

УДК 616-092

Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с тяжелой сочетанной травмой

Рыжков А.Ю.^{1,2}, Баева А.А.¹, Лобанов А.В.³, Гребенчиков О.А.^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии».

141534, Московская область, Лыткино, д. 777

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»,

129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Актуальность. Полиорганная недостаточность – основная причина летальных исходов у пациентов с тяжёлой сочетанной травмой (ТСТ). В её патогенезе ведущую роль занимают такие процессы, как системная воспалительная реакция, окислительный дистресс и вызванная ими эндотелиальная дисфункция.

Цель исследования: оценить влияние различных доз синтетического аналога лей-энкефалина даларгина на провоспалительную активацию и апоптоз нейтрофилов под влиянием сывороток пациентов с ТСТ.

Материалы и методы: исследование проводилось на нейтрофилах, которые были выделены из крови здоровых доноров (7 человек) и активированы токсическими сыворотками пациентов (7 пациентов) с ТСТ. Активацию нейтрофилов изучали при помощи флуоресцентных антител к белковым молекулам CD11b и CD66b, апоптоз нейтрофилов оценивали спустя 22 часа, окраской аннексином V и йодистым пропидием. Даларгин добавляли к интактным и активированным нейтрофилам в концентрациях 1, 10, 50 и 100 мкг/мл.

Результаты: Даларгин показал противовоспалительные свойства, дозозависимо снижал экспрессию белковых молекул CD11b и CD66b на поверхности нейтрофилов, активированных сыворотками пациентов с системной воспалительной реакцией (СВР), осложнившей течение ТСТ. Даларгин в дозах более 50 мкг/мл был способен предотвратить снижение уровня апоптоза нейтрофилов, который развивался под воздействием сывороток пациентов с СВР.

Заключение: Результаты выполненного исследования показали хорошие перспективы для применения даларгина для лечения и профилактики органной дисфункции у пациентов с тяжёлой сочетанной травмой.

Ключевые слова: даларгин; дегрануляция нейтрофилов; тяжёлая сочетанная травма; синдром системного воспалительного ответа.

Для цитирования: Рыжков А.Ю., Баева А.А., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Патогенез. 2022; 20(4): 47-52

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.47-52

Для корреспонденции: Рыжков Александр Юрьевич, e-mail: au29ryzhkov@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.06.2022

A synthetic leu-enkephalin analogue prevents the natural activation of neutrophils induced by serum of patients with severe polytrauma

Ryzhkov A.Yu.^{1,2}, Baeva A.A.¹, Lobanov A.V.³, Grebenchikov O.A.^{1,4}

¹ Federal Research Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Lytkino 777, Moscow Region 141534, Russian Federation

² Yudin Municipal Clinical Hospital, Kolomenskiy Proezd 4, Moscow 115446, Russian Federation

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

⁴ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Shchepkina St. 61/2, Moscow 129110, Russian Federation

Relevance. Multiple organ failure is the major cause of late mortality in patients with severe polytrauma. The pathogenesis of multiple organ failure primarily involves systemic inflammatory response syndrome (SIRS), oxidative stress, and ensuing endothelial dysfunction.

The aim of this study was to investigate the effect of a synthetic analogue of leu-enkephalin, Dalargin, at various doses on the pro-inflammatory activation and apoptosis of neutrophils induced in vitro by blood serum of patients with SIRS following severe polytrauma.

Materials and methods. The experiments were performed on neutrophils obtained from seven healthy donors. Neutrophils were activated by adding serum samples from severe polytrauma patients with SIRS. The neutrophil status was evaluated using immunofluorescence microscopy with antibodies against CD11b and CD66b. The prevalence of neutrophil apoptosis was assessed at 22 hours after the derivation; cell viability was determined after annexin V and propidium iodide staining by fluorescence-based flow cytometry. Intact and activated neutrophils were treated with Dalargin 1, 10, 50, and 100 µg/ml.

Results. Dalargin attenuated the degranulation and activation of neutrophils by suppressing the expression of CD11b and CD66b in the neutrophils pretreated with serum of patients with SIRS caused by severe polytrauma. This anti-inflammatory effect was dose-related. The Dalargin dose of ≥ 50 µg/ml was able to induce spontaneous apoptosis in neutrophils pre-treated with serum samples from patients with polytrauma-related SIRS.

Conclusion. Our findings provide potential opportunities for using Dalargin for prophylaxis and treatment of SIRS in patient with severe polytrauma as well as for prevention of multiple organ dysfunction.

Key words: dalargin; neutrophil degranulation; polytrauma; systemic inflammatory response syndrome.

For citation: Ryzhkov A.Yu., Baeva A.A., Lobanov A.V., Grebenchikov O.A. [A synthetic leu-enkephalin analogue prevents the natural activation of neutrophils induced by serum of patients with severe polytrauma]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 20(4): 47-52 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.47-52

For correspondence: Ryzhkov Aleksandr Yur'evich, e-mail: au29ryzhkov@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest

Received: 08.06.2022

Введение

По данным ВОЗ, тяжёлая сочетанная травма (ТСТ) является основной причиной смертности у молодых людей в развитых странах. С точки зрения эпидемиологии, ТСТ отвечает критериям глобальной пандемии. Так, во всём мире от полученных травм ежедневно умирает порядка 16000 человек, а в год смертность от травматизма достигает 5,8 млн человек [1].

Полиорганная недостаточность является основной причиной летальных исходов у пострадавших с ТСТ [2]. В её патогенезе ведущую роль занимают такие процессы, как системная воспалительная реакция (СВР), окислительный дистресс и вызванная ими эндотелиальная дисфункция [3]. СВР – состояние, возникающее вследствие различных повреждающих воздействий, как инфекционного, так и неинфекционного генеза и проявляющееся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и последующей инфильтрацией нейтрофилами тканей различных органов [4]. Известно, что белковые молекулы CD11b и CD66b могут отражать тяжесть системной воспалительной реакции [5]. Различные воспалительные стимулы увеличивают их количество на поверхности нейтрофилов и после взаимодействия CD11b и CD66b с рецепторами молекул адгезии (ICAM-1) на эндотелии, осуществляется их миграция к очагу воспаления [6]. В раннем посттравматическом периоде СВР развивается у более чем 50% пациентов [7]. Важно отметить, что на сегодняшний день достаточно эффективных методов лечения СВР не существует, в связи с чем представляется актуальным изучение механизмов её развития и изучение новых фармакологических препаратов для профилактики и лечения.

Синтетический аналог лей-энкефалина с дельта-опиоидной активностью даларгин достаточно хорошо известен в клинической практике. В ранних исследованиях было показано наличие у препарата кардиопротекторных свойств при операциях с искусственным кровообращением [8]. В дальнейших исследованиях были показаны его пульмопротекторные свойства [9], в ряде исследований

отмечена способность даларгина снижать частоту инфекционных осложнений [10]. Однако механизм его органопротекторных свойств остался неясным до недавнего времени. В 2018 году в экспериментальном исследовании был показан защитный эффект даларгина в отношении эндотелия, находившегося в контакте с сывороткой пациентов с септическим шоком [11], а в недавнем исследовании *in vitro* был продемонстрирован дозозависимый ингибирующий эффект синтетического аналога лей-энкефалина на активированные бактериальными компонентами (липополисахарид и формил-пептид) нейтрофилы [12].

В этой связи представляется вполне логичным предположить, что применение даларгина позволит уменьшить воспалительную активацию нейтрофилов у пострадавших с ТСТ. **Цель нашего исследования** – оценить влияние различных доз даларгина на провоспалительную активацию и спонтанный апоптоз нейтрофилов под влиянием сывороток пациентов с ТСТ.

Материалы и методы исследования

Сведения об исследуемом препарате. Торговое наименование: Даларгин®.

Химическое название: тирозил-D-аланин-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (Даларгин). Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Производитель: АО «НПО Микроген», Российская Федерация.

Сведения о пациентах. Здоровые доноры (7 человек), средний возраст 39 лет, диапазон – от 34 до 52 лет.

Больные с развившимся синдромом СВР после ТСТ были отобраны в соответствие с критериями «SIRS» 2 признака и более [13]. Больной 1: 52 года. ТСТ, ISS – 35 баллов. Состояние после операции торакотомия, ушивание ран лёгкого, 2-е сутки после операции. Больной 2: 34 года. ТСТ, ISS – 40 баллов. Состояние после операции лапаротомия. Спленэктомия, 1 сутки после операции. Больной 3: 47 лет. ТСТ, ISS – 36 баллов. Состояние после операции лапаротомия. Ушива-

ние ран печени, тонкой и толстой кишки, 1 сутки после операции. Больной 4: 52 года. ТСТ, ISS – 42 балла. Состояние после операции трепанация черепа, удаление внутримозговой гематомы, лапаротомия, ушивание ран печени, тонкой и толстой кишки, дренирование брюшной полости, 1 сутки после операции. Больной 5: 35 лет. ТСТ, ISS – 42 балла. Состояние после операции трепанация черепа, удаление эпидуральной гематомы, операции лапаротомия, ушивание ран печени, дренирование плевральной полости, 1 сутки после операции. Больной 6: 32 года. ТСТ, ISS – 39 баллов. Состояние после операции трепанация черепа, удаление внутримозговой гематомы, дренирование плевральной полости, 1 сутки после операции. Больной 7: 39 лет. ТСТ, ISS – 43 балла. Состояние после операции трепанация черепа, удаление эпидуральной гематомы, операции торакотомия, ушивание ран легкого, диафрагмы, дренирование плевральной полости, 2-е сутки после операции.

Выделение, активация, определение уровня апоптоза нейтрофилов было выполнено по методике, представленной в исследовании [14]. Исследование было проведено с использованием оборудования ЦКП «Прикладная Генетика» МФТИ (Соглашение № 075-15-2021-684).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБНУ ФНКЦ РР (протокол № 5/21/7 от 29.12.2021 г). Протоколом предусмотрено получение информированного согласия добровольцев на исследование крови.

Статистический анализ. Для статистического анализа использовались программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba). Результаты представлены медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивались при помощи теста для связанных выборок (W-критерий Вилкоксона) с использованием поправки Бонферрони, и принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Уровень флуоресценции молекул CD11b, экспонированных на интактных нейтрофилах у здоровых доноров, составил 3459 (3103; 3608) условных единиц флуоресценции (у.е.ф). Нахождение нейтрофилов в среде с сывороткой пациентов с СВР значительно усилила уровень их флуоресценции в 1,4 раза, $p = 0,042$ в сравнении с интактными нейтрофилами. Даларгин, добавленный в среду инкубации, в дозе 100 мкг/мл к интактным нейтрофилам, не повлиял на экспрессию молекул CD11b (табл. 1). Даларгин в концентрации 1 мкг/мл, добавленный в среду нейтрофилов, находящихся с сывороткой пациентов с СВР, не влиял на повышенную экспрессию CD11b, и уровень их флуоресценции был выше в сравнении с интактными нейтрофилами; в концентрации 10 мкг/мл – не влиял на повышенную экспрессию CD11b после воздействия токсической сыворотки, в то же время оставаясь выше по отношению к интактным нейтрофилам на уровне тенденции ($p = 0,063$); в концентрации 50 мкг/мл – незначимо, на уровне тенденции, снижал повышенную экспрессию CD11b ($p = 0,090$) после воздействия токсической сыворотки, оставаясь незначимо выше в сравнении с интактными нейтрофилами ($p = 0,136$); в дозе 100 мкг/мл – значимо снижал повышенную экспрессию CD11b после воздействия токсической сыворотки, достигая значений CD11b у интактных нейтрофилов.

Выявленные в эксперименте закономерности экспрессии CD11b на нейтрофилах были также характерны и для экспрессии CD66b в тех же экспериментальных условиях. Уровень флуоресценции молекул CD66b на поверхности нейтрофилов у здоровых доноров составлял 11107 (10379; 12335) у.е.ф. Нахождение нейтрофилов в среде с сывороткой пациентов с СВР после ТСТ увеличивало экспрессию молекул CD66b в 1,3 раза, $p = 0,047$ в сравнении с интактными нейтрофилами (табл. 2). Даларгин, добавленный в среду инкубации, в дозе 100 мкг/

Таблица 1.

Уровень экспрессии CD11b на поверхности нейтрофилов при воздействии сыворотки пациентов с развившейся системной воспалительной реакцией после тяжёлой сочетанной травмы и применения даларгина в разных концентрациях

Группа	Экспрессия CD11b, у.е.ф Me (Q1; Q3)	p , значимость относительно интактных нейтрофилов	p , значимость относительно ИНСВР
Интактные нейтрофилы	3459 (3103; 3608)	—	0,042 *
ИНСВР	4843 (4105; 5050)	0,042 *	—
Инкубация интактных нейтрофилов с даларгином 100 мкг/мл	3313 (3105; 3508)	0,999	0,063
ИНСВР с даларгином 1 мкг/мл	4358 (4150; 4940)	0,048 *	0,999
ИНСВР с даларгином 10 мкг/мл	4210 (3890; 4915)	0,063	0,999
ИНСВР с даларгином 50 мкг/мл	4105 (3889; 4833)	0,136	0,090
ИНСВР с даларгином 100 мкг/мл	3500 (3300; 3805)	0,999	0,039 *

Примечания: данные представлены медианой и межквартильным интервалом. * – различия статистически значимы (тест для связанных выборок W-критерий Вилкоксона с использованием поправки Бонферрони). ТСТ – тяжелая сочетанная травма, СВР – синдром системной воспалительной реакции, ИНСВР – инкубация нейтрофилов с сывороткой крови пациентов с СВР после ТСТ, у.е.ф – условные единицы флуоресценции.

мл к интактным нейтрофилам, не оказывал влияния на экспрессию молекул CD66b в сравнении с интактными нейтрофилами. Использование даларгина в концентрации 1 мкг/мл при инкубации активированных нейтрофилов не влияло на уровень флуоресценции молекул CD66b после воздействия токсической сыворотки, оставаясь на уровне с интактными нейтрофилами ($p = 0,136$); даларгин в концентрации 10 мкг/мл не вызывал изменения экспрессии CD66b на поверхности нейтрофилов, практически не отличаясь от экспрессии CD66b на интактных нейтрофилах; в концентрации 50 мкг/мл – незначимо, на уровне тенденции, снижал повышенную экспрессию CD66b ($p = 0,194$), не отличаясь от их флуоресценции по отношению к интактным нейтрофилам; в дозе 100 мкг/мл значимо снижал повышенную экспрессию CD66b после воздействия токсической сыворотки, достигая значений CD11b у интактных нейтрофилов.

Результаты исследования показали, что уровень апоптоза нейтрофилов здоровых добровольцев через 22 часа после выделения составляет 59,9 (57,8; 61,5) %. Инкубация нейтрофилов с сыворотками пациентов, у которых развился СВР после ТСТ, значимо в 1,4 раза уменьшают количество нейтрофилов, которые подверглись спонтанному апоптозу. Добавление даларгина в концентрации 100 мкг/мл к интактным нейтрофилам не влияло на количество нейтрофилов, которые подверглись спонтанному апоптозу (табл. 3). Использование даларгина в концентрации 1 мкг/мл при инкубации нейтрофилов с сыворотками крови пациентов с развившейся СВР после ТСТ не влияло на количество нейтрофилов, которые подверглись спонтанному апоптозу, значимо оставаясь ниже, чем у интактных нейтрофилов; даларгин в концентрации 10 мкг/мл не влиял на количество нейтрофилов, подвергшихся спонтанному апоптозу; в концентрации 50 мкг/мл – значимо увеличивал количество нейтрофилов, сохранивших способность к спонтанному апоптозу, не отличаясь от интактных нейтрофилов; дальнейшее увеличение концентрации

до 100 мкг/мл не приводило к увеличению количества способных к апоптозу нейтрофилов ($p = 0,113$).

Обсуждение

Жизнеобеспечение пациентов при критических состояниях и после их завершения является насущной, пока не решённой проблемой. Оценка уровня экспрессии молекул CD11b и CD66b достаточно давно и успешно применяется в клинической практике. Он повышается у пациентов с инфекционными заболеваниями [15]. Гиперактивация нейтрофилов приводит к избыточному иммунному ответу, выбросу большого количества провоспалительных цитокинов, что сопровождается «цитокиновым штормом» и возможным развитием в последствии «иммунного паралича», который является причиной повышения летальности у пациентов в критических состояниях [16]. Неразрешаемое воспаление вызывает развитие полиорганной недостаточности, несбалансированные иммунные реакции являются причиной повышенной восприимчивости к возбудителям инфекций, что повышает риск смерти, который характерен для критических состояний. Это обуславливает необходимость поиска новых терапевтических подходов для избирательно-го воздействия на все звенья патогенетического каскада.

Результаты выполненного исследования выявили противовоспалительные свойства даларгина, которые выражались в его способности дозозависимо уменьшать экспрессию молекул CD11b и CD66b на поверхности нейтрофилов, ингибируя процесс их активации и дегрануляции. Исследование на выделенных нейтрофилах показало, что токсическая сыворотка пациентов, у которых развилась СВР после ТСТ, снижает спонтанный апоптоз нейтрофилов, а даларгин дозе 50 мкг/мл, добавленный в среду инкубации, возвращает способность нейтрофилов к спонтанному апоптозу, что, как представляется, будет способствовать подавлению воспалительной реакции.

Таблица 2.

Уровень экспрессии CD66b на поверхности интактных нейтрофилов при воздействии сыворотки пациентов с развившейся системной воспалительной реакцией после тяжелой сочетанной травмы и применения даларгина в разных концентрациях

Группа	Экспрессия CD66b, у.е.ф Me (Q1; Q3)	p , значимость относительно интактных нейтрофилов	p , значимость относительно ИНСВР
Интактные нейтрофилы	11107 (10379; 12335)	—	0,047 *
ИНСВР	14438 (13205; 15343)	0,047 *	—
Инкубация интактных нейтрофилов с даларгином 100 мкг/мл	9434 (9034-10879)	0,999	0,001 *
ИНСВР с даларгином 1 мкг/мл	13878 (12915; 15150)	0,136	0,999
ИНСВР с даларгином 10 мкг/мл	12700 (11910; 13251)	0,999	0,999
ИНСВР с даларгином 50 мкг/мл	12134 (11201; 12904)	0,999	0,194
ИНСВР с даларгином 100 мкг/мл	10828 (10412; 12053)	0,999	0,027 *

Примечания: обозначения – как в табл. 1.

Уровень апоптоза анексин-положительных (ап+) нейтрофилов при инкубации с сыворотками пациентов с развившейся системной воспалительной реакцией после тяжелой сочетанной травмы и применения даларгина в разных концентрациях

Группа	Уровень апоптоза, % Ме (Q1; Q3)	<i>p</i> , значимость относи- тельно интактных нейтрофилов	<i>p</i> , значимость относительно ИНСВР
Интактные нейтрофилы	59,9 (57,8; 61,5)	—	<0,001 *
ИНСВР	42,8 (41,8; 43,5)	<0,001 *	—
Инкубация интактных нейтрофилов с даларгином 100 мкг/мл	57,1 (56,1; 59,8)	0,999	<0,001 *
ИНСВР с даларгином 1 мкг/мл	49,2 (47,9; 50,1)	0,001 *	0,999
ИНСВР с даларгином 10 мкг/мл	51,4 (50,8; 51,9)	0,042 *	0,999
ИНСВР с даларгином 50 мкг/мл	53,5 (53,0; 54,1)	0,866	0,042 *
ИНСВР с даларгином 100 мкг/мл	53,0 (52,5; 54,0)	0,464	0,113

Примечания: обозначения — как в табл. 1.

В связи с полученными результатами нашего исследования *in vitro*, представляют большой интерес данные недавних исследования *in vivo*, в которых было показано, что синтетический аналог лей-энкефалина обладает противовоспалительными свойствами и снижает летальность в модели острого респираторного дистресс-синдрома у мышей [17].

Ограничение исследования. Подход *in vitro*, который был использован в нашем исследовании, необходим и оправдан для изучения биологических процессов, но в дальнейшем его результаты нуждаются в проверке на моделях *in vivo*. Концентрация даларгина, которая была применена в нашем исследовании, несколько выше, чем разрешенная к клиническому применению, однако дозы препаратов в исследованиях *in vitro* не предполагают их механического переноса в исследования *in vivo* и клинические исследования.

Заключение

Синтетический аналог лей-энкефалина даларгин оказывает дозозависимый противовоспалительный эффект на интактные нейтрофилы, предварительно активированные сыворотками пациентов с СВР развившейся после ТСТ. Даларгин снижает экспрессию молекул CD11b и CD66b на поверхности нейтрофилов, ингибируя процесс их активации и дегрануляции. В дозе 50 мкг/мл даларгин способен индуцировать спонтанный апоптоз нейтрофилов, после воздействия сывороток пациентов после ТСТ. Полученные результаты позволяют высказать предположение о перспективе применения даларгина для нивелирования избыточной воспалительной реакции, развившейся после ТСТ, что в перспективе, возможно, позволит инициировать III фазу его клинических исследований по новым показаниям.

Список литературы

- Lecky F.E., Bouamra O., Woodford M., Alexandrescu R., O'Brien S.J. *Epidemiology of Polytrauma*. In: *Damage Control Management in the Polytrauma Patient*. Eds.: Pape H.C., Peitzman A., Schwab C.W., Giannoudis P.V. Springer, New York, NY, 2010: 13-24. DOI: 10.1007/978-0-387-89508-6_2
- Dewar D., Moore F.A., Moore E.E., Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. *Injury*. 2009; 40(9): 912–918. DOI: 1016/j.injury.2009.05.024
- Sauaia A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit. Care Clin*. 2017; 33(1): 167–191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006
- Balk R. A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014; 5(1): 20–26. DOI: 10.4161/viru.27135
- Гребенчиков О.А., Касаткина И.С., Каданцева К.К., Мешков М.А., Баева А.А. Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септическим шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16(5): 45–55. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-45-55
- Schmidt T., Zündorf J., Grüger T., Brandenburg K., Reiners A.L., Zinslerling J., Schnitzler N. CD66b overexpression and homotypic aggregation of human peripheral blood neutrophils after activation by a gram-positive stimulus. *J. Leukoc. Biol*. 2012; 91(5): 791–802. DOI: 10.1189/jlb.0911483
- Chávez M.D., Tse H.M. Targeting Mitochondrial-Derived Reactive Oxygen Species in T Cell-Mediated Autoimmune Diseases. *Front. Immunol*. 2021; 1(12): 703972. DOI: 10.3389/fimmu.2021.703972
- 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. *Анестезиология и реаниматология*. 1989; 4: 21–25.
- Лихванцев В. В., Смирнова В. И., Кузнецов А. Ю., Перетрухин А.И., Какурин Ф.Ф., Гринько А.Н. Сравнительные аспекты применения Даларгина в комплексе анестезиологической защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 1992; 4: 23–28.
- Оноприев В.И., Заболотских И.Б., Малышев Ю.П. Динамика осложнений в раннем послеоперационном периоде у гастроэнтерологических больных в 1994–1998 г-х. Роль оптимизации анестезиологического обеспечения. *Вестник интенсивной терапии*. 1999; 5–6: 36–40.
- Гребенчиков О.А., Овезов А.М., Скрипкин Ю.В., Забелина Т.С., Улиткина О.Н., Луговой А.В., Приходько А.С., Рыжков А.Ю., Зиновкин Р.А. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *in vitro*. *Общая реаниматология*. 2018; 14(2): 60–68. DOI:10.15360/1813-9779-2018-2-60-68.
- Гребенчиков О.А., Шабанов А.К., Косов А.А., Скрипкин Ю.В., Яворовский А.Г., Лихванцев В.В. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает активацию нейтрофилов под действием бактериальных компонентов. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(3): 228–235. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med*. 1992; 20(6): 864–874.
- Гребенчиков О.А., Касаткина И.С., Каданцева К.К., Мешков М.А., Баева А.А. Влияние лития хлорида на активацию нейтрофилов под действием сыворотки пациентов с септиче-

- ским шоком. *Общая реаниматология*. 2020; 16(5): 45–55. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-45-55
15. Lilius E.M., Nuutila J. Bacterial infections, DNA virus infections, and RNA virus infections manifest differently in neutrophil receptor expression. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 527347. DOI:10.1100/2012/527347
 16. Boomer J.S., Green J.M., Hotchkiss R.S. The changing immune system in sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1): 45–56. DOI: 10.4161/viru.26516
 17. Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Нестеров М.С., Фокин Ю.В., Таболякова Л.А., Алимкина О.В., Хвостов Д.В. Лейтрагин повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома при профилактическом и лечебном режимах введения. *Биомедицина*. 2020; 16(4): 44–51. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51
- ## References
1. Lecky F.E., Bouamra O., Woodford M., Alexandrescu R., O'Brien S.J. *Epidemiology of Polytrauma*. In: Damage Control Management in the Polytrauma Patient. Eds: Pape H.C., Peitzman A., Schwab C.W., Giannoudis P.V. Springer, New York, NY, 2010: 13–24. DOI: 10.1007/978-0-387-89508-6_2
 2. Dewar D., Moore F.A., Moore E.E., Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. *Injury*. 2009; 40(9): 912–918. DOI: 10.1016/j.injury.2009.05.024
 3. Sauer A., Moore F.A., Moore E.E. Postinjury Inflammation and Organ Dysfunction. *Crit. Care Clin*. 2017; 33(1): 167–191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006
 4. Balk R. A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014; 5(1): 20–26. DOI: 10.4161/viru.27135
 5. Grebenchikov O.A., Kasatkina I.S., Kadantseva K.K., Meshkov M.A., Baeva A.A. [The effect of lithium chloride on neutrophil activation by the serum of patients with septic shock]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2020; 16(5): 45–55. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-45-55 (in Russian)
 6. Schmidt T., Zündorf J., Grüger T., Brandenburg K., Reiners A.L., Zinsler J., Schnitzler N. CD66b overexpression and homotypic aggregation of human peripheral blood neutrophils after activation by a gram-positive stimulus. *J. Leukoc. Biol*. 2012; 91(5): 791–802. DOI: 10.1189/jlb.0911483
 7. Chávez M.D., Tse H.M. Targeting Mitochondrial-Derived Reactive Oxygen Species in T Cell-Mediated Autoimmune Diseases. *Front. Immunol*. 2021; 1(12): 703972. DOI: 10.3389/fimmu.2021.703972
 8. Shloznikov B.M., Likhvantsev V.V., Kuznetsov A.Yu. [Dalargin is the main means of intraoperative protection of the patient during the correction of an atrial septal defect under conditions of cardiopulmonary bypass: a new method of anesthesia]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]*. 1989; 4: 21–25. (in Russian)
 9. Likhvantsev V.V., Smirnova V.I., Kuznetsov A.Yu., Peretrakhin A.I., Kakurin F.F., Grinko A.N. [Comparative aspects of the use of dalargin in the complex of anesthetic protection in the surgical correction of congenital heart defects]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]*. 1992; 4: 23–28. (in Russian)
 10. Onopriev V.I., Zabolotskikh I.B., Malyshev Yu.P. [Dynamics of complications in the early postoperative period in gastroenterological patients in 1994–1998. The role of optimization of anesthetic support]. *Vestnik intensivnoi terapii [Annals of Critical Care]*. 1999; 5–6: 36–40. (in Russian)
 11. Grebenchikov O.A., Ovezov A.M., Skripkin Yu.V., Zabelina T.S., Ulitkina O.N., Lugovoi A.V., Prikhodko A.S., Ryzhkov A.Yu., Zinovkin R.A. [A synthetic analog of leu-enkephalin prevents the development of endothelial dysfunction in vitro]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2018; 14(2): 60–68. DOI:10.15360/1813-9779-2018-2-60-68 (in Russian)
 12. Grebenchikov O.A., Shabanov A.K., Kosov A.A., Skripkin Yu.V., Yavorovsky A.G., Likhvantsev V.V. [A synthetic analogue of leu-enkephalin prevents the activation of neutrophils by bacterial components]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2019; 47(3): 228–235. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-026 (in Russian)
 13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med*. 1992; 20(6): 864–874.
 14. Grebenchikov O.A., Kasatkina I.S., Kadantseva K.K., Meshkov M.A., Baeva A.A. [Effect of lithium chloride on neutrophil activation by the serum of patients with septic shock]. *Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology]*. 2020; 16(5): 45–55. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-5-45-55 (in Russian)
 15. Lilius E.M., Nuutila J. Bacterial infections, DNA virus infections, and RNA virus infections manifest differently in neutrophil receptor expression. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 527347. DOI:10.1100/2012/527347
 16. Boomer J.S., Green J.M., Hotchkiss R.S. The changing immune system in sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1): 45–56. DOI: 10.4161/viru.26516
 17. Karkischenko V.N., Pomytin I.A., Gasanov M.T., Nesterov M.S., Fokin Yu.V., Taboyakova L.A., Alimkina O.V., Khvostov D.V. [Prophylactic and Therapeutic Administration of Leutragin Increases the Survival Rate of Animals in a Model of Fatal Acute Respiratory Distress Syndrome]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2020; 16(4): 44–51. DOI: 10.33647/2074-5982-16-4-44-51 (in Russian)

Сведения об авторах:

Рыжков Александр Юрьевич — аспирант кафедры анестезиологии-реаниматологии НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; <https://orcid.org/0000-0002-8411-1597>

Баева Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; <https://orcid.org/0000-0001-5189-8602>

Лобанов Александр Владимирович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>

Гребенчиков Олег Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; ведущий научный сотрудник отделения реаниматологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>