

ДЕФЕРОКСАМИН УМЕНЬШАЕТ ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

*В. Т. Долгих, А. В. Иванов, Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова,
О. В. Корпачева, С. В. Пальянов*

Цель – выявить механизмы повреждающего действия ионизированного железа при тяжелой механической травме и оценить эффективность использования дефероксамина для уменьшения интенсивности процессов свободно-радикального окисления в посттравматическом периоде. Опыты проведены на 40 белых крысах-самцах линии «Вистар». Животным наносили травму в средней трети бедра с обеих сторон с предварительным введением дефероксамина в дозе 80 мг/кг в 5 мл 0,9 % раствора NaCl в брюшную полость. В сыворотке крови определяли содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина, спонтанную светимость, быструю вспышку, светосумму и латентный период, вязкость крови, вещества низкой и средней молекулярной массы и олигопептиды. Установлено, что использование дефероксамина при тяжелых механических травмах, сопровождающихся массивным гемолизом эритроцитов его использование перспективно и патогенетически обосновано.

Ключевые слова: тяжелая механическая травма, свободно-радикальное окисление, дефероксамин.

ВВЕДЕНИЕ

При тяжелой механической травме создаются условия для развития полиорганной недостаточности как в раннем, так и в отдаленном периоде травматической болезни [1–2]. Одним из важнейших патогенетических факторов формирования полиорганной недостаточности может быть освобождение значительного количества железа вследствие массивного гемолиза эритроцитов, недоступного для экстренного депонирования [3] и выступающего в качестве донора и акцептора электронов в окислительно-восстановительных реакциях [4]. Это приводит к активации процессов свободно-радикального окисления, обу-

словливающего повреждение клеточных мембран с последующим развитием синдрома полиорганной недостаточности, так как в процессе катаболизма гемоглобина может высвобождаться до 100–1 500 мг железа, обладающего прямым цитотоксическим действием [4–5]. В этой связи особенно актуальным представляется изучение патогенеза повреждающего действия ионизированного железа, как эндогенного токсиканта и активного «участника» в активации процессов липопероксидации, в формировании эндотоксикоза и полиорганной недостаточности при критическом состоянии, обусловленных обширны-

DEFEROXAMIN REDUCES INTENSITY OF FREE-RADICAL OXIDATION PROCESSES IN MECHANICAL INJURY

V. T. Dolgikh, A. V. Ivanov, Yu. P. Orlov, N. V. Govorova, O. V. Korpacheva, S. V. Palyanov

The purpose of the scientific study is to reveal mechanisms of the damaging effect of ionized iron in severe mechanical injury and to estimate efficiency of deferoxamine use to reduce the intensity of free-radical oxidation processes in the post-traumatic period. The experiments were carried out on 40 white Wistar male rats. The animals were injured in the middle third of the thigh on both sides with a preliminary injection of deferoxamine at a dose of 80 mg/kg in 5 ml of a 0.9 % NaCl solution into the abdominal cavity. In the blood serum contents of serum iron, transferrin and ferritin, spontaneous luminosity, rapid flare, light sum and latent stage of blood viscosity, low and medium molecular weight substances and oligopeptides were determined. It has been established that the use of deferoxamine in severe mechanical injuries accompanied by massive hemolysis of erythrocytes is promising and pathogenetically substantiated.

Keywords: severe mechanical injury, free-radical oxidation, deferoxamine.

ми травматическими повреждениями. Как известно, ионы двухвалентного железа способны образовывать радикалы при взаимодействии с гидроперекисями ненасыщенных жирных кислот, что является началом новых цепей окисления, и, таким образом, в присутствии ионов двухвалентного железа реакция цепного окисления становится разветвленной и практически неуправляемой, а ее скорость многократно возрастает [6]. Таким образом, учитывая сохраняющуюся высокую летальность при указанной патологии, можно предположить, что роль внутритканевого гемолиза, и, в частности, ионов железа, как продуктов разрушенных эритроцитов, на органы и ткани при травматической болезни недостаточно изучено, и поэтому предлагаемые пути коррекции этих повреждений несовершенны.

Цель работы – выявить механизмы повреждающего действия ионизированного железа при тяжелой механической травме и оценить эффективность использования дефероксамина для уменьшения интенсивности процессов свободно-радикального окисления в посттравматическом периоде

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения метаболизма железа при тяжелой механической травме и разработки патогенетически обоснованных путей уменьшения повреждающего действия продуктов внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза проведены эксперименты на 40 белых крысах-самцах линии «Вистар» массой 170 ± 20 г, наркотизированных диэтиловым эфиром. Животных содержали в виварии в условиях, регламентированных приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 г. Исследования на крысах выполняли в соответствии с руководством ВОЗ [15]. При выборе тяжести и механизма полученной травмы исходили из того, что эквивалентная травма у человека сопровождается кровопотерей 1 500–2 000 мл и развитием травматического шока. Животным наносили травму в средней трети бедра с обеих сторон путем компрессии в тисках фирмы «Ellix» (Индия), в результате чего формировалась большая межмышечная гематома и нарушалась целостность диафиза бедренных костей. Было сформировано 4 группы по 10 животных в каждой. Крысам I группы травму наносили под эфирным наркозом без использования дефероксамина. Во II группе за 2 часа до травмы в брюшную полость вводили дефероксамин в дозе 80 мг/кг в 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. В III группе травма была нанесена на фоне предварительного забрюшинного введения плацебо (5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия). IV группа – группа контроля. Через 2 часа после травмы выполняли торакотомию и забирали кровь из правого желудочка сердца для биохимических исследований, стабилизируя ее гепарином (50 ЕД/мл крови).

В сыворотке крови оценивали интенсивность процессов свободно-радикального окисления методом Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции на приборе ХЛ-003 (Россия), позволяющим регистрировать скорость процессов окисления и учитывать вклад короткоживущих радикалов в процессы свободно-радикального окисления. Свечение индуцировали добавлением 1 мл 50 мМ раствора $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ускоряющего процессы перекисного окисления липидов. Запись свечения осуществляли в течение 10 мин, затем по хемилюминограммам

рассчитывали следующие показатели: спонтанную светимость (усл. ед.), быструю вспышку (усл. ед.), амплитуда которой пропорциональна интенсивности процессов свободно-радикального окисления, светосумму (усл. ед.×мин) и латентный период, отражающий соотношение антиоксидантов и прооксидантов в изучаемой системе.

Содержание сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) исследовали с помощью реактивов компании «ДИАСИС» (Германия) на биохимическом анализаторе «Марс». Концентрацию трансферрина в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab-20», используя реактивы фирмы «SENTINEL» (Италия), а уровень ферритина с помощью иммуноферментного теста UBIMAGIWELFerritin (Франция)

Учитывая тот факт, что ухудшение текучести крови типично для больных, находящихся в критическом состоянии, изучали влияние дефероксамина на нарушения микроциркуляции. Вязкость крови определяли на программируемом ротационном вискозиметре BrookfieldDV-II+Pro при разных скоростях сдвига: 20 c^{-1} , 50 c^{-1} , 100 c^{-1} , 150 c^{-1} . Для патогенетической коррекции перегрузки организма железом при травматической болезни использовали средние терапевтические дозы дефероксамина – 80 мг/кг массы тела.

Статистическую обработку результатов проводили, используя пакет прикладных программ MSExcel и Biostat 4.03. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (δ) и ошибку репрезентативности (m). Сравнение полученных результатов с данными контроля, а также оценку достоверности разности средних (или относительных) величин осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Разность статистически достоверной считали при $t \geq 2,1$, что соответствует вероятности безошибочного прогноза, равной 95 % и более.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно в табл. 1, концентрация сывороточного железа у животных с травмой (I группа) была значительно ниже контрольного уровня за счет кровопотери, обусловленной развитием гематом в области травмы, выявлялось также снижение уровня трансферрина более чем на 50 %.

Двукратное снижение в сыворотке крови уровня трансферрина прослеживалось и в III группе животных, которым перед травмой вводилось плацебо. В группе животных на фоне дефероксамина концентрация трансферрина статистически значимо не отличалась от контрольных значений. Концентрация ферритина, являющегося внутриклеточным белком, связывающим железо и выполняющим депонирующую и защитную функции путем ограничения доступности каталитически активного железа [7], изменялась также неодинаково: в сыворотке крови животных I и III групп выявлялось более чем четырехкратное увеличение его уровня по сравнению с контролем, в группе животных, где до моделирования травмы вводили десфенал в дозе 80 мг/кг, концентрация ферритина была в 2 раза меньше, чем в группах I и III.

Не исключено, что избыток ионов железа в сыворотке крови обуславливает нарушение микроциркуляции за счет изменения ее вязкости (табл. 2).

Содержание сывороточного железа, трансферрина и ферритина в сыворотке крови экспериментальных животных ($M \pm \delta$)

Показатели	I группа	II группа	III группа	IV группа
Сывороточное железо, мкмоль/л	$14,3 \pm 2,21^k$	$15,8 \pm 1,92^k$	$12,4 \pm 1,72^k$	$29,3 \pm 3,63$
Трансферрин, мг/дл	$0,74 \pm 0,13^{k*}$	$1,68 \pm 0,22$	$0,77 \pm 0,11^{k*}$	$1,71 \pm 0,11$
Ферритин, мкг/л	$2,90 \pm 0,14^{k*}$	$0,86 \pm 0,09^k$	$2,7 \pm 0,16^{k*}$	$0,66 \pm 0,08$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с данными II группы; k – $p < 0,05$ в сравнении с контролем (IV группа).

Таблица 2

Вязкость крови (пуаз) при различных скоростях сдвига при моделировании механической травмы ($M \pm \delta$)

Скорость сдвига	I группа	II группа	III группа	IV группа
150 с ⁻¹	$1,47 \pm 0,07^{k*}$	$1,81 \pm 0,09^k$	$1,42 \pm 0,07^k$	$1,63 \pm 0,07$
100 с ⁻¹	$1,46 \pm 0,19^{k*}$	$2,41 \pm 0,24$	$1,52 \pm 0,19^k$	$2,45 \pm 0,08$
50 с ⁻¹	$3,04 \pm 0,11^{k*}$	$4,33 \pm 0,41$	$2,93 \pm 0,11^k$	$4,36 \pm 0,19$
20 с ⁻¹	$3,31 \pm 0,12^{k*}$	$2,42 \pm 0,18$	$3,32 \pm 0,12^k$	$2,48 \pm 0,09$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с данными группы I и II; k – $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Как следует из табл. 2, у животных I группы отмечалось снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига, отражающих кровоток в крупных сосудах, что может свидетельствовать о компенсаторной аутогемодилюции. Так, при скоростях сдвига 150 с⁻¹, 100 с⁻¹ и 50 с⁻¹ параметры вязкости уменьшались по сравнению с контролем на 12, 40 и 30 %. При низкой скорости сдвига (20 с⁻¹) они, напротив, возрастали по сравнению с контролем на 25 %. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях микроциркуляции как за счет гемоконцентрации, так и возможного повреждения эндотелия капилляров [8].

В данном контексте необходимо отметить следующее. В исследованиях [8], направленных на раскрытие механизмов повреждения и профилактику микроциркуляторных нарушений при критических состояниях, авторы обходят стороной вполне логичную ситуацию – начало микроциркуляторных нарушений и синтез эндотелием многочисленных «повреждающих» факторов происходят с учетом причинно-следственной связи, т. е. в ответ на какое-то «первичное» раздражение эндотелия.

На наш взгляд, все начинается с реализации защитного фактора – централизации кровообращения в ответ на различные чрезмерные стрессовые факторы (травма, кровопотеря, сепсис и т. д.), как следствие выхода в кровоток эндогенных катехоламинов в ответ на сигнал от баро- и геморецепторов. Спазм артериол и прекапилляров способствуют не только временному увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК) и поддержанию кровотока в жизненно важных органах (головной мозг, сердце), но и гипоперфузии в других органах и тканях и приводят к локальной гипоксии и ацидозу. Все вместе взятое создает агрессивную среду (в первую очередь – ацидоз) для эритроцитов, которая способствует повреждению их мембраны, проникновению воды

в клетку, увеличению размера эритроцита, внутрисосудистому гемолизу и дальнейшему метаболизму гемоглобина до свободного железа (Fe²⁺). Механическое раздражение эндотелия увеличенными эритроцитами и продуктами его гемолиза приводит к синтезу супероксидного радикала, который в присутствии Fe²⁺ «включает» реакцию Хабера – Вайса с продукцией более токсичного гидроксильного радикала, дающего начало разветвлению цепи СРО и перекисному окислению липидов (ПОЛ). Данная гипотеза была недавно подтверждена в исследовании David C. Irwin и соавт. [9].

При использовании дефероксамина, вязкость крови у животных II группы, при высоких скоростях сдвига, становилась практически нормальной, либо немного повышенной. При низких скоростях показатель вязкости был умеренно снижен (на 22,5 % относительно контрольных данных), но на 40 % оказался ниже, чем у животных I группы. Таким образом, реологические свойства крови и, в первую очередь, ее текучесть в сосудах микроциркуляторного русла улучшились на 40 %. Низкая величина вязкости крови в критическом состоянии создает обманчивое впечатление гемореологического благополучия. Однако, несмотря на гемодилюцию, при синдроме низкой вязкости крови микроциркуляция существенно ухудшается. В 2–3 раза повышается агрегационная активность красных клеток крови, в 2–3 раза замедляется прохождение эритроцитарной суспензии через нуклеопорные фильтры. На фоне низкой или очень низкой вязкости крови может развиваться массивная агрегация эритроцитов, которая полностью блокирует микроциркуляторное русло. Таким образом, можно констатировать патогенетическую значимость свободного железа в нарушении вязкости и микроциркуляции при ряде других критических состояний, что было отмечено нами ранее [10–11].

Как известно, ионы железа являются активаторами процессов свободно-радикального окисления [5]. Изменение активности свободно-радикального окисления у лабораторных животных, по данным Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции, на фоне введения десферала можно оценить, анализируя данные табл. 3. Видно, что в сыворотке крови животных I и III групп, после нанесения травмы, отмечалась активация процессов свободно-радикального окисления, что выражалось в увеличении светосуммы почти в 3 раза, быстрой

вспышки – в 2 раза и спонтанной светимости – в 1,5 раза. У животных II группы, получавших десферал, напротив, отмечалось снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления: светосумма уменьшилась на 140 %, а вспышка на 30 %. Спонтанная светимость, которая характеризует интенсивность процессов образования свободных радикалов кислорода до введения катализатора, оставалась без статистически значимых изменений в динамике, но была выше в 1,5 раза при сравнении с контрольными значениями.

Таблица 3

Показатели Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции у животных ($M \pm \delta$)

Показатели	Группа I	Группа II	Группа III	IV группа
Светосумма, усл. ед.	$2,94 \pm 0,14^k$	$1,15 \pm 0,34^{k\wedge}$	$2,65 \pm 0,17^k$	$0,88 \pm 0,12$
Быстрая вспышка, усл. ед.	$1,32 \pm 0,14^k$	$1,02 \pm 0,17^{k\wedge}$	$1,22 \pm 0,23^k$	$0,66 \pm 0,09$
Спонтанная светимость усл. ед.	$0,65 \pm 0,12^k$	$0,62 \pm 0,23^k$	$0,72 \pm 0,22^k$	$0,42 \pm 0,05$

Примечание: k – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; $\wedge$ – $p < 0,05$ в сравнении с данными первой группы.

Действительно, в последние годы установлено, что избыток ферроионов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, приводит к чрезмерной активации процессов свободно-радикального окисления и формированию недостаточности системы антиоксидантной защиты [12–13]. Необходимо отметить, что положительный эффект от профилактического введения дефероксамина был достигнут в эксперименте при развитии массивных кровотечений, аналогичных тем, что имеют место при травмах бедра и костей таза.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что концентрация сывороточного железа никак не связана с концентрациями трансферрина и ферритина, осуществляющих связывание и утилизацию железа. Это подтверждается одинаковым снижением концентраций трансферрина при различных критических состояниях, связанных в первом случае с массивной кровопотерей, а во втором – с развитием абдоминального сепсиса. Логично предположить, что в обеих ситуациях имеет место трансферриновая недостаточность, которая может быть обусловлена либо недостаточной белковообразующей функцией печени, перенесшей гипоперфузию/реперфузию, либо с повышенной тратой трансферрина на связывание свободного железа.

Вероятность второго варианта развития трансферриновой недостаточности у экспериментальных животных подтверждается тем, что при различных моделях критических состояний предварительное введение дефероксамина способствовало увеличению концентрации трансферрина практически до нормы, чего не было отмечено в группах животных, получавших плацебо. Увеличение при различных критических состояниях концентрации ферритина в 4 раза против контроля, безусловно, является следствием гипоксии и ацидоза на фоне гипоперфузии кишечника, когда ферритин меняет валентность ($\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$) и может связывать свободное железо вместо трансферрина.

Вполне возможно, что выход ферритина в системный кровоток является защитным механизмом, так как ферритин – это универсальная форма депонирования железа (1 молекула ферритина способна удерживать

4 500 атомов железа), а концентрация ферритина 1 нг/мл (мкг/л) эквивалентна 8 мг (143 мкмоль) железа в организме [7]. Нетрудно подсчитать избыток свободного железа в системном кровотоке у животных при моделировании костной травмы, несмотря на низкую концентрацию сывороточного железа. Однако увеличение концентрации ферритина, как и любой защитный механизм в организме, приводит к декомпенсации, так как с увеличением количества ферритина увеличивается его вазодилатирующий эффект [7, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одним из факторов, обуславливающих тяжесть течения травматической болезни, является нарушения в метаболизме железа, опосредованного выходом во внесосудистое пространство большого количества крови, расстройством микроциркуляции и последующим внесосудистым и внутрисосудистым гемолизом эритроцитов. Механизм повреждающего действия высвободившегося из эритроцитов железа на печень, миокард и систему гемостаза при травматической болезни обусловлен поступлением в системный кровоток большого количества свободного гемоглобина, его дальнейшего метаболизма до свободных цитотоксичных ионов железа, развитием трансферриновой недостаточности, обусловленной избытком ферритина, обладающего выраженным вазодилатирующим эффектом. Пусковым механизмом, потенцирующим формирование синдрома полиорганной недостаточности при обширных травматических повреждениях, является активация свободно-радикального окисления с последующим развитием антиоксидантной недостаточности за счет присутствия в плазме крови высоких концентраций ионов железа на фоне сниженного уровня трансферрина. На фоне терапии десфералом за счет связывания свободного железа происходит снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления, увеличение трансферриновой емкости крови и восстановление антиоксидантного потенциала, что исключает отрицательное влияние на течение травматической болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С. Ф., Минуллин И. П., Чикин А. Е. и др. Совершенствование медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях // Вестн. Росздравнадзора. 2013. № 5. С. 25–30.
2. Wang A. M., Yin X., Sun H. Z. et al. Damage control orthopedics in 53 cases of severe polytrauma who have mainly sustained orthopaedic trauma // Clin J Traumatol. 2008. Vol. 11. № 5. P. 283–287.
3. Межидов С. Х., Тома А. И. Метаболизм железа при травматической болезни // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2007. № 2. С. 88–91.
4. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.
5. Иванов С. Д. Железо как канцерогенный экотоксикант // Токсиколог. вестн. 2011. № 2. С. 34–40.
6. Владимиров Ю. А., Проскурина Е. В., Измайлов Д. Ю. и др. Кардиолипид активирует пероксидазную активность цитохрома-с, потому что увеличивает доступность железа гемма для H₂O₂ // Биохимия. 2006. Т. 71. № 3. С. 1225–1232.
7. Finazzi D., Arosio P. Biology of ferritin in mammals: an update on iron storage, oxidative damage and neurodegeneration // Arch. Toxicol. 2014. Vol. 88. № 10. P. 1787–1802.
8. Cha Y. J., Chang E. A., Kim C. H. Effects of endothelial cells and mononuclear leukocytes on platelet aggregation // Haematologia (Budap). 2000. Vol. 30. № 2. С. 97–106.
9. Irwin D. C., Baek J. H., Hassell K., Nuss R., Eigenberger P., Lisk C., Loomis Z. et al. Hemoglobin induced lung vascular oxidation, inflammation, and remodeling contributes to the progression of hypoxic pulmonary hypertension and is attenuated in rats with repeat dose haptoglobin administration // Free Radic Biol Med. 2015 May. P. 50–62.
10. Орлов Ю. П., Ершов А. В. Ингибирование процессов липопероксидации с помощью десферала при экспериментальном панкреонекрозе // Общая реаниматология. 2007. № 4. С. 106–109.
11. Орлов Ю. П., Иванов А. В., Долгих В. Т. и др. Нарушение обмена железа в патогенезе критических состояний // Общая реаниматология. 2011. № 5. С. 17–21.
12. Gutteridge J. M. C., Halliwell B. Free radical and antioxidants in the year 2000 // A historical look to the future. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. 899. P. 136–147.
13. Balaban R. S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. Cell. 2005. 120. P. 483–495.
14. Weinberg E. D. Iron toxicity. New conditions continue to emerge // Oxid Med Cell Longev. 2009, Apr–Jun. № (2). P. 107–109.
15. Руководство BO3. URL: www.cioms.ch/publication/guidelines (дата обращения: 25.12.2017).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Иванов Алексей Валерьевич – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: alexey747474@list.ru.

Орлов Юрий Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: orlov-up@mail.ru.

Говорова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Омский государственный медицинский университет, e-mail: nataly12@yandex.ru.

Корпачева Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: olgkor@mail.ru.

Пальянов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет; e-mail: vetadent@bk.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Dolgikh Vladimir Terentyevich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: prof_dolgih@mail.ru.

Ivanov Aleksey Valeryevich – Postgraduate, Anesthesiology and Reanimation Department, Omsk State Medical University; e-mail: alexey747474@list.ru.

Orlov Yuri Petrovich – Doctor of Science (Medicine), Professor, Anesthesiology and Reanimation Department, Omsk State Medical University; e-mail: orlov-up@mail.ru.

Govorova Natalya Valeryevna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of Anesthesiology and Reanimation Department, Omsk State Medical University; e-mail: nataly12@yandex.ru.

Korpacheva Olga Valentinovna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: olgkor@mail.ru.

Palyanov Sergey Vladimirovich – PhD (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department, Omsk State Medical University; e-mail: vetadent@bk.ru.