифровые результаты этих погибших особей следует считать пропусками в данных с неслучайным механизмом цензурирования

(формирования пропусков) [7]. Поясним, что означает понятие «неслучайные пропуски в данных» применительно к нашему исследованию.

Учитывая патогенетическое значение ВНиСММ [1, 3, 5, 6, 11, 15], логично предположить, что животные с изначально (до эксперимента) *наиболее высокими* в группе содержаниями в мозге ВНиСММ имеют меньше шансов выжить, поскольку во время асфиксии и реанимации у них дополнительно образуются эндотоксины и при взаимодействии с другими патогенетическими факторами умирания и постреанимационной болезни это может привести к смерти. Следовательно, при асфиксии и в постреанимационном периоде погибают (становятся пропусками) преимущественно особи с высокими изначально уровнями ВНиСММ, а с более низкими уровнями – выживают. Иными словами, возникновение пропусков происходит неслучайным образом. Этот «отбор» направлен на снижение среднего группового уровня ВНиСММ у выживших животных. Но у тех особей, которые не погибли и тем самым остались в изучаемой группе, концентрация ВНиСММ в мозге под действием асфиксии и реанимации резко увеличивается. Данное увеличение по своему влиянию на среднего групповую уровень ВНиСММ может превосходить снижение среднего группового уровня, вызванное гибелью крыс с высокими уровнями ВНиСММ. Поэтому в группе «30 минут после реанимации» наблюдалось итоговое увеличение, а не уменьшение эндотоксикоза по сравнению с контролем (табл. 1 и 2).

В последующие сроки постреанимационного периода (через 90 мин после реанимации и далее) протекают два процесса, влияющие на среднего групповую уровень ВНиСММ: 1) некоторые оживленные крысы умирают (становятся пропусками в данных), и логично полагать, что гибнут особи с самым большим накоплением эндотоксинов в мозге – их выбывание из группы снижает среднее значение ВНиСММ в группе; 2) у тех реанимированных крыс, которые продолжают жить, уровень ВНиСММ постепенно снижается по мере выздоровления крыс от постреанимационной болезни, хотя возможно и вторичное увеличение уровня ВНиСММ у некоторых особей, особенно у тех, которые вскоре умрут.

Группа «6 часов после реанимации» имеет тенденцию к снижению уровня ВНиСММ по сравнению с группой «контроль» и, кроме того, отличается от последней *по форме распределения выборок*, что мы выявили при помощи критерия Вальда – Вольфовица. Это различие является статистически значимым при 250 нм, а также близким к значимому ($P = 0,08$) при 260, 280, 290 и 300 нм. Различие в форме распределения выборок может представлять не меньший интерес, чем различие среднего групповых значений (выявляемое в нашей работе критериями Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова), поскольку свидетельствует об изменении структуры выборки под действием изучаемой патологии. В группе «6 часов после реанимации» из 11 взятых

в опыт крыс удалось оживить 8, а из них до эвтаназии через 6 ч после реанимации не дожила 1 крыса. Можно предположить, что в этой группе погибли (то есть стали пропусками) как раз те 4 крысы (3 не оживших + 1 крыса, не дожившая до эвтаназии), цифровые значения которых были наиболее высокими, а значит, теснее перемешанными со значениями контрольной группы в общем ранжированном ряду. После их гибели остались 7 самых низких значений группы «6 часов после реанимации», которые были ниже большинства значений контрольной группы (судя по величинам Me , Q_1 и Q_3 в табл. 1 и 2) и, следовательно, меньше смешаны с ними в общем ранжированном ряду, на что и среагировал критерий Вальда – Вольфовица.

В группе «1 сутки после реанимации» из 11 взятых в опыт крыс нам не удалось реанимировать 2 и еще 2 погибли в течение 1 сут постреанимационного периода, не дожив до эвтаназии и забора мозга. В группе «3 суток после реанимации» число не оживших при реанимации и погибших за 3 суток постреанимационного периода крыс составило соответственно 4 и 7 из 18 взятых в опыт животных; в группе «7 суток после реанимации» – соответственно 5 и 9 из 21 взятых в опыт животных; а в группе «21 сутки после реанимации» – соответственно 6 и 11 из 24 крыс, взятых в опыт. Постепенно увеличивающаяся доля пропусков в динамике постреанимационного периода, скорее всего, связана с выбыванием из перечисленных групп особей преимущественно с высокими уровнями эндотоксинов, что, наряду с выздоровлением выживших крыс, приводит к снижению среднegrupпового уровня (медианы) оптических плотностей по сравнению с контролем (табл. 1 и 2).

Единственная найденная в ходе литературного поиска работа, в которой изучались ВНиСММ в нервной ткани [12], содержит сведения о статистически значимом увеличении оптической плотности ВНиСММ при 280 нм на 1-е, 2-е и 3-и сут после начала моделирования у крыс гипогликемического шока путем введения инсулина. Но в этой работе не было гибели (пропусков в данных) части крыс от изучаемой патологии и поэтому наблюдалось чистое влияние гипогликемического шока [12].

У крыс, которых нам не удалось реанимировать после асфиксии, а также у погибших после реанимации, мы не брали мозг после их смерти для изучения ВНиСММ, так как в составе ВНиСММ имеются очень разные вещества [3, 10, 11, 12], в том числе химически нестабильные. Если бы все молекулы, входящие в состав ВНиСММ, были настолько стабильными, что их содержание в мозге не изменялось бы в течение достаточно длительного времени после смерти, тогда можно было бы измерить их содержание в мозге у умерших животных и сравнить с выжившими, которых мы подвергли эвтаназии. В этом случае удалось бы точно установить, какова количественная мера влияния на ВНиСММ пропусков, вызванных гибелью части особей от изучаемой патологии.

Медицинская наука в значительной мере базируется на знаниях, получаемых путем сравнения между собой *групп* людей или подопытных животных по их *средним значениям*. Но при этом нужно помнить, что изменение среднegrupпового значения (средней арифметической, медианы) исследуемого показателя может произойти не только из-за изменений данного показателя у каждого члена группы в ходе развития изучаемой патологии, но и из-за изменения *состава* группы вследствие гибели части ее членов от этой патологии [7]. В результате исследователь может получить такие средние значения групп, которые поставят его перед парадоксальным выводом об оздоравливающем действии изучаемой патологии на организм.

Поэтому феномен «постреанимационного очищения от эндотоксинов» плазмы крови в работе [6] и головного мозга в нашем исследовании имеет, скорее всего, не биологическую, а статистическую природу. По крайней мере, альтернативных *медико-биологических* объяснений этому феномену в доступной литературе найти не удалось, поэтому *статистическое* объяснение оказалось единственным вариантом, согласующимся с основами медико-биологической науки. В противном случае пришлось бы принять тезис об оздоровлении организма под действием клинической смерти и реанимации.

Медицина знает примеры того, когда заболевание сопровождается реальным улучшением состояния организма по отдельным параметрам. Но, думается, гораздо чаще в медицинских исследованиях встречаются ситуации статистической иллюзии, когда изучаемая патология делает «более здоровым» не один отдельно взятый организм, а только группу животных или людей – *посредством гибели* (а значит, *выбывания из группы*) *самых нездоровых особей*.

Возникновение неслучайных пропусков в данных происходит не только в экспериментальной и клинической реаниматологии, но и в любых других медицинских исследованиях, в которых имеет место гибель части пациентов или подопытных животных от изучаемой патологии. При этом различия между группами обусловлены совместным действием изучаемой патологии и неслучайных пропусков, что нередко порождает ошибки в выводах исследования [7]. Настоящая работа может помочь исследователям при интерпретации полученных данных в подобных трудных случаях.

Выводы

1. В первые 30 мин постреанимационного периода в головном мозге крыс возрастает концентрация ВНиСММ, являющаяся показателем эндотоксикоза.
2. Начиная с 6 ч после реанимации и до конца периода наблюдений (21 сут) содержание ВНиСММ в мозге опускается ниже уровня здоровых (контрольных) животных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.
Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Аксенова В. М., Кузнецов В. Ф., Маслов Ю. Н. и др. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации. Пермь: Изд-во Пермской гос. мед. академии, 2005. – 48 с.
- Безручко Н. В., Васильков В. Г., Рубцов Г. К. и др. Биохимическая оценка эндотоксикоза при холецистите по соотношению уровней составляющих пула молекул средней массы в крови и моче // Известия Пензенского государственного педагогического университета им. В. Г. Белинского. – 2012. – № 29. – С. 12–16.
- Богданов М. В., Воронцова Н. Л., Матвеева В. Г. и др. Динамика показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации в венечном синусе и периферической крови у пациентов с ИБС во время аортокоронарного шунтирования // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – № 4. – С. 65–70.
- Бурова О. А., Исаев В. В., Блохин А. А. Эндогенная интоксикация при желудочно-кишечных болезнях новорожденных телят // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. – № 2. – С. 105–108.
- Гордиенко А. И., Химич Н. В., Белоглазов В. А. и др. Характеристика уровня эндогенной интоксикации у пациентов, страдающих метаболическим синдромом в сочетании с кардиоваскулярной патологией // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2012. – Т. 2, № 1–2. – С. 28–30.
- Еникеев Д. А., Нургалева Е. А., Самигуллина А. Ф. и др. Влияние эндогенной интоксикации в постреанимационном периоде на процессы перекисного окисления липидов в эксперименте // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 5–6. – С. 111–114.
- Золин П. П. Цензурированные данные и данные с пропусками в медицинских исследованиях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 4. – С. 49–52.
- Золин П. П., Конвай В. Д., Домрачев А. А. Фракционирование пуриновых производных в изучении энергетического обмена // Вестник Омского университета. – 2017. – № 1. – С. 65–70.
- Келина Н. Ю., Безручко Н. В., Рубцов Г. К. Параметры биохимической оценки экспозиционного воздействия токсикантов на организм человека // Вестник Московского государственного гуманитарного университета им. М. А. Шолохова. – 2012. – № 2. – С. 115–122.
- Копытова Т. В., Добротина Н. А., Щелчкова Н. А. Особенности фракции средних молекул у больных тяжелыми хроническими дерматозами // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 5. – С. 29–31.
- Малахова М. Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации / Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2-х томах (3-е издание) / Под ред. Карпищенко А. И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 2. – С. 747–781.
- Никольская В. А., Лютослав И. С. Изменение уровня молекул средней массы в сыворотке крови и гомогенате нервной ткани лабораторных животных при воздействии экспериментальной гиперинсулинемии // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Серия: Биология. Химия. – 2017. – Т. 3, № 3. – С. 97–104.
- Сычев С. Н., Гаврилина В. А. Применение комбинации «Высокоэффективная жидкостная хроматография – метод главных компонент» для распознавания синдрома эндогенной интоксикации. Часть I. // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 814–821.
- Умеров Э. Э. Изменение маркеров эндотоксикоза у больных с трофическими язвами и гнойно-некротическими ранами различного генеза на фоне местной терапии // Aktual'ni problemi suchasnoi medicini: Visnik Ukrainiskoi medicinoi stomatologichnoi akademii. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 63–66.
- Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 85–108. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.
- Храмых Т. П., Долгих В. Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 5. – С. 36–39.
- Aksenova V.M., Kuznetsov V.F., Maslov Yu.N. et al. *Biokhimicheskiye metody diagnostiki endogennoy intoksikatsii*. [Biochemical methods for diagnosing endogenous intoxication]. Perm, Izd-vo Permskoy Gos. Med. Akademii Publ., 2005. 48 p.
- Bezruchko N.V., Vasilkov V.G., Rubtsov G.K. et al. Biochemical assessment of endotoxemia in cholecystitis by the ratio of the levels of the components of the pool of molecules of average mass in the blood and urine. *Izvestiya Penzenskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta im. V. G. Belinskogo*, 2012, no. 29, pp. 12–16. (In Russ.)
- Bogdanov M.V., Vorontsova N.L., Matveeva V.G. et al. Changes in the parameters of oxidative stress and endogenous intoxication in the coronary sinus and peripheral blood in patients with coronary artery disease during coronary artery bypass grafting. *Kompleksnyye Problemy Serdechno-Sosudistyykh Zabolevaniy*, 2013, no. 4, pp. 65–70. (In Russ.)
- Burova O.A., Isaev V.V., Blokhin A.A. Endogenous intoxication in gastrointestinal diseases of newborn calves. *Voprosy Normativno-Pravovogo Regulirovaniya V Veterinarii*, 2014, no. 2, pp. 105–108. (In Russ.)
- Gordienko A.I., Khimich N.V., Beloglazov V.A. et al. Characteristics of the level of endogenous intoxication in patients suffering from metabolic syndrome with concurrent cardiovascular pathology. *Krymskiy Zhurnal Eksperimental'noy I Klinicheskoy Meditsiny*, 2012, vol. 2, no. 1–2, pp. 28–30. (In Russ.)
- Enikeev D.A., Nurgaleeva E.A., Samigullina A.F. et al. The impact of endogenous intoxication in the postresuscitation period on the processes of lipid peroxidation in the experiment. *Obschaya Reanimatologiya*, 2006, vol. 2, no. 5–6, pp. 111–114. (In Russ.)
- Zolin P.P. Censored and gapped data in medical research. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*, 2010, no. 4, pp. 49–52. (In Russ.)
- Zolin P.P., Konvay V.D., Domrachev A.A. Fractionation of purine derivatives in the study of energy metabolism. *Vestnik Omskogo Universiteta*, 2017, no. 1, pp. 65–70. (In Russ.)
- Kelina N.Yu., Bezruchko N.V., Rubtsov G.K. Parameters of biochemical assessment of the human exposure of toxicants. *Vestnik Moskovskogo Gosudarstvennogo Gumanitarnogo Universiteta im. M. A. Sholokhova*, 2012, no. 2, pp. 115–122. (In Russ.)
- Kopytova T.V., Dobrotina N.A., Schelchkova N.A. Features of the fraction of medium molecules in patients with severe chronic dermatosis. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2009, no. 5, pp. 29–31. (In Russ.)
- Malakhova M.Ya. *Laboratornaya diagnostika endogennoy intoksikatsii. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike: v 2-kh tomakh (3-ye izdaniye)*. [Laboratory diagnosis of endogenous intoxication. Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics. 2 volumes (the 3rd Edition)]. A.I. Karpishchenko, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012, vol. 2, pp. 747–781.
- Nikolskaya V.A., Lyutoslav I.S. Changes in the level of medium-weight molecules in blood serum and homogenate of the nervous tissue of laboratory animals exposed to experimental hyperinsulinemia. *Uchenyye Zapiski Krymskogo Federal'nogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya. Khimiya*, 2017, vol. 3, no. 3, pp. 97–104. (In Russ.)
- Sychev S.N., Gavrilina V.A. The use of the combination of High Performance Liquid Chromatography - Method of Principal Components for the recognition of endogenous intoxication syndrome. Part I. *Sorbtionnyye I Khromatograficheskiye Protsessy*, 2012, vol. 12, no. 5, pp. 814–821. (In Russ.)
- Umerov E.E. Changes in endotoxemia markers in patients with trophic ulcers and purulent-necrotic wounds of various origins against the background of local therapy. *Aktualni Problemi Suchasnoi Medicini: Visnik Ukrainiskoi Medicinoi Stomatologichnoi Akademii*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 63–66. (In Russ.)
- Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxication in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI Century (review). *Obschaya Reanimatologiya*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 85–108. (In Russ.) doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.
- Khramykh T.P., Dolgikh V.T. Pathogenesis of intoxication in hemorrhagic hypotension (experimental study). *Obschaya Reanimatologiya*, 2008, vol. 4, no. 5, pp. 36–39. (In Russ.)

17. Шитов А. Ю. Молекулы средней массы как показатель «гипербарической интоксикации» у водолазов // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 28. – С. 48–52.
18. Яцынюк Б. Б., Никонова Л. Г., Брусин К. М. Характер изменений веществ низкой и средней молекулярной массы при острых экспериментальных отравлениях верапамилом // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 6. – С. 59–62.
19. Apostolakis E., Filos K. S., Koletsis E. et al. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass // J. Card. Surg. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 47–55. doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x.
20. Ebelt H., Werdan K. Septic shock and septic cardiomyopathy // Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. – 2012. – Vol. 107, № 1. – P. 24–28. doi: 10.1007/s00063-011-0031-8.
21. Kats S., Schönberger J. P., Brands R. et al. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 451–458. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.06.011.
22. Lindon J. C., Tranter G. E., Koppenaal D. W. (eds.). Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry. 3rd ed. – Amsterdam: Academic Press, 2017. – 3584 p.
23. Little R. J. A., Rubin D. B. Statistical analysis with missing data. 3rd ed. – New York: John Wiley & Sons, 2019. – 462 p.
24. Mai N., Prifti L., Rininger A. et al. Endotoxemia induces lung-brain coupling and multi-organ injury following cerebral ischemia-reperfusion // Exp. Neurol. – 2017. – Vol. 297. – P. 82–91. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.07.016.
25. Stupnytsky M. A., Zhukov V. I., Gorbach T. V. et al. Dynamics of average weight molecules concentration in patients with severe concomitant thoracic injury in the acute period of traumatic disease // Travma. – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 46–50.
26. Tsakiridis K., Mpakas A., Kesisis G. et al. Lung inflammatory response syndrome after cardiac-operations and treatment of lornoxicam // J. Thorac. Dis. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 78–98. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.07.
27. Tsiatis A. A. Semiparametric theory and missing data. – New York: Springer, 2006. – 383 p.
17. Shitov A.Yu. Molecules of average mass as an indicator of hyperbaric intoxication in divers. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2013, no. 28, pp. 48–52. (In Russ.)
18. Yatsinyuk B.B., Nikonova L.G., Brusin K.M. The nature of changes in substances of low and medium molecular weight in acute experimental poisoning with verapamil. *Uralskiy Meditsinskiy Journal*, 2009, no. 6, pp. 59–62. (In Russ.)
19. Apostolakis E., Filos K.S., Koletsis E. et al. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J. Card. Surg.*, 2010, vol. 25, no. 1, pp. 47–55. doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x.
20. Ebelt H., Werdan K. Septic shock and septic cardiomyopathy. *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.*, 2012, vol. 107, no. 1, pp. 24–28. doi: 10.1007/s00063-011-0031-8.
21. Kats S., Schönberger J.P., Brands R. et al. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update. *Eur. J. Cardiothorac.Surg.*, 2011, vol. 39, no. 4, pp. 451–458. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.06.011.
22. Lindon J.C., Tranter G.E., Koppenaal D.W. (eds.). Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry. 3rd ed. Amsterdam, Academic Press, 2017, 3584 p.
23. Little R.J.A., Rubin D.B. Statistical analysis with missing data. 3rd ed. New York, John Wiley & Sons, 2019, 462 p.
24. Mai N., Prifti L., Rininger A. et al. Endotoxemia induces lung-brain coupling and multi-organ injury following cerebral ischemia-reperfusion. *Exp. Neurol.*, 2017, vol. 297, pp. 82–91. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.07.016.
25. Stupnytsky M.A., Zhukov V.I., Gorbach T.V. et al. Dynamics of average weight molecules concentration in patients with severe concomitant thoracic injury in the acute period of traumatic disease. *Travma*, 2014, vol. 15, no. 4, pp. 46–50.
26. Tsakiridis K., Mpakas A., Kesisis G. et al. Lung inflammatory response syndrome after cardiac-operations and treatment of lornoxicam. *J. Thorac. Dis.*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. 78–98. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.07.
27. Tsiatis A.A. Semiparametric theory and missing data. New York, Springer, 2006, 383 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Золин Петр Петрович

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»,
кандидат медицинских наук, доцент,
старший преподаватель кафедры биохимии.
644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.
Тел.: (3812) 65–05–77.
E-mail: zolin_petr@mail.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Petr P. Zolin

Omsk State Medical University,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Senior Teacher of Biochemistry Department.
12, Lenina St.,
Omsk, 644099.
Phone: (3812) 65–05–77.
Email: zolin_petr@mail.ru