

**Влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (Даларгин) на окислительный стресс у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: проспективное клиническое исследование**

V.V. Antonova<sup>1</sup>, A.K. Evseev<sup>2</sup>, I.V. Goroncharovskaya<sup>1,2</sup>, A.Yu. Ryzhkov<sup>1</sup>, O.A. Grebenchikov<sup>1,\*</sup>, A.K. Shabanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР), Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

**Реферат**

**АКТУАЛЬНОСТЬ:** Тяжелая сочетанная травма (ТСТ) остается ведущей причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения. При воздействии повреждающего фактора запускается целый каскад патологических процессов, приводящих к развитию полиорганной недостаточности. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Изучить влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (Даларгина) на динамику маркеров окислительного стресса у пациентов с ТСТ и развитие органной дисфункции. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В исследование включено 104 пациента с ТСТ. В группе Даларгина 38 пациентов, в группе контроля 66 пациентов. Пациенты из основной группы получали Даларгин в виде постоянной инфузии через шприцевой дозатор в дозе 10 мкг/кг/ч в первые 12 ч от момента поступления в стационар и 5 мкг/кг/ч до 72 ч от момента поступления. Пациенты группы контроля получали стандартное лечение. Показатели окислительного стресса оценивались на момент поступления (0-е сутки), далее 1, 3, 5, 7, 10 и 14-е сутки от начала терапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В основной группе отмечалось значимое снижение маркеров окислительного стресса, таких как малоновый диальдегид, с 1-х суток лечения ( $p < 0,05$ ), нормализация стабильных метаболитов оксида азота на 10-е сутки, а также снижение уровня ангиотензинпревращающего фермента на 1-е сутки. Значения общей антиоксидантной активности, измеренной спектрофотометрическим и электрохимическим метода-

**The effect of a tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (Dalargin) on oxidative stress in patients with severe combined trauma: a prospective clinical study**

V.V. Antonova<sup>1</sup>, A.K. Evseev<sup>2</sup>, I.V. Goroncharovskaya<sup>1,2</sup>, A. Yu. Ryzhkov<sup>1</sup>, O.A. Grebenchikov<sup>1,\*</sup>, A.K. Shabanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.V. Sklifosovsky Research institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

**Abstract**

**INTRODUCTION:** Severe combined trauma remains the leading cause of mortality and disability of the workable population. Under damaging factor influence, a whole cascade of pathological processes is triggered, leading to development of multiple organ failure. **OBJECTIVE:** Exploration of the effects synthetic analogue of tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (Dalargin) on the dynamics of oxidative stress markers in patients with severe polytrauma and the development of organ dysfunction. **MATERIALS AND METHODS:** 104 patients with severe combined trauma were included in study. There were 38 patients in the Dalargin group and 66 patients in the control group. Patients from main group received Dalargin in the form of a constant infusion through a syringe dispenser at the dose of 10 mcg/kg/hour at first 12 hours of hospitalization and 5 mcg/kg/hour up to 72 hours from the moment of admission. The control group received standard treatment. Indicators of oxidative stress were evaluated at the time of admission (0 days), 1, 3, 5, 7, 10 and 14 days from the therapy onset. **RESULTS:** In the main group, there was a significant decrease in oxidative stress markers such as malondialdehyde from the first day of treatment ( $p < 0.05$ ), normalization of stable nitric oxide metabolites at day 10, and a decrease in total antioxidant activity below normal throughout the observation period. Mortality was comparable in both groups ( $p > 0.05$ ), but the length of hospital stay was lower in surviving patients in the Dalargin group

ми, сохранялись ниже нормы на всем промежутке наблюдения. Летальность в обеих группах была сопоставима ( $p > 0,05$ ), однако длительность госпитализации среди выживших пациентов была меньше в группе Даларгина ( $p < 0,05$ ). Развитие органной дисфункции (острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек) встречались меньше в группе Даларгина ( $p < 0,05$ ), но инфекционные осложнения (пневмония, менингит, нагноение ран) были сопоставимы. **ВЫВОДЫ:** Даларгин приводит к снижению маркеров окислительного стресса и нормализации показателей эндотелиальной функции, что способствует снижению частоты развития органной дисфункции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** окислительный стресс, тяжелая сочетанная травма, Даларгин

\* *Для корреспонденции:* Гребенчиков Олег Александрович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории органопroteкции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), Москва, Россия; e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

☑ *Для цитирования:* Антонова В.В., Евсеев А.К., Горончаровская И.В., Рыжков А.Ю., Гребенчиков О.А., Шабанов А.К. Влияние тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (Даларгин) на окислительный стресс у пациентов с тяжелой сочетанной травмой: проспективное клиническое исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;4:185–196. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-185-196>

📧 *Поступила:* 04.03.2023

📧 *Принята к печати:* 04.09.2023

📧 *Дата онлайн-публикации:* 31.10.2023

( $p < 0.05$ ). The development of organ dysfunction (acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury) was less frequent in the Dalargin group ( $p < 0.05$ ), but infectious complications (pneumonia, meningitis, wound suppuration) were comparable. **CONCLUSIONS:** Dalargin leads to a decrease of oxidative stress markers and normalization of endothelial function indicators, which contributes to a decrease of organ dysfunction frequency.

**KEYWORDS:** oxidative stress, severe polytrauma, Dalargin

\* *For correspondence:* Oleg A. Grebenchikov — Dr. Med. Sci., Chief Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia; e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

☑ *For citation:* Antonova V.V., Evseev A.K., Goroncharovskaya I.V., Ryzhkov A. Yu., Grebenchikov O.A., Shabanov A.K. The effect of a tyrosyl-D-alanyl-glycyl-phenylalanyl-leucyl-arginine diacetate (Dalargin) on oxidative stress in patients with severe combined trauma: a prospective clinical study. Annals of Critical Care. 2023;4:185–196. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-185-196>

📧 *Received:* 04.03.2023

📧 *Accepted:* 04.09.2023

📧 *Published online:* 31.10.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-185-196

## Введение

В условиях роста урбанизации травма является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения, нанося тем самым колоссальный социальный и экономический ущерб [1–3]. Травма занимает третье место в структуре смертности, как в нашей стране, так и за рубежом, уступая сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. При этом как причина летального исхода у лиц молодого и среднего возраста сочетанная травма занимает лидирующую позицию [4–6]. Летальность при тяжелой сочетанной травме (ТСТ), по разным данным, составляет от 15

до 59% [7, 8], а ежедневное количество летальных исходов среди пострадавших составляет порядка 16 тыс. человек. Согласно имеющимся данным, среднее количество летальных исходов в результате получения сочетанной травмы ежегодно достигает 5,8 млн человек [9, 10].

В большинстве случаев развитие осложнений в раннем посттравматическом периоде у пострадавших с ТСТ связано с запуском каскада патологических процессов в организме на фоне острой кровопотери с последующей централизацией кровообращения. Возникающая при этом гипоксия приводит к нарушению окислительно-восстановительного гомеостаза, являющегося одной из ключевых адаптогенных систем

организма. Причем, несмотря на большое число работ, посвященных изучению как окислительного стресса, так и различных маркеров, характеризующих его выраженность [10–12], в настоящее время в рутинной практике данные исследования широкого распространения не получили. В то же время предупреждение развития острого окислительного стресса на ранней стадии могло бы привести к увеличению шансов на благоприятный исход лечения пациента.

В связи с тем, что в результате воздействия факторов, приведших к ТСТ, возникает нарушение функционирования различных органов и систем организма [13, 14], весьма актуальным является раннее начало органопротективной терапии. На основании более ранних клинико-экспериментальных исследований выраженный органопротективный эффект показали как инфузионные (пропофол, дексмететомидин), так и ингаляционные (ксенон, севофлуран) препараты [15–17].

Одним из перспективных препаратов в данном контексте является тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (Даларгин) — вещество пептидной природы, синтетический гексапептид, эндогенный антагонист опиоидных рецепторов, который был синтезирован в 1983 г. в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР (проф. М.И. Титов) и в дальнейшем разрешен к клиническому применению для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также для лечения острого и хронического панкреатита. Повышенный интерес к Даларгину начал проявляться после обнаружения у него эффекта органопротекции при нарушении функционирования различных органов и систем [18–23].

Однако определенная нестабильность органопротекторного эффекта данного препарата, а также невозможность полноценного понимания его механизма действия препятствовали определению его роли в каскадах патологических реакций организма при критических состояниях. Многие из возникающих в ходе исследования препарата вопросов оставались без ответа, вплоть до открытия J.E. Schultz et al. (1998) опиатного прекодиционирования [24]. Далее было показано, что данный эффект опосредуется через внеклеточную сигнальную регулируемую киназу и киназу гликогенсинтазы  $3\beta$  (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 $\beta$ ) [25, 26]. Полученные знания об опиатах позволили предположить, что органопротекторный эффект Даларгина реализуется за счет воздействия на  $\mu$ - и  $\delta$ -опиоидные рецепторы [27]. Это, в свою очередь, смогло способствовать предотвращению таких патологических процессов, как развитие клеточного апоптоза и эндотелиальной дисфункции, а также, влияя на окислительно-антиокислительную систему, усиливать адаптивные механизмы организма. Совокупность данных явлений в конечном счете приводила к снижению интенсивности развития полиорганной недостаточности [27].

## Цель исследования

Целью настоящего исследования является определение влияния тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетата (Даларгина) на динамику маркеров окислительного стресса у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и развитие органной дисфункции.

## Материалы и методы

Дизайн исследования — одноцентровое проспективное исследование; проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013) и «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (от 19.06.2003 № 266). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» 23 декабря 2021 г., протокол № 5/21/7.

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет с ТСТ с оценкой тяжести по шкале Injury Severity Scale (ISS) 18–40 баллов, не имевшие инфекционных заболеваний за последний месяц и давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- инфекционные заболевания за последний месяц;
- инфаркт или инсульт в предшествующие 6 мес.;
- перевод из других стационаров через 24 ч и более после сочетанной травмы;
- комбинированная травма;
- массивные размозжения мягких тканей;
- морбидное ожирение (индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>);
- потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, оцененная по шкале Vasoactive-Inotropic Score [28] более 10 баллов;
- почечная недостаточность в анамнезе;
- уровень угнетения сознания по шкале комы Глазго менее 10 баллов;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- лекарственная непереносимость;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- вирус иммунодефицита человека/синдром приобретенного иммунодефицита;
- психические, физические и прочие причины, не позволяющие адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования.

Пациентам проводилась этиологическая, патогенетическая и симптоматическая интенсивная терапия

согласно клиническим рекомендациям и локальным протоколам лечения пациентов с ТСТ. Исследуемый препарат вводился в виде продленной внутривенной инфузии с помощью автоматического шприцевого дозатора.

Начало инфузии через 1 ч после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в дозе 10 мкг/кг/ч на протяжении 12 ч, далее 5 мкг/кг/ч на протяжении 60 ч.

Контрольные точки анализа крови для определения уровня маркеров окислительного стресса были определены на 0-е сутки (до начала введения исследуемого препарата), а также на 1, 3, 5, 7, 10 и 14-е сутки. Цельная кровь была получена из центральной вены с помощью вакуумной системы для забора крови с использованием пробирок Vacutainer® SST™ II Advance. Сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови при 1500 г в течение 15 мин. Для определения выраженности окислительного стресса у пациентов, перенесших ТСТ, нами оценивался уровень малонового диальдегида (МДА), статус антиоксидантной системы организма, а также величина потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ) — отношение суммы оксидантов к сумме антиоксидантов [29]. Нарушение эндогенной сосудистой регуляции оценивали по содержанию в сыворотке стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx) [30] и концентрации ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Определение уровня МДА в сыворотке пациентов проводили с применением тиобарбитуровой кислоты [31]. 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 электрохимическим методом по величине суммарного количества электричества (Q), затраченного на окисление всех низкомолекулярных антиоксидантов [31]. Измерение ПРЦ платинового электрода в плазме крови проводили на потенциостате IPC Compact (ООО «НТФ «Вольта», Россия). Суммарное содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Концентрацию АПФ оценивали фотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU 2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора для определения АПФ (Audit Diagnostics, Ирландия).

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) и GraphPad Prizm. Нормальность распределения признака в выборках оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. Данные представлены в виде

медианы с межквартильным интервалом (Q1–Q3), статистические различия между данными, соответствующие нормальному распределению, — *t*-критерием Стьюдента для анализа не более 2 групп. Статистические различия в данных, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, анализировали с использованием *U*-критерия Манна—Уитни с применением поправки Бонферрони для сопоставления 3 групп и более или *U*-критерия Манна—Уитни для анализа не более 2 групп. Для сравнения двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения, использовали точный критерий Фишера. Критерием статистической значимости был уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

В исследование было включено 104 пациента, которых разделили на две группы: основную, получавшую Даларгин ( $n = 38$ ), и группу контроля ( $n = 66$ ); распределение по полу: 27 мужчин и 11 женщин в основной группе, 44 мужчины и 22 женщины в контрольной; медиана возраста — 35 (28,5–45) лет и 39,5 (28–46) года ( $p = 0,5828$ ) соответственно. Все пациенты — с ТСТ, проходившие лечение в ОРИТ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период 2018–2022 гг. Для определения тяжести состояния использовались шкалы: ISS, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), The Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA). Средний балл оценки тяжести повреждений по шкале ISS составил 33,0 (27,0; 35,0) балла и 34,0 (26,0–41,0) ( $p = 0,6955$ ), APACHE II — 15,5 (7,0–23,0) и 14,0 (11,0–19,0) ( $p = 0,8723$ ) и SOFA — 5,0 (2,8–8,0) и 4,0 (2,0–6,0) ( $p = 0,0777$ ) в основной группе и группе контроля соответственно (табл. 1).

Преобладающим механизмом получения травмы среди обследованных пациентов было падение с высоты — кататравма, на втором месте — поездная травма, третье место разделили дорожно-транспортные происшествия и иные механизмы (бытовая травма, производственная травма и т. д.) (рис. 1).

Значимой разницы в длительности пребывания в ОРИТ и летальности не выявлено. Длительность пребывания в ОРИТ составила 12,5 (6,0–36,5) койко-дня в группе Даларгина и 15,0 (5,0–34,0) койко-дня в группе контроля ( $p = 0,8635$ ), летальность — 21,1% ( $n = 8$ ) и 25,8% ( $n = 17$ ) в группах Даларгина и контроля ( $p = 0,6412$ ) соответственно. Большинство пациентов с неблагоприятным исходом провели в ОРИТ 7,5 (4,5–30,0) койко-дня и 5,5 (4,0–16,0) койко-дня ( $p = 0,5568$ ). Количество пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в группах не имело значимых различий ( $p = 0,8377$ ), как и длительность проведения ИВЛ, но отмечается тенденция к уменьшению количества дней



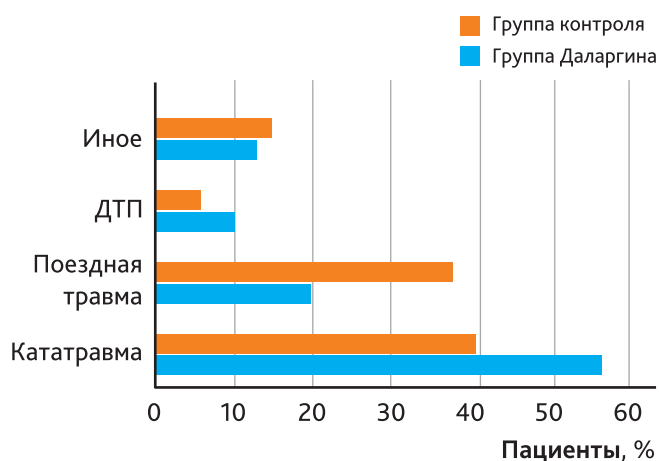
**Таблица 1.** Структура групп по антропометрическим данным и оценке тяжести состояния

**Table 1.** The structure of the groups based on the anthropometric data and the assessment of the severity of the condition

Характеристика	Статистический показатель*	Даларгин (n = 38)	Контроль (n = 66)	p**
<b>Пол</b>				
мужской	n (%)	27 (71%)	44 (67%)	0,6692 <sup>φ</sup>
женский	n (%)	11 (29%)	22 (33%)	
Возраст, полных лет	Median (IQR)	35 (28,5–45)	39,5 (28–46)	0,5828 <sup>υ</sup>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Median (IQR)	28,7 (25,4–30,0)	28,8 (25,9–30,0)	0,8846 <sup>υ</sup>
ISS, баллы	Median (IQR)	33,0 (27,0–35,0)	34,0 (26,0–41,0)	0,6955 <sup>υ</sup>
APACHE II	Median (IQR)	15,5 (7,0–23,0)	14,0 (11,0–19,0)	0,8723 <sup>υ</sup>
SOFA	Median (IQR)	5,0 (2,8–8,0)	4,0 (2,0–6,0)	0,0777 <sup>υ</sup>
* n — объем выборки.				
** Значение p согласно точному критерию Фишера (φ), U-критерию Манна—Уитни (υ).				
IQR — межквартильный интервал (Q1–Q3); Median — медиана. Единицы измерения статистических показателей указаны в левом столбце таблицы.				
* n is the sample size.				
** p-value according to: exact Fisher criterion (φ), Mann—Whitney U-test (υ)				
IQR is the interquartile range (Q1–Q3); Median is the median. The units of measurement of statistical indicators are noted in the left column of the table.				

на ИВЛ в группе Даларгина ( $p = 0,2805$ ). Однако среди выживших отмечается значимая разница в длительности пребывания в ОРИТ: в группе Даларгина — 29,0 (12,0–36,0) койко-дня против группы контроля — 36,5 (21,8–54,0) койко-дня ( $p = 0,0015$ ) (табл. 2).

В структуре осложнений ТСТ в раннем периоде превалировал геморрагический шок вследствие острой массивной кровопотери. В группе Даларгина средний объем



**Рис. 1.** Распределение групп по механизму получения травмы

**Fig. 1.** Distribution of the groups according to the mechanism of injury

кровопотери составил 2000 (1375–2500) мл, в группе контроля — 2000 (1000–2500) мл ( $p = 0,7453$ ), а также отек и дислокация головного мозга у 7,9% ( $n = 3$ ) и 10,6% пациентов ( $n = 7$ ) в группе Даларгина и контроля соответственно ( $p = 0,7430$ ). Также отмечались проявления органной недостаточности, которые в основной группе были менее выражены, чем в контрольной: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в группе контроля у 21,2% пациентов ( $n = 14$ ), у 5,3% пациентов ( $n = 2$ ) в группе Даларгина ( $p = 0,0457$ ); острое повреждение почек (ОПП) — 1-я стадия по Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO 2012) у 19,7% пациентов ( $n = 13$ ) в группе контроля и у 2,6% пациентов ( $n = 1$ ) в группе Даларгина ( $p = 0,0286$ ). Различные инфекционные осложнения, такие как нагноение ран, менингит, нозокомиальные пневмонии, были сопоставимы в обеих группах и отмечались у 34,8% пациентов ( $n = 23$ ) в группе контроля и у 36,8% ( $n = 14$ ) в группе Даларгина ( $p = 0,8352$ ), несмотря на соблюдение мер профилактики инфекционных процессов (табл. 3).

Данные маркеров окислительного стресса представлены в табл. 4.

В динамике изменений маркеров окислительного стресса наиболее значимая разница ( $p < 0,05$ ) между группами отмечалась по МДА — эндогенному альдегиду,

**Таблица 2.** Структура распределения длительности пребывания в ОРИТ и летальности

**Table 2.** The structure of the distribution of ICU length of stay and mortality

Показатель	Статистический показатель*	Даларгин	Контроль
Длительность пребывания в ОРИТ, койко-дней	Median (IQR)	12,5 (6,0–34,5)	15,0 (5,0–34,0)
		$p = 0,8635^U$	
Длительность пребывания на ИВЛ	Median (IQR)	6 (1,0–20,0)	12 (5,0–22,0)
		$p = 0,2805^U$	
Количество пациентов, которым проводилась ИВЛ	% (n)	39,47 (15)	42,42 (28)
		$p = 0,8377^\Phi$	
Количество летальных исходов	% (n)	21,1 (8)	25,8 (17)
		$p = 0,6412^\Phi$	
Количество койко-дней у пациентов с летальным исходом	Median (IQR)	7,5 (4,5–30)	5,5 (4,0–16)
		$p = 0,5568^U$	
Количество койко-дней у пациентов с благоприятным исходом	Median (IQR)	29,0 (12,0–36,0)	36,5 (21,8–54,0)
		$p = 0,0015^{U,**}$	
* n — объем выборки. ** $p < 0,05$ . IQR — межквартильный интервал (Q1–Q3); Median — медиана; p — значение согласно точному критерию Фишера ( $\Phi$ ), U-критерию Манна–Уитни ( $^U$ ); ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.			
* n is the sample size. ** $p < 0.05$ . IQR is the interquartile range (Q1–Q3); Median is the median; p — value according to: exact Fisher criterion ( $\Phi$ ), Mann–Whitney U-test ( $^U$ ); ИВЛ — Continuous Mandatory Ventilation; ОРИТ — an intensive care unit.			

который образуется в результате перекисного окисления липидов и участвует в метаболизме арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот [32]. Именно МДА образует шиффовы основания, реагируя с лизиновыми  $\epsilon$ -аминогруппами или остатками N-концевых аминокислот в молекулах полипептидов [32]. На протяжении всего наблюдения уровень МДА был выше референсных значений, что свидетельствует о выраженном усилении процессов перекисного окисления липидов.

Общая антиоксидантная активность, измеренная двумя независимыми методами, не имела значимой разницы в группах. Величины ОАА и Q, сохраняющиеся ниже нормы на всем промежутке наблюдения, характеризуют состояние дефицита компонентов антиоксидантной системы защиты организма. Также стоит отметить, что с 1-х по 7-е сутки показатели NOx сохраняются ниже референсных значений, но в основной группе отмечается нормализация данного показателя на 10-е сутки, в группе контроля он сохраняется ниже нормы.

На 1-е сутки отмечается снижение концентрации АПФ: 23,68 (21,30–29,19) ммоль/л против 29,25

(24,03–39,25) ммоль/л в группе Даларгина ( $p = 0,0328$ ). Учитывая значимую роль АПФ в регуляции тонуса сосудов наряду с оксидом азота (NO), данный показатель может быть признаком развития эндотелиальной дисфункции на фоне массивного травматического повреждения и ишемии–реперфузии органов и тканей [31].

Показатели ПРЦ не имели значимых отличий в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения ( $p > 0,05$ ). При этом динамика величин ПРЦ в обеих группах говорит о смещении баланса между антиоксидантами и оксидантами в сторону преобладания последних.

При ТСТ одним из превалирующих синдромов является геморрагический шок с дальнейшим развитием ишемически-реперфузионного повреждения [33]. Данный процесс приводит к формированию системной воспалительной реакции, как асептического, так и инфекционного генеза, сопровождающейся высвобождением провоспалительных медиаторов [34]. В конечном счете, истощение компенсаторных механизмов клеточной антиоксидантной защиты приводит к развитию окислительного стресса с присоединением эндотели-

Таблица 3. Структура осложнений тяжелой сочетанной травмы

Table 3. Structure of complications in severe combined trauma

Осложнения	Статистический показатель*	Даларгин	Контроль
Объем кровопотери, мл	Median (IQR)	2000 (1375–2500)	2000 (1000–2500)
		$p = 0,7453^\phi$	
Отек и дислокация головного мозга, количество пациентов	% (n)	7,9 (3)	10,6 (7)
		$p = 0,7430^\phi$	
ОРДС, количество пациентов	% (n)	5,3 (2)	21,2 (14)
		$p = 0,0457^\phi, **$	
ОПП, количество пациентов	% (n)	2,6 (1)	19,7 (13)
		$p = 0,0286^\phi, **$	
Инфекционные осложнения, количество пациентов	% (n)	36,8 (14)	34,8 (23)
		$p = 0,8352^\phi$	
* n — объем выборки. ** $p < 0,05$ .			
IQR — межквартильный интервал (Q1–Q3); Median — медиана; p — значение согласно точному критерию Фишера ( $\phi$ ), U-критерию Манна–Уитни ( $\psi$ ); ОПП — острое почечное повреждение; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.			
* n is the sample size. ** $p < 0.05$ .			
IQR is the interquartile range (Q1–Q3); Median is the median; p — value according to the Mann–Whitney U-test, Mann–Whitney U-test ( $\psi$ ); ОПП — acute kidney injury; ОРДС — acute respiratory distress syndrome.			

альной дисфункции [33]. Нарушение проницаемости эндотелия с вовлечением его в воспалительный ответ, в свою очередь, способствует развитию полиорганной недостаточности и таких осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, церебральная недостаточность и др. [35, 36].

При развитии окислительного стресса отмечается выраженная гиперпродукция окисленных липопротеинов низкой плотности (Oxidized low-density lipoprotein — ox-LDL), конечным продуктом метаболизма которых является МДА [32]. При этом в ряде исследований ox-LDL связывают с развитием эндотелиальной дисфункции [31, 37]. В то же время в функционировании эндотелиальных клеток одну из важных ролей играет транскрипционный фактор Nrf2 (ядерный фактор транскрипции НРФ-2, *англ.* nuclear factor erythroid 2-related factor 2) [38], который также является мастер-регулятором уровня ферментов антиоксидантной защиты клетки, таких как гемоксигеназа, супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, каталаза и др. [39].

Ранее было показано влияние Даларгина на фосфорилирование GSK-3 $\beta$  — фермента, отвечающего за процесс фосфорилирования остатков серина и треонина в различных белках [40]. Известно, что GSK-3 $\beta$  регулирует иммунные и миграционные процессы и является

ключевым ферментом, обеспечивающим защиту клеток от ишемии–реперфузии, а фосфорилирование этого фермента предотвращает индукцию митохондриальной поры и обеспечивает защиту постмитотических клеток (нейронов, кардиомиоцитов, нефроцитов, эндотелиоцитов) от ишемии–реперфузии. Также в исследовании *in vitro* был показан дозозависимый защитный эффект Даларгина на клетки эндотелия человека от воздействия сыворотки септических больных [41]. На экспериментальной модели *in vivo* введение Даларгина на 67 % повышало уровень фосфорилированной GSK-3 $\beta$  по сравнению с контролем [42], в свою очередь, фосфорилирование GSK-3 $\beta$  вызывало статистически значимое повышение уровня Nrf2 на 50 % ( $p < 0,05$ ) в нейрональных клетках и на 75 % ( $p < 0,05$ ) — в гепатоцитах [26, 44]. Таким образом, можно ожидать опосредованного влияния Даларгина на эндотелиальную функцию и антиоксидантную систему защиты клеток через GSK-3 $\beta$ –Nrf2-опосредованные механизмы.

Действительно, полученные нами данные свидетельствуют о влиянии Даларгина на ряд процессов, сопровождающих развитие окислительного стресса у пациентов с ТСТ в раннем посттравматическом периоде. Так, наблюдаемые более низкие значения содержания МДА могут быть связаны с ингибированием процессов перекисного окисления липидов за счет усиления активности

**Таблица 4.** Динамика маркеров окислительного стресса у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой  
**Table 4.** Dynamics of oxidative stress markers in patients with severe combined trauma

Показатель	Норма	Контрольные точки							
		Группа	0-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	14-е сутки
МДА, мкмоль/л	2,27 (2,11–2,47)	Контроль	4,25 (3,46–5,18)	3,58 (3,11–4,34)	4,43 (3,77–5,60)	4,91 (4,26–5,65)	4,90 (4,46–5,15)	5,75 (4,74–9,20)	4,98 (4,28–5,16)
		Даларгин	4,04 (3,07–4,32)	2,23 (1,97–3,92)	3,74 (2,64–4,45)	2,64 (2,57–5,12)	3,05 (2,79–3,80)	3,20 (2,69–4,90)	3,67 (2,76–4,99)
		p U	0,3723	0,0076*	0,0068*	0,0027*	0,0023*	0,0009*	0,0430*
ОАА, ммоль/л	1,61 (1,56–1,68)	Контроль	1,58 (1,14–6,28)	1,40 (1,22–1,53)	1,26 (1,12–1,43)	1,25 (1,16–1,46)	1,00 (1,10–1,34)	1,26 (1,15–1,43)	1,26 (1,17–1,33)
		Даларгин	1,12 (0,89–1,29)	1,24 (1,01–1,53)	1,15 (0,95–1,53)	1,04 (0,94–1,32)	1,13 (0,91–1,54)	1,43 (0,93–1,80)	1,05 (0,96–1,45)
		p U	0,1255	0,1084	0,2478	0,0197*	0,6888	> 0,9999	0,1835
НОх, мкмоль/л	18,61 (17,70–23,62)	Контроль	18,77 (16,82–23,25)	16,67 (15,18–22,09)	16,14 (12,30–27,07)	15,60 (11,28–25,34)	15,82 (10,92–19,73)	15,34 (12,94–21,61)	11,87 (9,95–15,91)
		Даларгин	14,33 (8,80–40,91)	16,07 (11,40–25,16)	17,51 (13,34–37,15)	15,89 (11,10–30,83)	12,58 (9,60–23,77)	23,62 (13,77–31,76)	18,71 (12,37–31,35)
		p U	0,4286	0,5168	0,4310	0,8290	0,8759	0,1860	0,1505
АПФ, ммоль/л	45,00 (36,45–55,15)	Контроль	28,40 (19,40–30,00)	29,25 (24,03–39,25)	28,80 (21,99–37,70)	25,45 (18,60–34,48)	28,90 (24,65–35,96)	35,05 (24,58–48,08)	37,85 (23,28–49,33)
		Даларгин	33,50 (19,72–40,27)	23,68 (21,30–29,19)	25,03 (17,03–30,97)	24,21 (17,94–45,22)	28,88 (23,67–63,03)	38,61 (30,34–41,53)	48,76 (30,18–80,09)
		p U	0,4452	0,0328*	0,1591	0,8094	0,5842	0,7733	0,2129
ПРЦ, мВ	–39,26 (–18,97 ... –49,04)	Контроль	–6,68 (–35,76–8,87)	6,84 (–13,10–21,30)	22,59 (–2,82–36,63)	32,82 (10,32–45,47)	29,44 (12,83–43,05)	32,82 (10,70–52,62)	40,06 (22,01–55,52)
		Даларгин	–9,65 (–13,9–11,00)	11,20 (–3,38–24,42)	15,63 (–4,83–33,20)	38,99 (6,37–48,25)	33,87 (12,30–49,84)	43,43 (29,68–61,33)	45,16 (8,30–54,81)
		p U	0,4844	0,1849	0,5107	0,7792	0,7579	0,1731	0,9660



Q, мккл	21,76 (18,97–24,92)	Контроль	18,12 (9,50–27,85)	14,61 (11,70–18,60)	13,00 (8,96–15,18)	9,84 (7,817–12,46)	10,88 (6,57–11,91)	9,35 (8,50–10,76)	8,21 (6,55–9,88)
		Даларгин	11,42 (10,23–18,96)	13,13 (7,47–17,57)	9,73 (6,64–11,49)	7,39 (5,409–9,00)	8,82 (5,64–10,44)	7,90 (7,23–9,69)	8,51 (6,03–9,35)
		p U	0,6147	0,5919	0,1561	0,1061	0,2496	0,2222	0,9231
<p>* U-критерий Манна–Уитни, <math>p &lt; 0,05</math>.                      Данные представлены в виде медиан и квартилей (Q1–Q3).                      Q — суммарное количество электричества, затраченного на окисление всех низкомолекулярных антиоксидантов; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; МДА — малоновый диальдегид; ОАА — общая антиокислительная активность; ПРЦ — потенциал платинового электрода при разомкнутой цепи.</p>									
<p>* Mann–Whitney U-test, <math>p &lt; 0.05</math>.                      The data is presented in the form of medians and quartiles (Q1–Q3).                      Q — total amount of electricity spent on oxidation of all low-molecular-weight antioxidants; АПФ — angiotensin-converting enzyme; МДА — malonic dialdehyde; ОАА — total antioxidant activity; ПРЦ — open-circuit platinum electrode potential.</p>									

компонентов ферментативной антиоксидантной системы благодаря повышению уровня фосфорилированной GSK-3 $\beta$ , которая, в свою очередь, влияет на повышение уровня Nrf2. В то же время более быстрая нормализация показателей NOx и АПФ в группе Даларгина может говорить в пользу указанного выше предположения о его влиянии на Nrf2 через GSK-3 $\beta$ , ингибируя повреждение эндотелия — значимого компонента патогенеза развития органной дисфункции. Таким образом, Даларгин оказывает мультифакторный эффект у пациентов с ТСТ на выраженность окислительного стресса за счет ингибирования ряда процессов перекисного окисления липидов и нормализации эндотелиальной функции.

## Заключение

В данном исследовании было показано, что аналог синтетического лей-энкефалина (Даларгин) подавляет процесс перекисного окисления липидов, что отражается снижением уровня МДА с 1-х по 14-е сутки обследования, а также снижает вероятность развития эндотелиальной дисфункции, что выражается в более быстрой нормализации маркеров эндотелиальной функции (NOx и АПФ). Данные эффекты могут использоваться в основе профилактики развития органной дисфункции и таких осложнений, как ОРДС и ОПП, а также способствовать снижению сроков госпитализации в ОРИТ. Полученные результаты показывают, что органопротективные эффекты Даларгина распространяются на ряд процессов, участвующих в развитии окислительного стресса, что может послужить интересом для дальнейшего, более детального анализа возможностей данного препарата при различных патологических состояниях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Этическое утверждение.** Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом локальным этическим комитетом ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации» протокол № 5/21/7 от 23 декабря 2021 г.

**Ethics approval.** This study was approved by the local Ethical Committee of Federal Research and Clinical Center

of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (reference number: 5/21/7-23.12.2021).

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Декларация о наличии данных.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

**Data Availability Statement.** Sample data collection forms, data extracted from included studies, data used for all analyses, and other data are available from the corresponding author on request.

**ORCID авторов:**

Антонова В.В. — 0000-0002-0819-7886

Евсеев А.К. — 0000-0002-0832-3272

Горончаровская И.В. — 0000-0003-0113-306X

Рыжков А.Ю. — 0000-0002-8411-1597

Гребенчиков О.А. — 0000-0001-9045-6017

Шабанов А.К. — 0000-0002-3417-2682

**Литература/References**

[1] Collins R.C., Kennedy M.C. Serving families who have served: providing family therapy and support in interdisciplinary polytrauma rehabilitation. *J Clin Psychol.* 2008; 64(8): 993–1003. DOI: 10.1002/jclp.20515

[2] Probst C., Pape H.C., Hildebrand F., et al. 30 years of polytrauma care: An analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. *Injury.* 2009; 40(1): 77–83. DOI: 10.1016/j.injury.2008.10.004

[3] Абазова И.С., Тутуков И.С., Шомахова Б.Ю., Кабалоева М.В. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия пострадавших с сочетанной травмой. *Военная и тактическая медицина, неотложная медицина.* 2022; 1(4): 22–5. DOI: 10.55359/q7182-9049-8871-d [Abazova I.S., Tutukov I.S., Shomahova B. Ju., Kabaloeva M.V. Anesteziologicheskoe obespechenie i intensivnaja terapija postradavshih s sochetannoj travmoj. *Military and tactical medicine. Emergency medicine.* 2022; 1(4): 22–5. DOI: 10.55359/q7182-9049-8871-d (In Russ)]

[4] Королев В.М. Эпидемиологические аспекты сочетанной травмы. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2011; 3: 124–8. [Korolev V.M. Epidemiological and clinical aspects of the combined trauma. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2011; 3: 124–8. (In Russ)]

[5] Hirschmann M., Uike K.N., Kaufmann M., et al. Qualitätssicherung interdisziplinärer Polytraumaversorgung. *Anaesthesist.* 2007; 56: 673–8. DOI: 10.1007/s00101-007-1192-y

[6] Probst C., Zelle B., Panzica M., et al. Clinical re-examination 10 or more years after polytrauma: is there a gender related difference? *J Trauma.* 2010; 68(3): 706–11. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a8b21c

[7] Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Лукьянов В.В. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы. *Политравма.* 2014; 1: 15–28. [Bondarenko A.V., Gerasimova O.A., Luk'janov V.V. Sostav, Composition, structure damage, mortality and features of aid patients during the treatment of polytrauma. *Politravma.* 2014; 1: 15–28. (In Russ)]

[8] Aldrian S., Wernhart S., Negrin L. et al. Epidemiological and economic aspects of polytrauma management in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124(3): 78–84. DOI: 10.1007/s00508-011-0105-x

[9] Lecky F.E., Bouamra O., Woodford M., et al. Epidemiology of Polytrauma. *Damage Control Management in the Polytrauma Patient.* 2010; 13–24. DOI: 10.1007/978-0-387-89508-6\_2

[10] Проказюк А.А., Жанаспаев М.А., Аубакирова С.К. и др. Политравма: определение термина и тактики ведения больных (обзор). *Общая реаниматология.* 2022; 18(5): 78–88. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-78-88 [Prokazyuk A.A., Zhanaspaev M.A., Aubakirova S.K., et al. Polytrauma: Definition of the Problem and Management Strategy (Review). *General Reanimatology.* 2022; 18(5): 78–88. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-78-88 (In Russ)]

[11] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–3. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002

[12] Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017: 6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046

[13] Sandesc M., Rogobete A.F., Bedreag O.H., et al. Analysis of oxidative stress-related markers in critically ill polytrauma patients: An observational prospective single-center study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18(2): 191–7. DOI: 10.17305/bjbm.2018.2306

[14] Шабанов А.К., Евсеев А.К., Горончаровская И.В. и др. Динамика показателей окислительного стресса и апоптоза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Политравма.* 2022; 4: 56–65. DOI: 10.24412/1819-1495-2022-4-56-65 [Shabanov A.K., Evseev A.K., Goroncharovskaya I.V., et al. Dynamics of oxidative stress and apoptosis indicators in patients with severe concomitant injury. *Polytrauma.* 2022; 4: 56–65. DOI: 10.24412/1819-1495-2022-4-56-65 (In Russ)]

- [15] Улиткина О.Н., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В. и др. Органопротекторные свойства дексмететомидина. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 15(2): 55–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-55-61 [Ulitkina O.N., Grebenchikov O.A., Skripkin Ju.V., et al. Organoprotective effects of the  $\alpha 2$ -adrenoreceptor agonist dexmedetomidine (literature review). Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2018; 15(2): 55–61. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-55-61 (In Russ)]
- [16] Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Герасименко О.Н. и др. Неанестетические эффекты современных галогенсодержащих анестетиков. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24(2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45 [Grebenchikov O.A., Skripkin Ju.V., Gerasimenko O.N., et al. Non-anesthetic effects of modern halogen-containing anaesthetics. Circulation Pathology and Cardiac Surgery 2020; 24(2): 26–45. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-2-26-45 (In Russ)]
- [17] Гребенчиков О.А., Евсеев А.К., Кулабухов В.В. и др. Нейропротективные эффекты ингаляционной седации ксеноном в сравнении с внутривенной седацией пропофолом при тяжелом ишемическом инсульте. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022; 11(4): 561–72. DOI: 10.23934/2223-9022-202211-4-561-572 [Grebenchikov O.A., Evseev A.K., Kulabuhov V.V., et al. Neuroprotective effects of inhaled xenon for sedation compared with propofol intravenous sedation in severe ischemic stroke. Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» 2022; 11(4): 561–72. DOI: 10.23934/2223-9022-202211-4-561-572 (In Russ)]
- [18] Шлозников Б.М., Лихванцев В.В., Кузнецов А.Ю. Даларгин — основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения: новый метод анестезии. Анест. и реаниматол. 1989; 4: 21–5. [Shloznikov B.M., Lihvancev V.V., Kuznecov A. Ju. Dalargin—a basic means of intraoperative protection of a patient during correction of an atrial septal defect under conditions of artificial circulation: a new method of anesthesia. Anest. i reanimatol. 1989; 4: 21–5. (In Russ)]
- [19] Pashutin S.B., Zinov'eva T.D., Tsygankova L.G., et al. Profilaktika infektsionnykh oslozhnenii dalarginom u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh. 1993; 11: 55–9. [Prevention of infectious complications in heart surgery patients with dalargin]. Khirurgiia (Mosk) 1993; 11: 55–9. (In Russ)
- [20] Korotkina R.N., Fomchenkov E.P., Babkina N.V., et al. Antioksidantnoe deistvie dalargina na pechen' v usloviakh ostrogo kholestaza v eksperimente Patol Fiziol Eksp Ter. 1990; 4: 42–4. [The antioxidant action of dalargin on the liver in experimental acute cholestasis Patol Fiziol Eksp Ter. 1990; 4: 42–4.]
- [21] Оноприев В.И., Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994–1998 г. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. Вестник интенсивной терапии. 1999; 5(6): 36–40. [Onopriev V.I., Zabolotskikh I.B., Malyshev Yu.P. Dinamika oslozhnenij v rannem posleoperacionnom periode u gastrojenterologicheskikh bol'nyh v 1994–1998 g. Rol' optimizatsii anesteziologicheskogo obespechenija. Annals of Critical Care. 1999; 5(6): 36–40. (In Russ)]
- [22] Заболотских И.Б., Чуприн С.В., Курзанов А.Н. Дозозависимые эффекты Даларгина в анестезиологии и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2002; 4: 75–9. [Zabolotskikh I.B., Chuprin S.V., Kurzanov A.N. Dozozavisimye jeffekty Dalargina v anesteziologii i intensivnoj terapii. Annals of Critical Care. 2002; 4: 75–9. (In Russ)]
- [23] Магомедов М.А., Бурда Н.Г., Мисиков З.Ф. и др. Синтетический аналог лей-энкефалина при COVID-19 (проспективное клиническое исследование). Общая реаниматология. 2022; 18(4): 11–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19 [Magomedov M.A., Burda N.G., Misikov Z.F., et al. Synthetic Analogue of Leu-Enkephalin in COVID-19 (a Prospective Clinical Study). General Reanimatology. 2022; 18(4): 11–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-11-19 (In Russ)]
- [24] Schultz J.E., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning in the intact rat heart is mediated by delta1 — but not mu- or kappa-opioid receptors. Circulation. 1998; 97(13): 1282–9. PMID: 9570199.
- [25] He S.F., Jin S.Y., Wu H. et al. Morphine preconditioning confers cardioprotection in doxorubicin-induced failing rat hearts via ERK/GSK-3 $\beta$  pathway independent of PI3K/Akt. Toxicol Appl Pharmacol. 2015; 288(3): 349–58. DOI: 10.1016/j.taap.2015.08.007
- [26] Лихванцев В.В., Шапошников А.А., Гребенчиков О.А. и др. Опиоидное прекондиционирование в эксперименте и клинике. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013; 10(3): 3–9. [Lihvancev V.V., Shaposhnikov A.A., Grebenchikov O.A., et al. Opioidnoe prekonicionirovanie v jeksperimente i klinike. Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2013; 10(3): 3–9. (In Russ)]
- [27] Лихванцев В.В., Гребенников О.А., Шапошников А.А. и др. Фармакологическое прекондиционирование: роль опиоидных пептидов. Общая реаниматология. 2012; 8(3): 51. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-51 [Lihvancev V.V., Grebennikov O.A., Shaposhnikov A.A., et al. Pharmacological Preconditioning: Role of Opioid Peptides. General Reanimatology. 2012; 8(3): 51. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-51 (In Russ)]
- [28] Belletti A., Lerosé C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021; 35(10): 3067–77. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.09.117
- [29] Khubutiya M.S., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., et al. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. Russ J Electrochem. 2010; 46: 537–41. DOI: 10.1134/S1023193510050071
- [30] Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. Биомедицинская химия. 2004; 50(1): 79–85. [Golikov P.P., Nikolaeva N. Ju. Method of the measurement of Nitrite/Nitrate (NOx) In Serum. Biomeditsinskaya khimiya. 2004; 50(1): 79–85. (In Russ)]
- [31] Goroncharovskaya I.V., Evseev A.K., Shabanov A.K., et al. Electrochemical methods for assessment of polytrauma outcomes. Electroanalysis. 2021; 31(2): 550–7. DOI: 10.1002/elan.202060356
- [32] Khodos M. Ya., Kazakov Ya.E., Vidrevich M.B., Brainina Kh.Z. Oxidative stress and its role in pathogenesis. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017; 14(4): 381–98. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398
- [33] Moroz V.V., Ryzhkov I.A. Acute Blood Loss: Regional Blood Flow and Microcirculation (Review, Part I). General Reanimatology. 2016; 12(2): 66–89. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-2-66-89

- [34] *Ottolenghi S., Sabbatini G., Brizzolari A. et al.* Hyperoxia and oxidative stress in anesthesia and critical care medicine. *Minerva Anesthesiol.* 2020; 86(1): 64–75. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13906-5
- [35] *Ostapchenko D.A., Gutnikov A.I., Davydova L.A.* Current Approaches to the Treatment of Traumatic Shock (Review). *General Reanimatology.* 2021; 17(4): 65–76. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-4-65-76
- [36] *Гребенчиков О.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д.* Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния. *Вестник СурГ У.* 2021; 3(49): 51–60. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60 [*Grebenchikov O.A., Dolgih V.T., Prokof'ev M.D.* Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of critical conditions. *Vestnik SurG U.* 2021; 3(49): 51–60. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60 (In Russ)]
- [37] *Itabe H.* Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis. *J Clin Biochem Nutr.* 2012; 51(1): 1–8. DOI: 10.3164/jcbr.11-00020R1
- [38] *Yuan W., Chang H., Liu X., et al.* Brazilian green propolis inhibits ox-LDL-stimulated oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells partly through PI3K/Akt/mTOR-mediated Nrf2/HO-1 pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019; 2019: 12. DOI: 10.1155/2019/5789574.5789574
- [39] *Wu W., Hendrix A., Nair S., et al.* Nrf2-Mediated Dichotomy in the Vascular System: Mechanistic and Therapeutic Perspective. *Cells.* 2022; 11(19): 3042. DOI: 10.3390/cells11193042
- [40] *Tu W., Wang H., Li S., et al.* The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases. *Aging and Disease.* 2019; 10(3): 637–51. DOI: 10.14336/AD.2018.0513
- [41] *Grebenchikov O.A., Ovezov A.M., Skripkin Yu.V., et al.* Synthetic Analogue of Leu-Enkephalin Prevents Endothelial Dysfunction in vitro. *General Reanimatology.* 2018; 14(2): 60–8. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-2-60-68
- [42] *Parker P.J., Caudwell F.B., Cohen P.* Glycogen synthase from rabbit skeletal muscle—effect of insulin on the state of phosphorylation of the seven phosphoserine residues in vivo. *Eur J Biochem.* 1983; 130(1): 227–34. PMID: 6402364. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1983.tb07140.x
- [43] *Rojo A.I., Sagarra M.R., Cuadrado A.* GSK-3beta down-regulates the transcription factor Nrf2 after oxidant damage: relevance to exposure of neuronal cells to oxidative stress. *J Neurochem.* 2008; 105(1): 192–202. PMID: 18005231. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.05124.x
- [44] *Jiang Y., Bao H., Ge Y., et al.* Therapeutic targeting of GSK3β enhances the Nrf2 antioxidant response and confers hepatic cytoprotection in hepatitis C. *Gut.* 2015; 64(1): 168–79. PMID: 24811996. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-30604359