

УДК 615.011:616-003.214-003.2-002.4:615.256.55

## ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННЫХ «РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ» ВЫЗЫВАЕТ ИНЪЕКЦИОННУЮ БОЛЕЗНЬ КРОВИ

Ураков А.Л.

ФГБУН «Институт механики» Уральского отделения РАН, Ижевск, e-mail: urakoval@live.ru

Проведено изучение состояния крови после введения в нее лекарств из следующих фармакологических групп: анестезирующие, психостимулирующие, противовоспалительные, спазмолитические, витаминные, химиотерапевтические, инфузионные, дегидратирующие и рентгеноконтрастные средства с учетом их кислотной (щелочной) и осмотической активности. Установлено, что все лекарства, включая растворы кровезаменителей, повреждают кровь и вызывают ее заболвание, которое получило название «Инъекционная болезнь крови». Исходя из того, что современные растворы лекарственных средств представляют собой водные растворы солей, введение их в кровь моделирует ее отек, разбавляет плазму, разводит кровь и уменьшает содержание клеток крови. Это нарушает функцию крови и ее плазмы (ухудшает свертывающую активность плазмы, вязкость, гемостатическую, газообменную, питательную и защитную функцию крови. Кроме этого, большинство современных растворов для инъекций имеет чрезмерно высокую кислотность или щелочность при одновременной чрезмерно низкой или высокой осмотической активности. Поэтому лекарства вызывают соответственно кислотную или щелочную денатурацию белков плазмы и водное или обезвоживающее повреждение клеток крови (в первую очередь, эритроцитов).

**Ключевые слова:** температура, кровь, плазма, эритроциты, лекарства, инъекционная болезнь крови

## INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF HIGH QUALITY «SOLUTIONS FOR INJECTION» CAUSES INJECTABLE BLOOD DISEASE

Urakov A.L.

*Institute of Mechanics UB RAS, Izhevsk, e-mail: urakoval@live.ru*

The study of the blood after administration of the drug in its pharmacological following groups: anesthetics, psychostimulant, anti-inflammatory, spasmolytics, vitamins, chemotherapeutics, infusion, dehydrating and X-ray contrast agents based on their acidic (alkaline) and osmotic activity. It is established that all drugs, including blood substitutes damaging the blood and cause her disease, which has been called «injectable blood disease». Given that modern drug solutions are aqueous solutions of salts, their incorporation into the blood simulates its swelling, dilute plasma separates blood and reduces the amount of blood cells. This leads to dysfunction of the plasma (worsens viscosity, clotting activity of plasma and hemostatic activity of the blood) and of the blood (worsening gas exchange, nourishing and protective activity of the blood). Furthermore, most modern injectable solutions have an excessively high alkalinity or acidity during simultaneous excessively low or high osmotic activity. Therefore, drugs cause accordingly acidic or alkaline denaturation of plasma proteins or dewatering and water damage blood cells (primarily erythrocytes).

**Keywords:** temperature, blood, plasma, erythrocytes, medicines, blood disease

Исследование врачебных назначений, сделанных лечащими врачами в лечебных учреждениях государственной системы здравоохранения Удмуртской Республики в 2000–2013 годах, показывает, что при госпитальном лечении пациентов лекарства назначаются в основном в «Растворах для инъекций» и вводятся в вены без контроля температуры, осмотической активности и некоторых других характеристик качества лекарств [17, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30]. Причиной этих обстоятельств является отсутствие соответствующих требований в общепринятом стандарте внутривенных инъекций и, наоборот, наличие в нем требований о первоначальном заполнении шприца выбранным лекарством, дополнении его порцией крови, изымаемой из вены пациента, и лишь о последующем введении содержимого шприца в вену [20, 21, 32].

Поэтому в вены пациентов вполне на законных основаниях повсеместно вводят-

ся не столько «Растворы для инъекций», сколько холодные кровяно-лекарственные смеси [17, 19, 20, 22]. Следовательно, «Растворы для инъекций» используются не только для инъекций, но и для введения в них и кратковременного «хранения» в них венозной крови.

Несмотря на очевидность возможных химических реакций между лекарствами и кровью, сохранность крови внутри шприцов не контролируется. Кроме этого, не контролируется и не анализируется динамика здоровья пациентов после введения в их вены кровяно-лекарственных смесей, «приготовленных» в шприцах по неведению (по незнанию, по недомыслию) [18, 19, 20, 21, 26, 27].

В то же время, ранее нами было показано, что увеличение продолжительности медикаментозного взаимодействия и температуры взаимодействующих сред способствует повреждению тканей, и наоборот [1, 2, 6-16, 24]. Кроме этого, установлено,

что качественные растворы для инъекций имеют в настоящее время кислотную активность в диапазоне значений pH 2, 8 – 11, 0 и осмотическую активность – в диапазоне 0–4000 мОсмоль/л воды, [4, 18, 19, 22]. Более того, показано, что кислотная и осмотическая активность качественных растворов для инъекций может быть равна щелочной и осмотической активности плазмы крови человека только по счастливой случайности [33, 34]. Причем, большинство растворов для инъекций имеет pH ниже 7, 4, а осмотическую активность – выше или ниже 280 мОсмоль/л воды [31, 32]. При этом многие растворы для инъекций являются чрезмерно кислыми и чрезмерно гиперосмотическими (гипертоническими), поэтому обладают физико-химической агрессивностью [35]. В частности, лекарства могут повреждать кожу в местах инъекций и вызывать ятрогенное заболевание, которое получило название «Инъекционная болезнь кожи» [33, 34].

На основании указанных данных предполагается, что при внутривенных инъекциях некоторая часть качественных растворов для инъекций может повреждать эритроциты и плазму крови.

Цель исследования – изучение особенностей локального действия лекарств на эритроциты и плазму крови пациентов.

#### **Материалы и методы исследования**

В период с 2000 по 2013 год в бюджетных учреждениях здравоохранения города Ижевска при госпитальном лечении 500 пациентов в возрасте от 16 до 88 лет в терапевтических, хирургических, неврологических, гинекологических отделениях и в отделениях анестезиологии и реанимации исследована технология внутривенных инъекций лекарственных средств, при госпитальном лечении 80 пациентов в отделении анестезиологии и реанимации БУЗ «ГКБ № 2» изучена динамика мазков крови, осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) и состояния эритроцитов в кровяно-лекарственных смесях, при исследовании 30 взрослых добровольцев-доноров исследована гемостатическая активность, при исследовании консервированной донорской крови 10 доноров в условиях *in vitro* исследована текучесть (вязкость) крови и кровяно-лекарственных смесей и свертывающая активность плазмы, при исследовании физико-химических характеристик лекарств в условиях контрольно-аналитической лаборатории «Фармэкспертиза» и биохимических лабораторий в клиниках изучены контролируемые физико-химические показатели качества и неконтролируемые физико-химические характеристики качественных растворов для инъекций 18 лекарственных средств [3, 5].

Осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ) определялась по общепринятой методике до и после взаимодействия *in vitro* крови пациента с раствором выбранного лекарственного средства в соотношении 1:1 при комнатной температуре на протяжении 1 и 3 минуты. Морфологическое состояние эритроцитов изучено при 1000-кратном иммерсионном увеличении с помощью микроскопа «ЛОМО-МИКМЕД-2» в мазках крови, приготовленных до

и после смешивания *in vitro* в равных соотношениях порции венозной крови пациента с раствором выбранного лекарственного средства на протяжении 1 или 3 минуты при температуре +24 – +26 °С. Мазки крови готовили по стандартной методике и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Диаметр эритроцитов измерялся с помощью микрометра МОВ-1-15х на микроскопе БИОЛАМ-ЛОМО при увеличении 40 нм. Кровь для исследования была взята из локтевой вены или из пальца руки.

Свертывающая активность плазмы исследовалась общим клиническим методом, гемостатическая активность крови исследовалась на взрослых добровольцах-донорах при нанесении им раны скарификатором в сочетании с методом Дьюка в модификации В.В. Меньшикова по описанной ранее методике [5].

Динамическая вязкость кровяно-лекарственных смесей определялась с помощью вискозиметра с падающим шариком (вискозиметра типа Гепплера) по времени падения шарика на дно специальной трубки.

Осмотическая активность растворов лекарственных средств определялась криоскопически с помощью осмометра марки OSMOMAT-030 RS, кислотная активность лекарств определялась по паспортам лекарственных средств, выданных ОТК заводов-производителей лекарств, и по паспортам лекарственных средств, выданных контрольно-аналитической лабораторией. При выборе лекарственных средств предпочтение было отдано лекарствам, способным вызывать инъекционную болезнь кожи [33, 34]. Использованы следующие качественные растворы для инъекций: раствор 1 % димедрола, раствор 2 % папаверина гидрохлорида, раствор 1 % пиридоксина, раствор 5 % аскорбиновой кислоты, раствор 2, 4 % и 24 % эуфиллина, раствор 10 % кальция хлорида, раствор 10 % лидокаина гидрохлорида, 20 % гексенала натрия, раствор 20 % цефеперазона натрия, раствор 20 % цефазолина натрия, раствор 20 % кофеина бензоата натрия, раствор 20 % или 40 % глюкозы, раствор 50 % анальгина, раствор 20 % магния сульфата, раствор 76 % урографина. В качестве безопасного лекарства использован раствор 0,9 % натрия хлорида.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы BIOPSTAT по общепринятой методике.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В условиях *in vitro* в опытах с кровью пациентов установлено, что все исследованные нами лекарства, кроме раствора 0,9 % натрия хлорида, снижают осмотическую резистентность эритроцитов (ОЭЭ) крови пациентов. При этом лекарства оказывали повреждающее действие на эритроциты тем значительней, чем длительнее продолжалось их взаимодействие с кровью и чем выше была концентрация лекарств в растворах. Кроме этого показано, что значения ОРЭ у всех больных людей отличаются друг от друга и от нормы, и это отличие влияет на выраженность агрессивного действия лекарств следующим образом: лекарства снижают ОРЭ тем сильнее, чем ниже эти значения ОРЭ были у пациентов до введения в кровь лекарственных средств.

Так, до и после 3-х минут взаимодействия крови пациентов с раствором 0,9% натрия хлорида средние значения ОРЭ составляли соответственно  $13,97 \pm 4\%$  и  $15,49 \pm 4\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=10$ ), то есть не имели достоверных отличий. В то же время, через 3 минуты взаимодействия крови с такими лекарствами, как раствор 1% димедрола, раствор 2% папаверина гидрохлорида, раствор 1% пиридоксина, раствор 5% аскорбиновой кислоты, раствор 2,4% и 24% эуфиллина, раствор 10% кальция хлорида, раствор 10% лидокаина гидрохлорида, 20% гексенала натрия, раствор 20% цефалперазона натрия, раствор 20% цефазолина натрия, раствор 20% кофеина бензоата натрия, раствор 20% или 40% глюкозы, раствор 50% анальгина, раствор 20% магния сульфата и раствор 76% урографина, значения ОРЭ снижались в 2–27 раз.

Нами был проведен анализ полученных результатов, который показал, что значения ОРЭ наиболее значительно изменяют растворы с лекарственными средствами в концентрации выше 10%. Демонстрацией этой закономерности может служить действие растворов 2,4% и 24% эуфиллина. Так, через 3 минуты взаимодействия крови пациентов с раствором 2,4% эуфиллина значения ОРЭ изменились с  $8,4 \pm 1,7\%$  до  $27,2 \pm 5,36\%$  эритроцитов ( $P < 0,05$ ,  $n = 23$ ), то есть в 3 раза, а после взаимодействия с раствором 24% эуфиллина значения ОРЭ изменились с  $3,6 \pm 0,9\%$  до 100% эритроцитов, то есть в 27 раз.

Следовательно, растворы, содержащие лекарственные средства в концентрации выше 10% при 3-х минутном взаимодействии с кровью уменьшают осмотическую резистентность эритроцитов, причем растворы с очень высокой концентрацией лекарств могут уменьшить их осмотическую резистентность вплоть до нуля.

В связи с этим предполагается, что усиление повреждающего действия лекарств на эритроциты при повышении концентрации лекарств в растворах обусловлено повышением их гипертонической активности.

Нами было изучено состояние мазков крови пациентов. Полученные при этом результаты показали, что эритроциты пациентов имеют симметричную дисковидную форму, а их диаметр в среднем равен  $7,2 \pm 1,3$  мк ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ), что соответствует физиологической норме. Через 1 и 3 минуты взаимодействия крови с раствором 0,9% натрия хлорида *in vitro* все эритроциты в мазках, приготовленных из этой кровяно-лекарственной смеси, сохраняют правильную дисковидную форму и размер (рис. 1).

В частности, в наших опытах средний диаметр эритроцитов через 1 и 3 минуты взаимодействия с раствором 0,9% натрия хлорида составил соответственно  $7,4 \pm 1,2$  и  $7,7 \pm 1,3$  мк ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ).

Однако через 1–3 мин взаимодействия крови с растворами других лекарственных средств эритроциты повреждаются. Причем, повреждающее действие лекарств увеличивается по мере увеличения длительности взаимодействия с кровью и/или увеличения концентрации лекарственных средств в растворах. При этом растворы, содержащие лекарственные средства в концентрации более 10% (в частности раствор 20% гексенала натрия, раствор 20% цефалперазона натрия, раствор 20% цефазолина натрия, раствор 20% кофеина бензоата натрия, раствор 20% или 40% глюкозы, раствор 50% анальгина, раствор 20% магния сульфата, раствор 76% урографина), сморщивают эритроциты. Красные кровяные клетки при этом приобретают форму шестеренок («зубчатых» кругов), как, например, под влиянием раствора 50% анальгина (рис. 2).

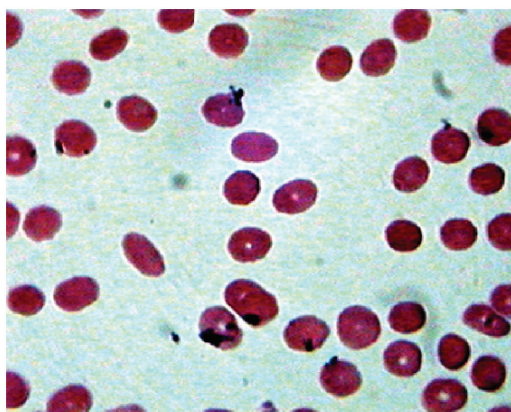


Рис. 1. Микропрепарат венозной крови пациента через 3 минуты взаимодействия с раствором 0,9% натрия хлорида (контроль). Окраска Романовского-Гимзе, увеличение  $\times 1000$

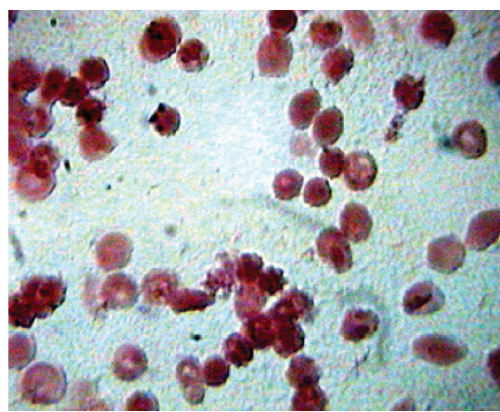


Рис. 2. Микропрепарат крови пациента через 3 минуты взаимодействия с раствором 50% метамизола натрия. Окраска Романовского-Гимзе, увеличение  $\times 1000$

Такое изменение эритроцитов происходит, по-видимому, из-за обезвоживания, возникающего под влиянием их гиперосмотической активности лекарств.

С другой стороны, растворы лекарственных средств, обладающие высокой щелочной активностью (как например растворы эуфиллина и кальция хлорида), склеивают эритроциты друг с другом в цепочки (рис. 3).

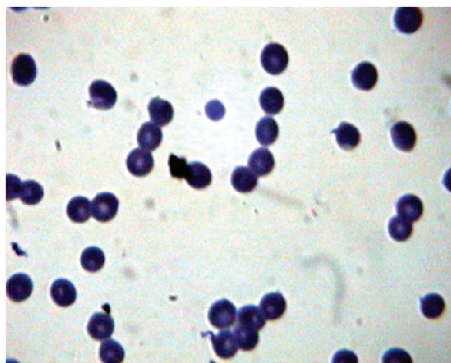


Рис. 3. Микропрепарат крови пациента через 3 минуты взаимодействия с раствором 10% кальция хлорида. Окраска Романовского-Гимзе, увеличение  $\times 1000$

Через 3 минуты взаимодействия крови с раствором 2,4% эуфиллина в мазках кровяно-лекарственной смеси происходит увеличение размеров всех эритроцитов в диаметре в среднем до  $9,4 \pm 1,3$  мк ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) и у  $43 \pm 3,9\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) эритроцитов выявляется анизоцитоз, а у  $37 \pm 2,7\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) – эхиноцитоз. При этом также, как при действии кальция хлорида выявляется синдром сладжирования эритроцитов, который происходит с преобладанием цепочек, состоящих из 2–3-х эритроцитов.

Перечисленные изменения структуры эритроцитов возникают, вероятнее всего, из-за гипосмотической и щелочной активности раствора 2,4% эуфиллина.

Через 1 минуту взаимодействия крови с раствором 24% эуфиллина в мазках кровяно-лекарственной смеси все эритроциты уменьшаются в диаметре до  $4,3 \pm 0,3$  мк ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ). При этом  $79 \pm 6,8\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) эритроцитов имеют неправильную форму с просветлением в центре, с выраженной базофилией и с выраженной анизохромной реакцией, а  $98 \pm 9,9\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) эритроцитов имеют анизоцитоз. Через 3 минуты взаимодействия крови с раствором 24% эуфиллина в мазках кровяно-лекарственной смеси выявляются следующие изменения эритроцитов: все эритроциты уменьшаются в диаметре до  $3,9 \pm 0,1$  мк ( $P < 0,05$ ,  $n = 30$ ), анизоцитоз выявляется в 100% эритроцитов, а соотно-

шение эритроцитов, измененных по форме, достигает  $87 \pm 5,9\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n = 30$ ).

Данные изменения возникают, вероятнее всего, из-за чрезмерно высокой гиперосмотической и гиперщелочной активности раствора 24% эуфиллина.

Причем, почти все эритроциты оказываются склеенными в цепочки, включающие от 3 до 18 клеток, напоминая собой картину «сладж»-феномена, и почти все эритроциты имеют разрушенную плазмолемму (рис. 4).

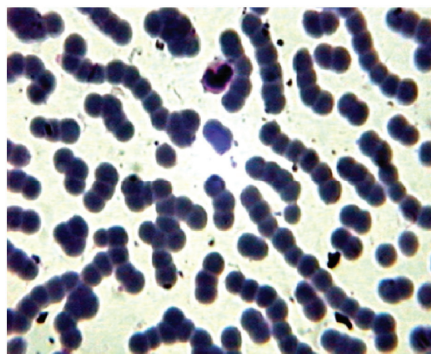


Рис. 4. Микропрепарат крови пациента после 3-минутного взаимодействия с раствором 24% эуфиллина. Окраска Романовского-Гимзе, увеличение  $\times 1000$

В свою очередь, растворы 1% димедрала (pH 5,1), 2% папаверина гидрохлорида (pH 2,7) и другие «кислые» лекарства (например, раствор 1% пиридоксина и раствор 5% аскорбиновой кислоты) вызывают вакуализацию и дезагрегацию эритроцитов (рис. 5 и 6).

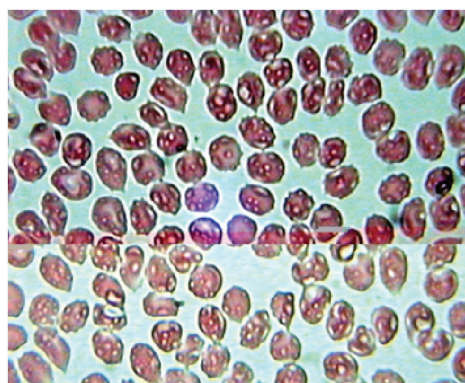
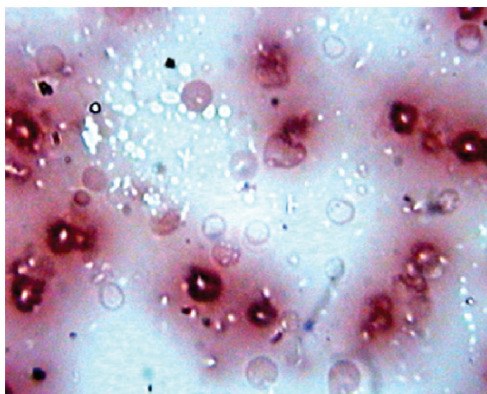


Рис. 5. Микропрепарат крови пациента после 3-минутного взаимодействия с раствором 1% пиридоксина. Окраска Романовского-Гимзе, увеличение  $\times 1000$

В частности, пиридоксин, аскорбиновая кислота, димедрол и папаверин вызывают набухание эритроцитов и образование в них «вакуолей», что в последующем приводит к дезагрегации эритроцитов. Так, через 3 минуты взаимодействия крови с рас-

твором 1% пиридоксина и 1% димедрола количество «вакуолизированных» пойкилоцитов достигло  $67 \pm 7,1\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) и  $98 \pm 8,7\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) (соответственно). При этом диаметр эритроцитов увеличился до  $13,75 \pm 0,4$  мк ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ). Данные изменения возникают, вероятно, из-за гипосмотической активности препаратов.

Через 3 минуты взаимодействия крови с раствором 2% папаверина гидрохлорида в  $68 \pm 5,8\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) эритроцитов выявляются гипохромность, гемолиз и дезагрегация. При этом  $32 \pm 3,4\%$  ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ) эритроцитов уменьшила свои размеры, и величина их диаметра достигла  $10,9 \pm 1,52$  мк ( $P < 0,05$ ,  $n=30$ ).



*Рис 6. Микропрепарат крови пациента через 3 минуты взаимодействия с раствором 2% папаверина гидрохлорида. Окраска Романовского-Гимзе, увеличение  $\times 1000$*

С другой стороны, при исследовании лабораторных анализов и функции крови у взрослых доноров после сдачи ими 250 мл крови показано, что после сдачи крови у доноров ухудшаются показатели здоровья крови, а именно – уменьшается содержание красных и белых клеток крови на 5–9%, увеличивается время кровотечения и массивность кровопотери по Дьюку соответственно на 12–16% и 2–3%. Обнаружено, что последующее введение в вены этим донорам 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия уменьшает содержание красных и белых клеток крови в анализах крови дополнительно еще на 7–14% и дополнительно увеличивает время и массивность кровотечения соответственно на 25–30% и 2–3%. Последующее повторное введение донорам дополнительного объема раствора 0,9% натрия хлорида в объеме 250 мл уменьшает содержание форменных элементов крови еще на 5–8% и увеличивает время кровотечения и массивность кровопотери еще на 10–12% и 3% соответственно. Вызванное инфузионным раствором снижение гемо-

статической активности крови сохранялось свыше двух часов.

Проведенное нами исследование свертывающей активности плазмы пациентов показало, что разведение плазмы раствором 0,9% натрия хлорида или раствором 20% глюкозы в соотношениях кровь/лекарство 5/1, 2/1 или 1/1 прогрессивно снижает коагулирующую активность плазмы в среднем на 20, 33 и 50% (соответственно).

Изучение вязкости донорской крови *in vitro* показало, что вязкость крови существенно изменяется при разведении ее растворами лекарственных средств в температурном диапазоне 0 – +42°C. При этом нагревание консервированной донорской крови с +37 до +42°C не ведет к достоверному изменению вязкости, а охлаждение ее с +37 до +30°C ведет к достоверному повышению вязкости в среднем на 11%. В то же время, введение в консервированную донорскую кровь растворов 0,9% натрия хлорида или раствора 20% глюкозы в соотношении 5/1 кровь/лекарство уменьшает вязкость крови на 20 – 30% во всем исследованном нами диапазоне температур, включая диапазон +30 – +42°C.

Иными словами, введение в кровь водных растворов лекарственных средств снижает ее вязкость и делает кровь более текучей при всех температурных режимах за счет разведения плазмы водой, являющейся формообразующим средством растворов для инъекций.

Таким образом, лекарства из таких фармакологических групп, как анестезирующие, психостимулирующие, противовоспалительные, спазмолитические, химиотерапевтические, витаминные, дегидратирующие, инфузионные и рентгеноконтрастные препараты, произведенные в лекарственной форме «Растворы для инъекций» и считающиеся сегодня высококачественными, при введении в кровь разбавляют (разводят) ее водой (вода является формообразующим компонентом растворов для инъекций), ухудшают состав и анализ крови, разводят плазму, снижают гемостатическую активность крови и вызывают кислотное (реже щелочное) и осмотическое (гипотоническое или гипертоническое) повреждение эритроцитов. Указанные изменения возникают практически немедленно после введения лекарств в кровь и сохраняются в организме человека более 2-х часов.

Общий анализ крови при этом свидетельствует об анемии, измененная функция плазмы крови свидетельствует о наличии гипокоагуляционного синдрома, а поврежденная структура и функция эритроцитов свидетельствуют о наличии гемолитическо-

го синдрома. Указанная сумма лабораторных данных однозначно свидетельствует о том, что внутривенные инъекции современных высоко качественных растворов для инъекций вызывают болезнь крови. Поскольку эта болезнь крови до сих пор не была известна и не была ранее описана, предлагается дать ей следующее название – «Инъекционная болезнь крови».

Инъекционная болезнь крови возникает от того, что современные растворы лекарственных средств представляют собой водные растворы солей, введение которых в кровь моделирует ее отек, разбавляет плазму, разводит кровь и уменьшает содержание клеток крови. Это нарушает функцию крови и ее плазмы (ухудшает свертывающую активность плазмы, вязкость, гемостатическую, газообменную, питательную и защитную функцию крови). Кроме этого, большинство современных растворов для инъекций имеет чрезмерно высокую кислотность (или щелочность) при одновременной чрезмерно низкой или высокой осмотической активности. Поэтому лекарства вызывают соответственно кислотную или щелочную денатурацию белков плазмы и водное или обезвоживающее повреждение клеток крови (в первую очередь, эритроцитов), что ведет к их дезагрегации и гемолизу.

#### Список литературы

1. Дементьев В.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. и др. Особенности эрозии патологического биологического агента при его вспенивании, нагревании и защелачивании // Химическая физика и мезоскопия. 2009. Т. 11. № 2. С. 229–234.
2. Муравьев М.Ф., Одиянков Е.Г., Ураков А.Л. и др. Фармакохолодовая терапия при тяжелой хронической ишемии нижних конечностей // Хирургия. 1989. № 3. С. 25–29.
3. Садилова П.Ю. Влияние уровней осмолярности и кислотности лекарственных средств для инъекций на состояние некоторых форменных элементов крови человека при взаимодействии in vitro: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – Саранск, 2003. – 25 с.
4. Стрелков Н.С., Ураков А.Л., Коровяков А.П., Уракова Н.А. и др. Постмортальная клинко-морфологическая оценка влияния введенных в вену растворов лекарственных средств на процесс прижизненного развития ацидоза или алкалоза // Проблемы экспертизы в медицине. 2002. № 3. С. 12.
5. Туленков А.М. Влияние некоторых физико-химических показателей качества растворов лекарств на их гемостатическую активность: Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – Саранск, 2003. 25 с.
6. Ураков А.Л. Использование гипотермии для изыскания принципиальных путей фармакологической защиты миокарда от повреждений в ранний период острой ишемии. Депонирована ВИНТИ. № 6954-83 Деп. 12 с.
7. Ураков А.Л. Гипотермиоподобное изменение метаболизма миокарда как критерий оценки протекторного действия антиангинальных препаратов // Экспериментальная и клиническая физиология кровообращения: Межвузовский сборник. Чебоксары. 1983. С. 70-73.
8. Ураков А.Л. Использование гипотермии для изыскания принципиальных путей фармакологической защиты миокарда от повреждений в ранний период острой ишемии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1984. № 4. С. 512.
9. Ураков А.Л., Пугач В.Н., Кравчук А.П., Сабсай М.И., Баранов А.Г. Использование тепла и холода для регуляции кровотока и поддержания гемостаза внутренних органов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1984. № 5. С. 43–46.
10. Ураков А.Л., Баранов А.Г., Сулягин С.П. и др. Улучшение кровотока в органах и предотвращение тромбообразования с помощью холода // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1985. № 7. С. 19-20.
11. Ураков А.Л. Холод в защиту сердца // Наука в СССР. 1987. № 2. С. 63–65.
12. Ураков А.Л. Рецепт на температуру // Наука и жизнь. 1989. № 9. С. 38–2.
13. Ураков А.Л., Набоков В.А. Способ остановки паренхиматозного кровотечения // Вестник хирургии. 1988. № 5. С. 113-114.
14. Ураков А.Л., Одиянков Е.Г., Одиянков Ю.Г. и др. Местная гипотермия в лечении острой непроходимости артерий конечности // Вестник хирургии. 1988. № 7. С. 62–65.
15. Ураков А.Л., Шмыков Н.Г. Температурный режим крови и плазмы как фактор гемостаза // Физиологические механизмы адаптации человека и животных. Тезисы 2-го съезда физиологов Уральского региона. (24–27 сентября 1990 г., Свердловск). Свердловск. 1990. С. 198.
16. Ураков А.Л., Кравчук А.П. Температурный режим раневой поверхности как фактор гемостаза // Военно-медицинский журнал. 1991. № 8. С. 65–66.
17. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Фармакотермия (термофармакология) как самостоятельное научное направление в гематологии, гемотрансфузиологии и фармакологии // Человек и лекарство. IV Российский национальный конгресс: Тезисы докладов. (8–12 апреля 1997 г., Москва). М., 1997. С. 132.
18. Ураков А.Л., Коровяков А.П., Корепанова М.В., Кравчук А.П., Уракова Н.А. Постмортальная клинко-фармакологическая оценка влияния инфузионно введенных в стационаре растворов лекарственных средств на процесс прижизненного развития гипо- или гиперосмотической комы // Проблемы экспертизы в медицине. 2001. Т. 01. № 2-3. С. 22-24.
19. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Терехов В.З. и др. Схема постмортальной фармакологической экспертизы правильности выбора, эффективности и безопасности назначения лекарственных средств при госпитальной смерти пациентов // Проблемы экспертизы в медицине. 2002. № 1. С. 17-18.
20. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Коровяков А.П. Изменение состояния крови при введении в нее плазмозамещающих жидкостей и растворов иных лекарственных средств // Тюменский медицинский журнал. 2002. № 2. С. 50–52.
21. Ураков А.Л., Коровяков А.П., Уракова Н.А. и др. Экспертиза роли инфузионно вводимых лекарств на процесс прижизненного развития гипо- или гиперосмотической комы у больных сахарным диабетом // Тюменский медицинский журнал. 2003. № 1. С. 35–37.
22. Ураков А.Л., Стрелкова Т.Н., Корепанова М.В., Уракова Н.А. Возможная роль качества лекарств в клинко-фармацевтической оценке степени безопасности инфузионной терапии // Нижегородский медицинский журнал. 2004. № 1. С. 42-44.
23. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А. Способы повышения локальной постинъекционной безопасности растворов лекарственных средств // Вестник интенсивной терапии. 2007. № 5. С. 215-216.
24. Уракова Н.А., Ураков А.Л., Черешнев В.А. и др. Гипергазированность, гипербаричность, гиперосмолярность, гипертермичность, гиперщелочность и высокая поверхность

ная активность раствора как факторы повышения его промывочной активности. // Химическая физика и мезоскопия. 2007. Т. 9. № 3. С. 256-262.

25. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П. и др. Способы предотвращения постинъекционных некрозов // Медицинская помощь. 2007. № 6. С. 31 – 34.

26. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., и др. Местная постинъекционная агрессивность растворов лекарственных средств в инфильтрированных тканях и способы ее устранения // Медицинский альманах. 2007. № 1. С. 95 – 97.

27. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Михайлова Н.А. и др. Физико-химические особенности медикаментозного инфильтрирования тканей // Морфологические ведомости. 2007. Т. 1. № 1-2. С. 225-227.

28. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., Касаткин А.А. Мониторинг инфракрасного излучения в области инъекции как способ оценки степени локальной агрессивности лекарств и инъекторов // Медицинский альманах. 2009. № 3. С. 133-136.

29. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В. и др. Использование тепловизора для оценки постинъекционной и постинфузионной локальной токсичности растворов лекарственных средств // Проблемы экспертизы в медицине. 2009. № 1. С. 27–29.

30. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Витер В.И., Козлова Т.С. Причины возникновения, особенности развития и возможности предотвращения постинъекционных кровоподтеков // Медицинская экспертиза и право. 2010. № 6. С. 34-36.

31. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. Т. 1. № 33. С. 105 – 108.

32. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Постинъекционные кровоподтеки, инфильтраты, некрозы и абсцессы могут вызывать лекарства из-за отсутствия контроля их физико-химической агрессивности // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 5; URL: [www.science-education.ru/105-6812](http://www.science-education.ru/105-6812).

33. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Инъекционная болезнь кожи // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1; URL: <http://www.science-education.ru/107-8171>

34. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Разноцветная пятнистость кожи в области ягодиц, бедер и рук пациентов как страница истории «инъекционной болезни» // Успехи современного естествознания. 2013. № 1. С. 26 -30.

35. Uraikov A.L., Uraikova N.A. Thermography of the skin as a method of increasing local injection safety // Thermology International. 2013. V. 23. N 2. P. 70-72.