

# ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

DYNAMICS OF OXIDATIVE STRESS AND APOPTOSIS INDICATORS IN PATIENTS WITH SEVERE  
CONCOMITANT INJURY

Шабанов А.К. Shabanov A.K.  
Евсеев А.К. Evseev A.K.  
Горончаровская И.В. Goroncharovskaya I.V.  
Бадыгов С.А. Badygov S.A.  
Черпаков Р.А. Cherpakov R.A.  
Кулабухов В.В. Kulabukhov V.V.  
Клычникова Е.В. Klychnikova E.V.  
Боровкова Н.В. Borovkova N.V.  
Гребенчиков О.А. Grebenchikov O.A.  
Петриков С.С. Petrikov S.S.

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
ФГБНОУ «Федеральный научно-клинический центр  
реаниматологии и реабилитологии»,  
г. Москва, Россия

N.V. Sklifosovsky Research institute for Emergency Medicine,  
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care  
Medicine and Rehabilitation,  
Moscow, Russia

Травма, как изолированная, так и сочетанная, всегда была, есть и будет актуальной проблемой и для специалистов хирургического профиля, и для анестезиологов-реаниматологов. С каждым годом появляются все новые маркеры, позволяющие более полно оценивать состояние пациента и своевременно корректировать тактику интенсивной терапии. В последнее время особый интерес проявляется к изучению окислительного стресса и апоптоза у пострадавших с травмой, что, в свою очередь, индуцирует исследования маркеров, связанных с этими процессами.

**Цель работы** – исследование маркеров окислительного стресса и апоптоза в зависимости от исхода у пациентов, перенесших сочетанную травму тяжелой степени в раннем посттравматическом периоде.

**Материал и методы.** Было обследовано 66 пострадавших (44 мужчины, 22 женщины, медиана возраста 39,5 (28,25; 46) лет) с тяжелой сочетанной травмой, из которых 49 были с благоприятным исходом и 17 с летальным исходом. Пострадавшие оценивались по шкалам ISS (средний балл составил 30,0 ± 8,0), APACHE II (средний балл 17,9 ± 8,2) и SOFA (средний балл 4,1 ± 2,8). На 1-3-и, 4-7-е и 8-14-е сутки проводили анализ маркеров окислительного стресса и апоптоза.

**Результаты.** Анализ динамики маркеров окислительного стресса и апоптоза показал, что у пострадавших с благоприятным исходом к 7-м суткам после травмы наблюдается снижение интенсивности изменения показателей окислительного стресса, что может свидетельствовать о достижении так называемого «квази-стационарного» уровня активных радикалов, характеризующего состояние хронического окислительного стресса.

В то же время у пациентов с летальным исходом антиоксидантная активность прогрессивно снижалась на фоне роста окислительных

Trauma, both isolated and concomitant, has always been, is and will be an urgent problem for both surgical specialists and anesthesiologists-resuscitators. Every year, new markers appear that allow a more complete assessment of the patient's condition and timely adjustment of intensive care tactics. Recently, special interest has been shown in the study of oxidative stress and apoptosis in trauma victims, which in turn induces studies of markers associated with these processes.

**Objective** – to study the markers of oxidative stress and apoptosis depending on the outcome in patients with severe concomitant injury in early post-traumatic period.

**Materials and methods.** 66 victims (44 men, 22 women, median age 39.5 (28.25; 46) years) with severe concomitant injury were examined, 49 patients with a favorable outcome and 17 with a fatal outcome. The victims were assessed with ISS (average score – 30.0 ± 8.0), APACHE II (average score – 17.9 ± 8.2) and SOFA (average score – 4.1 ± 2.8). Markers of oxidative stress and apoptosis were analyzed on days 1-3, 4-7 and 8-14.

**Results.** Analysis of the dynamics of markers of oxidative stress and apoptosis showed that by the 7th day after the injury, the victims with a favorable outcome had a decrease in the intensity of changes in indicators of oxidative stress, which may indicate the achievement of the so-called "quasi-stationary" level of active radicals characterizing the state of chronic oxidative stress.

At the same time, in patients with a fatal outcome, antioxidant activity progressively decreased against the background of an increase in oxidative processes during the entire follow-up period, i.e., the transition

**Для цитирования:** Шабанов А.К., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Бадыгов С.А., Черпаков Р.А., Кулабухов В.В., Клычникова Е.В., Боровкова Н.В., Гребенчиков О.А., Петриков С.С. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ // ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2022. № 4, С. 56-65.

**Режим доступа:** <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/388>

**DOI:** 10.24412/1819-1495-2022-4-56-65

процессов в течение всего периода наблюдения, т.е. отмечался переход окислительного стресса в неконтролируемую стадию. Кроме того, данные по динамике уровня NOx и АПФ свидетельствуют о развитии у пациентов с летальным исходом эндотелиопатии, которая, в частности, проявляется нарушением сосудистой регуляции. Анализ динамики маркеров апоптоза крови свидетельствует о нарушении процессов активации иммунной системы, что, в свою очередь, может быть причиной летальных исходов у пострадавших вследствие развития гнойно-септических осложнений на 8-14-е сутки.

**Заключение.** Показатели, отражающие выраженность окислительного стресса и апоптоза у пострадавших, перенесших сочетанную травму тяжелой степени в раннем посттравматическом периоде, могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических критериев оценки состояния пациентов для своевременной коррекции тактики интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** тяжелая сочетанная травма; окислительный стресс; антиоксидантная активность; апоптоз; летальность

**В** структуре причин смертности на сегодняшний день травма занимает прочное третье место, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и онкологии, что делает ее не менее значимой социально-экономической проблемой [1, 2]. Особую настороженность вызывает тот факт, что именно среди лиц наиболее трудоспособного возраста (до 45 лет) травма является лидирующей причиной потери потенциала работоспособности [2]. Наибольшее участие в процессе лечения данной категории пациентов, помимо специалистов хирургического профиля, принимают анестезиологи-реаниматологи [3].

В отличие от ряда заболеваний, которые на сегодняшний день представляют больше исторический интерес в силу развития научно-технического прогресса, частота встречаемости сочетанной травмы неуклонно растет на фоне эскалации вооруженных конфликтов, техногенных катастроф и общего технического вектора развития цивилизации [4].

В ответ на тяжелую травму и ее последствия организм пострадавшего человека экстренно реализует генетически сформированную защитную программу, направленную на сохранение функциональной активности жизненно важных органов [3]. Клинически это проявляется в виде шока и сопровождается централизацией кровообращения.

Афферентная импульсация, возникающая в результате травмы, а в особенности ее интенсивность, на-

прямую связанная с тяжестью повреждения, во много определяет тяжесть состояния пациента. На фоне развития и прогрессирования данного процесса происходит запуск ряда факторов, определяющих тяжесть и выраженность формирующегося воспалительного ответа. К ним можно отнести увеличение продуктов секреции тучных клеток в результате их активации, а именно гистамина и ионов калия и водорода, повышение уровня серотонина и аденозиндифосфата (АДФ) в результате вовлечения в процесс тромбоцитов, эскалацию интерлейкинов, продуцируемых макрофагами, а также TNF- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  и серотонина. Специфическим при вовлечении в процесс сосудистого эндотелия является изменение уровня фактора некроза опухоли (ФНО), однако также происходит изменение плазменной концентрации специфических интерлейкинов, эндотелинов и простагландинов. Наибольшее влияние на такой важный параметр системы гомеостаза, как сосудистый тонус, оказывает уровень катехоламинов и глюкокортикоидов, чей уровень также напрямую зависит от тяжести перенесенной травмы. При сочетанной травме многие указанные вещества рассматриваются как дезрегулирующие и патогенные. Однако истинная их роль остается неясной, более того, в отсутствие критического состояния укладывается в рамках физиологических регуляторных проявлений [5].

С целью расширения представления о функционировании тех или

of oxidative stress to an uncontrolled stage was noted. In addition, data on the dynamics of NOx and ACE levels indicate the development of endotheliopathy in patients with a fatal outcome, which, in particular, is manifested by a violation of vascular regulation. Analysis of the dynamics of markers of blood apoptosis indicates a violation of the processes of activation of the immune system, which in turn can be the cause of deaths in victims due to the development of purulent-septic complications on the 8th-14th days.

**Conclusion.** Indicators reflecting the severity of oxidative stress and apoptosis in victims who suffered severe concomitant injury in the early post-traumatic period can be used as additional diagnostic criteria for assessing the condition of patients for timely correction of intensive care tactics.

**Key words:** severe concomitant injury; oxidative stress; antioxidant activity; apoptosis; mortality

иных систем организма в критическом состоянии ведется постоянный поиск новых маркеров. В раннем посттравматическом периоде дефицит ферментативной и неферментативной антиоксидантных систем организма на фоне роста продукции активных радикалов (кислорода, азота, хлора и т.д.) приводит к развитию окислительного стресса [6], являющегося, наряду с гипоксией, триггером запуска апоптоза [7-9]. Дисбаланс оксидантно-антиоксидантной системы организма, нарушение функционирования иммунной системы, повреждение клеток различных органов под влиянием факторов эндогенной и экзогенной природы и другие процессы приводят к таким тяжелым последствиям, как острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, сепсис и летальный исход.

На интерес к изучению окислительного стресса и апоптоза у пострадавших с травмой указывает практически трехкратное увеличение публикаций в этой области за последнее десятилетие, по данным PubMed. В связи с этим представляется актуальным исследование маркеров окислительного стресса и апоптоза в раннем посттравматическом периоде у пациентов, перенесших тяжелую сочетанную травму.

**Цель работы** — исследование маркеров окислительного стресса и апоптоза в зависимости от исхода у пациентов, перенесших сочетанную травму тяжелой степени в раннем посттравматическом периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 66 пациентов (44 мужчины, 22 женщины, медиана возраста 39,5 (28,25; 46) года) с тяжелой сочетанной травмой, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период 2018-2021 гг. На основании исхода были сформированы две группы: с благоприятным исходом (49 пациентов) и летальным исходом (17 пациентов).

Для определения тяжести состояния использовались шкалы: ISS, APACHE-II, SOFA. Средний балл оценки тяжести повреждений по шкале ISS составил  $30,0 \pm 8,0$ , APACHE II –  $17,9 \pm 8,4$  и SOFA –  $4,1 \pm 2,8$ .

Критериями включения являлись: 1) возраст от 18 до 75 лет; 2) тяжесть повреждений по шкале ISS от 18 до 50 баллов. Критериями исключения являлись: 1) пострадавшие, переведенные из других стационаров через 24 и более часов после сочетанной травмы; 2) морбидное ожирение с индексом массы тела более  $35 \text{ кг/м}^2$ ; 3) почечная недостаточность в анамнезе; 4) отягощенный аллергологический анамнез; 5) онкологический процесс.

Анализ маркеров окислительного стресса и апоптоза проводили в трех временных периодах: на 1-3-и, 4-7-е и 8-14-е сутки после травмы.

Цельная кровь была получена с помощью вакуумной системы для забора крови; с целью дальнейшего анализа были использованы пробирки Vacutainer® SSTTM II Advance и Vacutainer® EDTA (BD, Великобритания). Плазму и сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови при  $1500 \text{ g}$  в течение 15 минут.

При определении выраженности оксидантного стресса у пациентов, перенесших тяжелую сочетанную травму, нами оценивался уровень малонового диальдегида (МДА), статус антиоксидантной системы организма, а также величина потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ).

Определение уровня малонового диальдегида в сыворотке пациентов проводили с использованием

тиобарбитуровой кислоты. Состояние антиоксидантной системы оценивали по показателю общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания), а также по величине суммарного количества электролитов (Q), затраченного на окисление всех низкомолекулярных антиоксидантов [10]. Измерение ПРЦ платинового электрода в плазме крови проводили на потенциостате IPC Compact (ООО «НТФ «Вольта», Россия). Нарушение эндогенной сосудистой регуляции оценивали по содержанию в сыворотке стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx). Концентрацию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) оценивали фотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU 2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора для определения АПФ (Audit Diagnostics, Ирландия).

Исследование апоптоза и подсчет погибших лейкоцитов крови выполнялись с помощью проточной цитометрии на приборе СУТОМІС FC500 (Beckman Coulter, США). На гематологическом анализаторе AcT diff2 (Beckman Coulter, США) производился расчет общего числа лейкоцитов в крови ( $10^9/\text{л}$ ). Количество лимфоцитов, готовых к вступлению в апоптоз, определялось по экспрессии Fas-рецептора, с использованием моноклональных антител CD95+ и было представлено в виде процентов по отношению к общей популяции лимфоцитов. При определении в венозной крови относительного количества лимфоцитов на разных стадиях апоптоза использовался набор eBioscience Hu AnnexinV-FITC Recomb Protein (Thermo Fisher Scientific, Invitrogen). На ранней стадии апоптоза целостность клеточной мембраны сохраняется, однако происходит перестройка ее фосфолипидных компонентов, и на поверхности клетки появляется фосфатидилсерин. Аннексин V

способен связываться с фосфатидилсерин в присутствии кальция. Одновременное окрашивание клеток витальным ДНК-специфичным красителем 7-амино-актиномицина D (7AAD) позволяло дифференцировать клетки на ранних стадиях апоптоза (Annexin V+/7AAD–, ранний апоптоз) от клеток, уже погибших в результате апоптоза (Annexin V+/7AAD+, поздний апоптоз). Количество лимфоцитов на разных стадиях апоптоза было представлено в виде процентов по отношению к общей популяции лимфоцитов. Оценивали число антигенпрезентирующих молекул с фенотипом CD14+HLA-DR+.

Референсные значения исследуемых показателей были рассчитаны на основании данных практически здоровых людей ( $n = 50$ ).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программы Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). Описательную статистику количественных признаков представили в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана, (Q25; Q75) – нижний (25 %) и верхний (75 %) квартили. Гипотезу о соответствии распределения количественных признаков нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Вследствие отклонения данной гипотезы по исследуемым параметрам группы сравнивали при помощи непараметрического критерия U-критерия Манна–Уитни. Внутригрупповое сравнение проводили с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений с учетом поправки Бонферрони статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,025$ .

Данное исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013 г.) и «Правил клинической практики в Российской Федерации» (от 19.06.2003 г. № 266). На проведение данного исследования получено согласие этического комитета

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение по механизму получения травмы и по анатомическим областям у пациентов представлено в таблице 1. В общей структуре механизмов травмы преобладающее место занимают падения с высоты (41,0 %), на втором месте дорожно-транспортные происшествия (38,0 %) (табл. 1). При этом наиболее часто в структуре распределения травмы по анатомическим областям (табл. 1) встречается сочетание повреждений головы и груди (70,0 %), травма конечностей была у 57,5 % пострадавших. Менее чем у 30 % пациентов наблюдали сочетание повреждений головы и живота (28,8 %), таза (22,4 %) и позвоночника (18,8 %). При этом следует отметить, что у 21 пострадавшего отмечалась травма 3 анатомических областей (33,4 %), а у 17 — травма 4 областей (25,75 %).

Основные причины и сроки летальных исходов у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой представлены в таблице 2. Наиболее частыми причинами летальных исходов у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой являлись шок и массивная кровопотеря на 1-3-и сутки (37,5 %) и гнойно-септические осложнения на 8-14-е сутки (37,5 %) от момента травмы

Таблица 1  
Распределение по механизму получения травмы и по анатомическим областям у пациентов  
Table 1  
Distribution according to the mechanism of injury and anatomical regions in patients

Механизм травмы Mechanism of injury	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Падение с высоты / Falling from height	41.0
Дорожно-транспортное происшествие Traffic accident	38.0
Производственная травма / Work injury	6.0
Иное / Other	15.0
Повреждения по анатомическим областям Injuries to anatomic regions	
Конечности / Limbs	57.5
Таз / Pelvis	22.4
Позвоночник / Spine	18.8
Голова + грудь / Head + chest	70.0
Голова + живот / Head + abdomen	28.8

(табл. 2). Кроме того, у 11,8 % больных летальные исходы были связаны с отеком и дислокацией головного мозга.

Результаты исследования динамики маркеров окислительного стресса и апоптоза представлены в таблицах 3 и 4.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные в целом совпадают с другими исследованиями основных причин летальных исходов у пациентов с тяжелой сочетанной травмой [11], среди которых можно выделить три основных: массивная кровопотеря и раз-

вившийся в результате этого шок, отек и дислокация головного мозга, а также развитие инфекционных осложнений. Массивная кровопотеря и шок являлись основной причиной летальности в первые сутки от момента получения травмы. Это же относилось и к отеку головного мозга с его последующей дислокацией. На более поздних этапах преобладающей причиной летальности являлись гнойно-септические осложнения. Следует отметить, что, несмотря на все противоэпидемические мероприятия и строгий инфекционный контроль, при проведении пациентам искусственной

Таблица 2  
Основные причины и сроки летальных исходов у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой  
Table 2  
The main causes and timing of deaths in patients with severe concomitant injury

Причины летального исхода Causes of death	Сроки развития летального исхода от момента травмы Timing of the development of a lethal outcome from moment of injury			Итого Total
	1-3-и сутки days 1-3	4-7-е сутки days 4-7	8-14-е сутки days 8-14	
Массивная кровопотеря и шок Massive blood loss and shock	n = 6	n = 0	n = 1	7
Отек и дислокация головного мозга Brain edema and dislocation	n = 1	n = 1	n = 0	2
Гнойно-септические осложнения Purulent-septic complications	n = 0	n = 1	n = 6	7
Прочие Other	n = 0	n = 0	n = 1	1

**Примечание:** n – количество пострадавших, абс.

**Note:** n – the number of victims, abs.

Таблица 3  
Динамика маркеров окислительного стресса у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой  
Table 3  
Dynamics of oxidative stress markers in patients with severe concomitant trauma

Показатель Index	Норма Reference	Благоприятный исход / Favorable outcome			Летальный исход / Lethal outcome		
		1-3-и сутки days 1-3	4-7-е сутки days 4-7	8-14-е сутки days 8-14	1-3-и сутки days 1-3	4-7-е сутки days 4-7	8-14-е сутки days 8-14
МДА, мкмоль/л MDA, μmol/l	2.27 (2.11; 2.47)	4.12 (3.46; 4.69)	4.90 (4.42; 5.65)	5.14 (4.67; 5.98)	3.61 (3.20; 4.85)	4.57 (4.02; 5.10)	4.44 (4.21; 7.69)
		$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 = 0.000001^*$	$p^1 = 0.000001^*$	$p^1 < 0.000000^*$
			$p^3 = 0.000164^*$	$p^4 = 0.015208^*$	$p^2 = 0.511781$	$p^2 = 0.480882$	$p^2 = 0.361358$
ОАА, ммоль/л OAA, mmol/l	1.61 (1.56; 1.68)	1.33 (1.20; 1.54)	1.20 (1.13; 1.34)	1.23 (1.09; 1.34)	1.47 (1.34; 1.78)	1.54 (1.35; 1.76)	1.27 (1.23; 1.45)
		$p^1 = 0.000022^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 = 0.000003^*$	$p^1 = 0.176269$	$p^1 = 0.266482$	$p^1 = 0.000914^*$
			$p^3 = 0.010944^*$	$p^4 = 0.622424$	$p^2 = 0.069498$	$p^2 = 0.007765^*$	$p^2 = 0.289624$
NOx, мкмоль/л NOx, μmol/l	18.61 (17.70; 23.62)	17.32 (13.68; 21.96)	15.33 (11.85; 20.85)	14.12 (11.15; 17.02)	26.50 (18.20; 36.85)	25.24 (20.71; 35.33)	15.19 (12.06; 50.50)
		$p^1 = 0.027314^*$	$p^1 = 0.002808^*$	$p^1 = 0.000037^*$	$p^1 = 0.126792$	$p^1 = 0.062111$	$p^1 = 0.427279$
			$p^3 = 0.241491$	$p^4 = 0.204399$	$p^2 = 0.019319^*$	$p^2 = 0.013516^*$	$p^2 = 0.188899$
АПФ, ммоль/л ACE, mol/l	45.00 (36.45; 55.15)	27.10 (20.97; 34.3)	30.10 (22.05; 36.81)	35.37 (26.20; 46.03)	26.65 (24.79; 32.63)	28.72 (23.55; 30.63)	41.09 (33.87; 47.75)
		$p^1 = 0.000001^*$	$p^1 = 0.000002^*$	$p^1 = 0.00279^*$	$p^1 = 0.00052^*$	$p^1 = 0.00011^*$	$p^1 = 0.297383$
			$p^3 = 0.842078$	$p^4 = 0.067347$	$p^2 = 0.64359$	$p^2 = 0.531857$	$p^2 = 0.149126$
ПРЦ, мВ OCP, mV	-39.26 (-18.97; -49.04)	14.18 (-6.68; 28.67)	30.89 (10.32; 43.05)	35.90 (17.51; 52.91)	15.63 (-5.60; 33.15)	34.22 (24.97; 43.92)	44.12 (33.20; 54.07)
		$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$
			$p^3 = 0.000030^*$	$p^4 = 0.007790^*$	$p^2 = 0.818553$	$p^2 = 0.317774$	$p^2 = 0.039869^*$
Q, мкКл Q, μC	21.76 (18.97; 24.92)	14.43 (10.07; 19.27)	11.48 (8.81; 13.04)	11.13 (9.68; 13.49)	18.76 (13.35; 24.91)	13.00 (9.61; 15.12)	10.25 (8.02; 15.81)
		$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 = 0.108071$	$p^1 < 0.000000^*$	$p^1 < 0.000000^*$
			$p^3 = 0.000066^*$	$p^4 = 0.155472$	$p^2 = 0.017968^*$	$p^2 = 0.146624$	$p^2 = 0.400793$
					$p^3 = 0.008147^*$	$p^4 = 0.637818$	

**Примечание:** уровень значимости различий (p): 1 – между контрольными значениями и значениями величин у пациентов (U критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ), 2 – между значениями величин у пациентов с благоприятным и летальным исходом (U критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ), 3 – между значениями на 1-3-и и 4-7-е сутки (критерий Вилкоксона,  $p < 0,025$  с учетом поправки на множественные сравнения), 4 – между значениями на 4-7-е и 8-14-е сутки (критерий Вилкоксона,  $p < 0,025$  с учетом поправки на множественные сравнения), \* – различия статистически достоверны.

**Note:** the level of significance of differences (p): 1 – between control values and values in patients (Mann-Whitney U test,  $p < 0.05$ ), 2 – between values in patients with favorable and fatal outcome (Mann-Whitney U test,  $p < 0.05$ ), 3 – between values on days 1-3 and 4-7 (Wilcoxon test,  $p < 0.025$ , adjusted for multiple comparisons), 4 – between values on days 4-7 and 8-14 (Wilcoxon test,  $p < 0.025$ , adjusted for multiple comparisons), \* – differences are statistically significant.

вентиляции легких более 3 суток не менее чем у 70 % пострадавших развивается вентилятор-ассоциированная пневмония [12].

В ответ на травматическое воздействие организм запускает ряд системных реакций, направленных на сохранение его жизнедеятельности. Зачастую посттравматический период сопровождается развитием гипоксии и шока, приводящего к нарушению микроциркуляции, снижению перфузии органов и тканей.

Вазоконстрикция, вызванная адреналином, поддерживает локальную гипоксию и ограничивает тканевую обмен при шоке. Недо-

статок кислорода является одним из факторов развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). В основе патогенеза данного состояния лежит преобладание анаэробного гликолиза, в результате которого в клетке происходит накопление лактата и ионов водорода, что, в свою очередь, является индуктором закрытия митохондриальной поры (mPTP). Данный процесс опосредует накопление ионов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  внутри митохондрии, что способствует усилению продукции свободных радикалов через фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа

(HIF-1α). Данный процесс в условиях нарушения поступления в митохондрии компонентов системы антиоксидантной защиты вызывает накопление активных радикалов, усиление процессов перекисного окисления липидов, повреждения функциональных структур в митохондриях [13]. При этом коагулопатия, воспаление, анаэробный метаболизм и окисление способствуют развитию эндотелиопатии [14]. В этом случае в эндотелии артериол развивается дисфункция релаксации, которая связана с локальной гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК) CD11/CD18+-клетками. В капиллярах

Таблица 4  
Динамика маркеров апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой  
Table 4  
Dynamics of markers of blood apoptosis in patients with severe concomitant trauma

Показатель Index	Норма Reference	Благоприятный исход / Favorable outcome			Летальный исход / Lethal outcome		
		1-3 сутки days 1-3	4-7 сутки days 4-7	8-14 сутки days 8-14	1-3 сутки days 1-3	4-7 сутки days 4-7	8-14 сутки days 8-14
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> кл/л Leukocytes, ×10 <sup>9</sup> cells/l	6.3 (5.1; 5.9)	6.8 (5.6; 13.3)	9.2 (6.7; 15.5)	9.4 (5.6; 13.9)	8.2 (7.0; 15.8)	17.2 (13.9; 18.5)	11.0 (9.3; 13.3)
		p <sup>1</sup> = 0.018534*	p <sup>1</sup> = 0.000055*	p <sup>1</sup> = 0.000023*	p <sup>1</sup> = 0.002642*	p <sup>1</sup> = 0.000501*	p <sup>1</sup> = 0.000013*
			p <sup>3</sup> = 0.247777	p <sup>4</sup> = 0.55312	p <sup>2</sup> = 0.334161	p <sup>2</sup> = 0.026457*	p <sup>2</sup> = 0.627569
Мертвые клетки (DC), % Dead cells (DC), %	0.75 (0.56; 1.14)	0.80 (0.70; 1.12)	1.10 (0.90; 1.32)	1.30 (1.08; 1.46)	1.05 (0.80; 1.27)	1.44 (1.15; 1.74)	1.44 (1.08; 1.65)
		p <sup>1</sup> = 0.343534	p <sup>1</sup> = 0.22704	p <sup>1</sup> = 0.024002*	p <sup>1</sup> = 0.049459*	p <sup>1</sup> = 0.014671*	p <sup>1</sup> = 0.003016*
			p <sup>3</sup> = 0.57482	p <sup>4</sup> = 0.186377	p <sup>2</sup> = 0.09527	p <sup>2</sup> = 0.035431*	p <sup>2</sup> = 0.203419
Мертвые клетки (DC), ×10 <sup>6</sup> кл/л Dead cells (DC), ×10 <sup>6</sup> cells/l	45.4 (28.5; 72.0)	68.0 (35.8; 123.0)	138.0 (83.6; 174.4)	101.8 (72.3; 183.0)	84.2 (61.3; 147.0)	203.5 (197.6; 222.4)	136.2 (115.2; 171.7)
		p <sup>1</sup> = 0.046038*	p <sup>1</sup> = 0.003554*	p <sup>1</sup> = 0.000039*	p <sup>1</sup> = 0.000993*	p <sup>1</sup> = 0.000583*	p <sup>1</sup> = 0.000043*
			p <sup>3</sup> = 0.235551	p <sup>4</sup> = 0.411531	p <sup>2</sup> = 0.147502	p <sup>2</sup> = 0.013918*	p <sup>2</sup> = 0.363082
Ранний апоптоз, % Early apoptosis, %	2.50 (1.60; 3.73)	5.83 (3.40; 7.34)	4.77 (2.78; 6.76)	5.70 (4.90; 6.70)	4.13 (2.85; 8.08)	1.99 (1.77; 3.58)	1.65 (1.37; 3.90)
		p <sup>1</sup> = 0.000092*	p <sup>1</sup> = 0.006677*	p <sup>1</sup> < 0.000000*	p <sup>1</sup> = 0.008265*	p <sup>1</sup> = 0.788808	p <sup>1</sup> = 0.529078
			p <sup>3</sup> = 0.076813	p <sup>4</sup> = 0.052957	p <sup>2</sup> = 0.72343	p <sup>2</sup> = 0.03551*	p <sup>2</sup> = 0.001631*
Поздний апоптоз, % Late apoptosis, %	0.05 (0.04; 0.12)	0.08 (0.03; 0.14)	0.10 (0.06; 0.12)	0.06 (0.03; 0.10)	0.08 (0.04; 0.10)	0.05 (0.02; 0.24)	0.03 (0.01; 0.07)
		p <sup>1</sup> = 0.887086	p <sup>1</sup> = 0.994745	p <sup>1</sup> = 0.699641	p <sup>1</sup> = 0.845586	p <sup>1</sup> = 0.901196	p <sup>1</sup> = 0.123035
			p <sup>3</sup> = 0.648657	p <sup>4</sup> = 0.569163	p <sup>2</sup> = 0.955291	p <sup>2</sup> = 0.8195	p <sup>2</sup> = 0.093868
CD95+, %	41.6 (39.05; 50.45)	51.13 (37.83; 59.40)	49.00 (45.80; 66.43)	65.63 (53.87; 71.03)	43.60 (28.15; 66.87)	33.70 (32.54; 34.42)	30.68 (27.39; 39.07)
		p <sup>1</sup> = 0.896026	p <sup>1</sup> = 0.02048*	p <sup>1</sup> = 0.056934	p <sup>1</sup> = 0.891086	p <sup>1</sup> = 0.006323*	p <sup>1</sup> = 0.001288*
			p <sup>3</sup> = 0.120446	p <sup>4</sup> = 0.340883	p <sup>2</sup> = 0.735581	p <sup>2</sup> = 0.001165*	p <sup>2</sup> = 0.00189*
CD14+HLA-DR+, %	84.7 (73.15; 87.45)	53.50 (44.59; 65.45)	40.40 (36.67; 57.20)	83.44 (59.18; 90.35)	35.57 (23.13; 43.20)	22.91 (15.81; 32.39)	28.32 (19.29; 45.54)
		p <sup>1</sup> < 0.000000*	p <sup>1</sup> < 0.000000*	p <sup>1</sup> = 0.107695	p <sup>1</sup> = 0.000105*	p <sup>1</sup> = 0.000324*	p <sup>1</sup> = 0.000015*
			p <sup>3</sup> = 0.289959	p <sup>4</sup> = 0.052024	p <sup>2</sup> = 0.015377*	p <sup>2</sup> = 0.00614*	p <sup>2</sup> = 0.002362*
					p <sup>3</sup> = 0.463072	p <sup>4</sup> = 0.345448	

Примечание: уровень значимости различий (p): 1 – между контрольными значениями и значениями величин у пациентов (U критерий Манна–Уитни, p < 0,05), 2 – между значениями величин у пациентов с благоприятным и летальным исходом (U критерий Манна–Уитни, p < 0,05), 3 – между значениями на 1-3-и и 4-7-е сутки (критерий Вилкоксона, p < 0,025 с учетом поправки на множественные сравнения), 4 – между значениями на 4-7-е и 8-14-е сутки (критерий Вилкоксона, p < 0,025 с учетом поправки на множественные сравнения), \* – различия статистически достоверны.

Note: the level of significance of differences (p): 1 – between control values and values in patients (Mann-Whitney U test, p < 0.05), 2 – between values in patients with favorable and fatal outcome (Mann-Whitney U test, p < 0.05), 3 – between values on days 1-3 and 4-7 (Wilcoxon test, p < 0.025, adjusted for multiple comparisons), 4 – between values on days 4-7 and 8-14 (Wilcoxon test, p < 0.025, adjusted for multiple comparisons), \* – differences are statistically significant.

наблюдается адгезия активированных лейкоцитов к поврежденным эндотелиальным клеткам.

Эндотелий посткапиллярных венул играет ключевую роль в возникновении вторичных осложнений при тяжелой сочетанной травме. Во-первых, АФК вызывают активацию комплемента (C5) и продукцию ряда факторов, например лейкотриена В4, который спо-

собен индуцировать адгезию и активацию лейкоцитов на эндотелии. АФК также индуцируют высвобождение телец Вейбеля-Палада, которые представляют собой большие эндотелиальные везикулы, содержащие фактор фон Виллебранда (vWF) и Р-селектин. Эти соединения обеспечивают адгезию и пролиферацию CD11/CD18+ активированных клеток, таких как ней-

трофилы и тромбоциты. Воспалительный ответ усиливается тучными клетками и макрофагами, которые высвобождают медиаторы воспаления, такие как TNF-α, оксид азота (NO), гистамин. Кроме того, ишемия и воспаление часто приводят к нарушению эндотелиальных плотных контактов, спаек и компонентов гликокаликса. Активированные нейтрофилы вызывают раз-

рушение гликокаликса во время травмы, поскольку они высвобождают протеолитические ферменты, такие как эластаза нейтрофилов, что способствует синтезу локальной индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и АФК. Все это способствует нарушению целостности соединения эндотелиальных клеток и проницаемости эндотелиального барьера, что приводит к изменению вазотонической и гемостатической функции эндотелия [15].

Однако большую опасность представляет стадия реперфузии, возникающая в условиях проведения интенсивной терапии. При переходе с анаэробного гликолиза обратно на окислительное фосфорилирование запускается синтез аденозинтрифосфата (АТФ) митохондриями, но при этом в результате повреждения митохондриальных структур происходит еще большая продукция активных радикалов. Данный процесс вызывает необратимые повреждения, включая такие важные структуры, как митохондриальная ДНК (мтДНК), с одновременным замедлением синтеза АТФ. Восстановление внутриклеточного рН до физиологического уровня активизирует открытие митохондриальной поры, приводя к перенасыщению митохондрии  $Ca^{2+}$  и активации калпаина. С другой стороны, происходит высвобождение активных радикалов, а также других соединений, включая цитохром С (cyt C), которые и вызывают активацию каспаз [13].

Именно данный каскад — активация лейкоцитов и нейтрофилов, а также экспрессия цитокинов и молекул адгезии — приводит к клеточной гибели вследствие апоптоза. Кроме того, высока вероятность развития тромбозов с дальнейшим поражением микроциркуляторного русла в результате активации системы комплемента и коагуляционного каскада.

В понимании фундаментальных молекулярных механизмов многих физиологических и патофизиологических процессов достаточно важная роль отводится основному фактору вазодилатации — NO, который может оказывать разнонаправленное действие при определенных

состояниях. В эссенциальной гипертензии он оказывает нормализующий эффект на гемодинамику, однако при геморрагическом или травматическом шоке — наоборот, дестабилизируя ее, снижая уровень артериального давления за счет гиперактивации индуцибельной синтазы оксида азота. Поскольку NO является активной формой кислорода, легко взаимодействующей с супероксидным анион-радикалом ( $O_2^-$ ) с образованием пероксинитрита ( $ONOO^-$ ) в условиях угнетения активности супероксиддисмутазы, то изучение генерации NO при окислительном стрессе, характерном для сочетанной травмы, представляется весьма важным [5].

Описанные механизмы развития окислительного стресса и апоптоза в целом соответствуют полученным нами данным. В первые сутки на фоне последствий ишемически-реперфузионного синдрома отмечается смещение практически всех анализируемых показателей от их нормальных значений. Среди маркеров окислительного стресса особенно заметная разница с контрольными значениями наблюдается для МДА, АПФ, ПРЦ ( $p < 0,0001$ ) (табл. 3). Отдельного внимания в данный период заслуживает состояние системы антиоксидантной защиты организма. В отличие от пациентов с благоприятными исходами, когда в первые сутки отмечали вполне закономерное заметное снижение активности антиоксидантной системы [16], у пациентов с летальными исходами снижение активности данной системы не было таким выраженным. Данное обстоятельство может быть связано как с усилением продуцирования антиоксидантов в ответ на повышающийся окислительный стресс [17], так и с торможением свободно-радикальных процессов на фоне гипоксии [18] в первые сутки с момента получения травмы.

Такая картина изменения показателей сохраняется примерно до 7-х суток и может характеризовать стадию острого окислительного стресса [19]. Совокупность процессов, протекающих в данный период, определяет дальнейшую динамику состояния пациента, поскольку в дальнейшем наблюдаются зна-

чительные отличия. У пациентов с благоприятным исходом после 7-х суток отмечают более резкое снижение интенсивности изменения показателей окислительного стресса (ОАА, ПРЦ, Q), что может свидетельствовать о достижении так называемого «квази-стационарного» уровня активных радикалов [19], характеризующего состояние хронического окислительного стресса. В то же время у пациентов с летальным исходом в данный период наблюдается дальнейшее снижение активности антиоксидантной системы на фоне роста окислительных процессов, т. е. переход окислительного стресса в неконтролируемую стадию.

Уровень стабильных метаболитов оксида азота статистически значительно снижен относительно нормальных значений вплоть до 14-х суток наблюдения в группе с благоприятным исходом (табл. 3). В группе с летальным исходом показатель NOx статистически значимо не отличается от значений нормы во все сроки исследования и статистически значимо был выше на 7-е сутки по сравнению с группой с благоприятным исходом ( $p = 0,014$ ) (табл. 3). Однако необходимо отметить, что в группе с летальным исходом особенно на 14-е сутки у ряда пациентов отмечали весьма высокий уровень NOx. Увеличение уровня NOx, по-видимому, обусловлено септическим статусом, так как в группе с летальным исходом уровень лейкоцитов в эти сроки также статистически значимо отличался от группы с благоприятным исходом. Известно, что уровень NO повышается при сепсисе и септическом шоке, поскольку при инфекции активируется iNOS, которая и генерирует гиперпродукцию NO. Взаимодействие NO и АПФ осуществляет разнонаправленное регулирование уровня артериального давления как при физиологических, так и при патофизиологических условиях. АПФ обладает вазопрессорным эффектом, превращая ангиотензин I в ангиотензин II, мощнейший вазопрессор, эффект которого в 50 раз выше эффекта адреналина. Уровень АПФ статистически значимо снижается в группе с благоприятным исходом

относительно нормы во все сроки наблюдения ( $p < 0,005$ ) (табл. 3), что свидетельствует о сопряженности в сосудистой регуляции эндотелием. В то время как в группе с летальным исходом такая сбалансированность не наблюдалась, уровень АПФ статистически значимо был ниже нормы на фоне нормальных значений NOx, а к 14-м суткам не отличался от нормы на фоне снижения NOx (табл. 3).

Содержание лейкоцитов в венозной крови пострадавших увеличивалось уже с первых суток после травмы и достигало максимальных значений к 4-7-м суткам как у выживших, так и у умерших (табл. 4). При этом на 4-7-е сутки количество лейкоцитов в крови умерших пациентов было в 1,72 раза выше, чем у пострадавших с благоприятным исходом тяжелой сочетанной травмы. Также отмечали увеличение концентрации погибших лейкоцитов крови, наиболее выраженное у пациентов с неблагоприятным исходом травмы. Лейкоцитоз и увеличение погибших лейкоцитов в венозной крови обусловлены развитием эндотоксемии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, обусловленной гипоксией, массивом поврежденных тканей и присоединившейся инфекцией. Инфекционные осложнения у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой зачастую развиваются на фоне дисфункции иммунной системы. Так, уже с первых суток после тяжелой сочетанной травмы у пациентов отмечено снижение популяции моноцитов с фенотипом CD14+HLA-DR+, осуществляющих презентацию антигена Т-лимфоцитам. Минимальное содержание в крови CD14+HLA-DR+ моноцитов отмечено на 4-7-е сутки после

травмы, при этом у умерших пациентов концентрация антигенпрезентирующих моноцитов в крови была достоверно ниже, чем в группе выживших на всех сроках наблюдения (табл. 4).

Концентрация лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Fas-рецептор (CD95+), в крови пострадавших на 1-3-и сутки после травмы значимо не отличалась в сравниваемых группах и регистрировалась в пределах верхних границ физиологической нормы. На 4-7-е сутки у умерших пациентов отмечали значимое снижение CD95 позитивных лимфоцитов в венозной крови. Известно, что Fas опосредует также передачу неапоптотических сигналов в лимфоцитах, в том числе способствуя их дифференцировке при развитии иммунного ответа [20]. Таким образом, низкое содержание CD95+ лимфоцитов в периферической крови пациентов с неблагоприятным исходом тяжелой сочетанной травмы обуславливает также нарушение процессов активации иммунной системы. Низкая концентрация CD95+ лимфоцитов у умерших пациентов сопровождалась также значимым снижением апоптотических лимфоцитов в крови, регистрируемым у умерших пациентов на 4-7-е и 8-14-е сутки после травмы. Отметим, что у пострадавших с благоприятным исходом травмы концентрация апоптотических лимфоцитов была несколько выше нормы на протяжении всего периода наблюдения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о раз-

личии в динамике изменения маркеров окислительного стресса и апоптоза. Это выражается в более резком снижении интенсивности изменения показателей окислительного стресса (ОАА, ПРЦ, Q) у пациентов с благоприятным исходом к 7-м суткам после травмы, что может свидетельствовать о достижении так называемого «квази-стационарного» уровня активных радикалов, характеризующего состояние хронического окислительного стресса. В то же время у пациентов с летальным исходом наблюдается постоянное снижение активности антиоксидантной системы на фоне роста окислительных процессов в течение всего периода наблюдения, т. е. переход окислительного стресса в неконтролируемую стадию. Кроме того, данные по динамике уровня NOx и АПФ свидетельствуют о развитии у пациентов с летальным исходом эндотелиопатии, которая, в частности, проявляется нарушением сосудистой регуляции. Анализ динамики маркеров апоптоза (количество лейкоцитов в венозной крови, CD95+ лимфоцитов, CD14+HLA-DR+ моноцитов) крови выявил существенное нарушение процессов активации иммунной системы, что приводит к развитию инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Agadzhanyan VV, Kravtsov SA. Polytrauma, the ways of development. *Polytrauma*. 2015; (2): 6-13. Russian (Агаджанян В.В., Кравцов С.А. Политравма, пути развития (терминология) // Политравма. 2015. № 2. С. 6-13.)
2. Khubutia MS, Shabanov AK., Bulava GV, Dorfman AG, Zainudinov ZM, Skulachev MV, et al. Oxidative distress in patients with polytrauma. *General Reanimatology*. 2014; 10(2): 23-30. Russian (Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Булава Г.В., Дорфман А.Г., Зайнудинов З.М., Скулачев М.В. и др. Окислительный дистресс у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Общая реаниматология. 2014. Т. 10, № 2. С. 23-30.) doi: 10.15360/1813-9779-2014-2-23-30
3. Gumanenko EK, Zavrzhnov AA, Suprun AYU, Khromov AA. Severe combined trauma and polytrauma: definition, classification, clinical characteristics, treatment outcomes. *Polytrauma*. 2021; (4): 6-17. Russian (Гуманенко Е.К., Завражнов А.А., Супрун А.Ю., Хромов А.А. Тяжелая сочетанная травма и политравма: определение, классификация, клиническая характеристика, исходы лечения // Политравма. 2021. № 4. С. 6-17.) doi: 10.24412/1819-1495-2021-4-6-17
4. van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM, Groenwold RHN, Leenen LPH, van Wessel KJP. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU – a systematic review. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020; 15: Article 55. doi: 10.1186/s13017-020-00330-3



5. Lugin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biological Chemistry*. 2014; 395(2): 203-230. doi: 10.1515/hsz-2013-0241
6. Servia L, Serrano JCE, Pamplona R, Badia M, Montserrat N, Portero-Otin M, et al. Location-dependent effects of trauma on oxidative stress in humans. *PLoS ONE*. 2018; 13(10): Article e0205519. doi: 10.1371/journal.pone.0205519
7. Gusev EYu, Zotova NV. Pathogenesis and prediction of critical complications of polytrauma from the position of common pathological processes. *Polytrauma*. 2021; (1): 97-116. Russian (Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Патогенез и прогноз критических осложнений политравмы с позиции общепатологических процессов // Политравма. 2021. № 1. С. 97-116.) doi: 10.24411/1819-1495-2021-10013
8. Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma. *Nature immunology*. 2018; 19(4): 327-341. doi: 10.1038/s41590-018-0064-8
9. Mortaz E, Zadian SS, Shahir M, Folkerts G, Garssen J, Mumby S, et al. Does neutrophil phenotype predict the survival of trauma patients? *Frontiers in Immunology*. 2019; 10: Article 2122. doi: 10.3389/fimmu.2019.02122
10. Goroncharovskaya IV, Evseev AK, Shabanov AK, Denisenko O, Kuzovlev AN, KlychnikovaEV, et al. Electrochemical methods for assessment of polytrauma outcomes. *Electroanalysis*. 2021; 31(2): 550-557. doi: 10.1002/elan.202060356
11. Shabanov AK, Kartavenko VI, Petrikov SS, Marutyany ZG, Rozumny PA, Chernenkaya TV, et al. Severe multisystem craniocerebral injury: features of the clinical course and outcomes. *Russian Sklifosovskiy Journal «Emergency Medical Care»*. 2017; 6(4): 324-330. Russian (Шабанов А.К., Картавенко В.И., Петриков С.С., Марутян З.Г., Розумный П.А., Черненко Т.В. и др. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017. Т. 6, № 4. С. 324-330. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-4-324-330
12. Korobushkin GV, Shigeev SV, Zhukov AI. Analysis of causes of death in a sample of patients with polytrauma in Moscow. *Polytrauma*. 2020; (2): 47-53. Russian (Коробушкин Г.В., Шигеев С.В., Жуков А.И. Анализ причин смерти в выборке пациентов с политравмой в Москве // Политравма. 2020. № 2. С. 47-53.) doi: 10.24411/1819-1495-2020-10019
13. Levina OA, Evseev AK, Khubutiya MS, Babkina AV, Shabanov AK. Hyperbaric oxygenation in transplantology. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020; 12(1): 28-41. Russian (Левина О.А., Евсеев А.К., Хубутия М.Ш., Бабкина А.В., Шабанов А.К. Гипербарическая оксигенация в трансплантологии // Трансплантология. 2020. Т. 12, № 1. С. 28-41.) doi: 10.23873/2074-0506-2020-12-1-28-41
14. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2017; 82(6): S41-S49. doi: 10.1097/TA.0000000000001436
15. Alves NG, Motawe ZY, Yuan SY, Breslin JW. Endothelial protrusions in junctional integrity and barrier function. *Current Topic in Membranes*. 2018; 82: 93-140. doi: 10.1016/bs.ctm.2018.08.006
16. Sändesc D. Oxidative stress in the critically ill polytrauma patient. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 1: 81-82. doi: 10.1515/jccm-2015-0013
17. Lorente L, Martin MM, Almeida T, Abreu-Gonzalez P, Ferreres J, Sole-Violan J, et al. Association between serum total antioxidant capacity and mortality in severe septic patients. *Journal of Critical Care*. 2015; 30(1): 217. e7-217.e12. doi: 10.1016/j.jccr.2014.09.012
18. Bell EL, Klimova TA, Eisenbart J, Schumacker PT, Chandel NS. Mitochondrial Reactive oxygen species trigger hypoxia-inducible factor-dependent extension of the replicative life span during hypoxia. *Molecular and Cellular Biology*. 2007; 27(16): 5737-5745. doi: 10.1128/MCB.02265-06
19. Lushchak VI, Storey KB. Oxidative stress concept updated: definitions, classifications and regulatory pathways implicated. *EXCLI Journal*. 2021; 20: 956-967. doi: 10.17179/excli2021-3596
20. Klebanoff CA, Scott CD, Leonardi AJ, Yamamoto TN, Cruz AC, Ouyang C et al. Memory T cell-driven differentiation of naive cells impairs adoptive immunotherapy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2016; 126(1): 318-334. doi: 10.1172/JCI81217

#### Сведения об авторах:

**Шабанов А.К.**, д.м.н., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; главный научный сотрудник Лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, ФГБНУ «ФНКЦ РР», г. Москва, Россия.

**Евсеев А.К.**, д.х.н., ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

**Горончаровская И.В.**, к.х.н., старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

**Бадыгов С.А.**, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для экстренных больных, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

**Черпаков Р.А.**, младший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; научный сотрудник Лаборатории органопroteкции при критических состояниях, ФГБНУ «ФНКЦ РР», г. Москва, Россия.

#### Information about authors:

**Shabanov A.K.**, MD, PhD, deputy chief physician of department of anesthesiology and intensive care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; chief researcher of laboratory of clinical pathophysiology of critical states, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

**Evseev A.K.**, PhD in chemistry, chief researcher of department of anesthesiology and intensive care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Goroncharovskaya I.V.**, candidate of chemistry sciences, senior researcher of department of anesthesiology and intensive care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Badygov S.A.**, chief of intensive care unit for emergency patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Cherpakov R.A.**, junior researcher of intensive care unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; researcher, laboratory of organ protection in critical conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

**Кулабухов В.В.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

**Клычникова Е.В.**, к.м.н., заведующая научным отделением Клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

**Боровкова Н.В.**, д.м.н., заведующая Отделением биотехнологий и трансфузиологии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

**Гребенчиков О.А.**, д.м.н., заведующий Лабораторией органопротекции при критических состояниях, ФГБНУ «ФНКЦ РР», г. Москва, Россия.

**Петриков С.С.**, член-корр. РАН, д.м.н., директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, Россия.

**Адрес для переписки:**

Шабанов Аслан Курбанович, Б. Сухаревская площадь, д. 3, стр. 1, г. Москва, Россия, 129090

Тел: +7 (967) 034-44-22

E-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru

**Статья поступила в редакцию:** 25.10.2022

**Рецензирование пройдено:** 03.11.2022

**Подписано в печать:** 01.12.2022

**Kulabukhov V.V.**, candidate of medical sciences, leading researcher of department of emergency surgery, endoscopy and intensive care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Klychnikova E.V.**, candidate of medical sciences, head of scientific department of clinical and biochemical laboratory of emergency research methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Borokova N.V.**, MD, PhD, head of department of biotechnologies and transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Grebentchikov O.A.**, MD, PhD, chief of laboratory of organ protection in critical conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

**Petrikov S.S.**, MD, PhD, corresponding member of RAS, director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

**Address for correspondence:**

Shabanov Aslan Kurbanovich, B. Sukharevskaya sq., 3, bld. 1, Moscow, Russia, 129090

Tel: +79670344422

e-mail: ShabanovAK@sklif.mos.ru

**Received:** 25.10.2022

**Review completed:** 03.11.2022

**Passed for printing:** 01.12.2022