

# ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ НА АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

*В. Т. Долгих, Л. Г. Пьянова, Е. С. Ефременко, Ю. П. Орлов,  
А. Н. Золотов, В. А. Лихолобов, А. В. Ершов, И. Б. Утробина*

**Цель** – определить активность антиоксидантных ферментов крови до и после контакта с гранулированными модифицированными углеродными сорбентами для оценки возможной их эффективности в комплексном лечении больных острым панкреатитом. **Материал и методы.** У 10 мужчин с острым панкреатитом, поступивших в порядке неотложной помощи в стационар г. Омска, проведены сорбционные методы лечения с использованием гранулированного углеродного формованного сорбента. **Результаты.** Установлено, что гранулированные углеродные сорбенты, обработанные различными модификаторами, повышают активность основных антиоксидантных ферментов первой и второй линий защитной антиоксидантной системы у больных острым отеком панкреатитом. Результаты этих исследований позволяют констатировать: исследованные сорбенты представляют значительный интерес для сорбционных методов лечения и могут быть рекомендованы для профилактики и коррекции состояния окислительного стресса, возникающего при воспалительных процессах.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, свободно-радикальное окисление, антиоксидантные ферменты, углеродные сорбенты.

## ВВЕДЕНИЕ

При воспалении в межклеточной жидкости накапливается большое количество веществ, подлежащих удалению из организма: конечные продукты обмена веществ, электролиты, фрагменты клеточных мембран, апоптотические тельца, частично поврежденные протеины. В этой связи разработка методов и средств, позволяющих поддерживать чистоту внутренней среды организма, обеспечивая нормальную жизнедеятельность всех систем организма человека, является актуальной [1]. При воспалении происходит интенсивное образование активных форм кислорода (АФК), при-

званных осуществлять окислительную деградацию субстанций, высвобождаемых при воспалительном процессе, с последующей элиминацией их из организма. К сожалению, избыточная генерация АФК индуцирует развитие окислительного стресса, приводящего к дополнительным структурным повреждениям.

Для ограничения этих процессов в организме функционирует система внутри- и внеклеточной антиоксидантной защиты. Ферментативная составляющая антиоксидантной системы предусматривает определенную стабильность в действии относительно АФК. Первая ли-

## EFFECT OF MODIFIED CARBONACEOUS SORBENTS ON THE ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

*V. T. Dolgikh, L. G. Pyanova, E. S. Efremenko, Yu. P. Orlov,  
A. N. Zolotov, V. A. Likholobov, A. V. Ershov, I. B. Utrobina*

**The aim** of the study is to determine the activity of antioxidant enzymes of blood before and after contact with granulated modified carbonaceous sorbents to assess their possible effectiveness in the complex treatment of patients with acute pancreatitis. **Material and methods.** Sorption methods of treatment with the use of granulated carbonaceous molded sorbent are carried out in 10 men with acute pancreatitis who were admitted to the hospital of Omsk in an emergency. **Results.** It is established that the granulated carbonaceous sorbents treated with various modifiers enhance the activity of the main antioxidant enzymes of the first and second protective lines, the antioxidant system in patients with acute oedematous pancreatitis. The results of these studies allow stating that investigated sorbents are of considerable interest for sorption treatments and can be recommended for the prevention and correction of oxidative stress that occurs in inflammatory processes.

**Keywords:** acute pancreatitis, free-radical oxidation, antioxidant enzymes, carbonaceous sorbents.

ния защиты представлена супероксиддисмутазой и каталазой для устранения супероксидного анион-радикала и пероксида водорода. Дальнейшую инактивацию и элиминацию АФК осуществляют глутатионзависимые ферменты: глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза и глутатионредуктаза [2]. Эти ферменты антиоксидантной системы также могут быть подвержены повреждающему действию АФК, поэтому в настоящее время актуальным направлением экспериментальных и клинических исследований становится поиск веществ, способных поддержать мощность антиоксидантной системы организма. К числу таких веществ принадлежат углеродные сорбенты, которые успешно применяются при критических состояниях [3-4].

В Институте проблем переработки углеводов СО РАН на основе нанодисперсного углерода созданы гранулированные сорбенты медицинского назначения (гемосорбент ВНИИТУ-1 и энтеросорбент ВНИИТУ-2), обладающие мезопористой структурой, высокой химической чистотой, практически полным отсутствием пылевидных частиц на поверхности и в порах, высокой биологической совместимостью [5].

Модифицирование данных материалов с целью придания им антиоксидантных свойств позволит существенно расширить область использования таких сорбентов в медицинской практике [6]. Так, применение углеродного сорбента (УС), модифицированного поливинилпирролидоном (ПВП), при критических состояниях существенно снижало летальность в раннем послеоперационном периоде, способствовало устранению лейкоцитоза, снижению лейкоцитарного индекса интоксикации, нормализации показателей белкового обмена, повышению способности сорбировать фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкин-1 $\beta$ . Использование формованного сорбента ВНИИТУ-1ПВП у пациенток с хроническим эндометритом повысило элиминацию патогенных возбудителей из полости матки и уменьшило содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов [6]. Модифицирование углеродных сорбентов молочной и гликолевой кислотами позволило получить материалы с выраженными антибактериальными и антимикотическими свойствами [7].

Как известно, при остром панкреатите отмечается массивный выброс в кровоток панкреатических ферментов, влияющих на калликреин-кининовую систему, что способствует высвобождению тканевых и лейкоцитарных протеаз, эластазы и лактоферрина, увеличению продукции АФК, гемолизу эритроцитов с высвобождением токсических концентраций  $Fe^{2+}$  и ингибированию антиоксидантных ферментов.

**Цель** – определить активность антиоксидантных ферментов крови до и после контакта с гранулированными модифицированными углеродными сорбентами для оценки возможной их эффективности в комплексном лечении больных острым панкреатитом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано и пролечено 10 мужчин в возрасте от 21 до 53 лет, поступивших в порядке неотложной помощи в Больницу скорой медицинской помощи № 1 г. Омска с диагнозом: острый панкреатит, отечная форма. Диагноз был выставлен с учетом данных клинико-лабораторного обследования, компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования и диагностической лапароскопии, выполненных в течение 24 часов

с момента нахождения пациентов в клинике. Тяжесть общего состояния по шкале APACHE II составляла  $12,2 \pm 1,3$  балла, а тяжесть острого панкреатита по шкале Ranson's –  $3,1 \pm 0,4$  балла. Все пациенты получали комплексную терапию в соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями.

Кровь для исследования забирали натошак из локтевой вены в объеме 8 мл в период первых 3 часов после госпитализации. Для оценки эффективности модифицированных образцов УС ограничивали степень ингибирования панкреатогенными токсинами активности ферментов антиоксидантной системы эритроцитов больных острым панкреатитом, определяли активность этих ферментов в гемолизатах эритроцитов. С этой целью к девяти объемам гемолизата добавляли один объема сорбента с последующим перемешиванием на шейкере «Micro-shakertype 326m» в течение часа. После обработки гемолизата сорбентом использовали его для определения эритроцитарной активности супероксиддисмутазы [8], каталазы [9], глутатионпероксидазы [10, 11] и глутатионредуктазы [12].

Гранулированный углеродный сорбент (УС) ВНИИТУ-1, полученный в Институте проблем переработки углеводов (ИППУ) СО РАН [13], модифицировали бетулином (Б-УС; количество бетулина, наносимого на углеродный сорбент, – 1 масс.%), олигомером гликоевой кислотой (ГК-УС; количество олигомера, наносимого на углеродный сорбент, – 4 масс.%), олигомером молочной кислоты (МК-УС; количество олигомера, наносимого на углеродный сорбент, – 4 масс.%), поли-N-пирролидоном (ПВП-УС; количество ПВП, наносимого на углеродный сорбент, – 4 масс.%) и двумя модификаторами: бутулином и поли-N-пирролидоном (Б-ПВП-УС; количество бетулина и ПВП, наносимого на углеродный сорбент, – 4 масс.%). Образцы крови, которые не обрабатывались сорбентом, выступали в качестве контрольных образцов (образец К).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6, а также при помощи пакета прикладных программ Excel для Windows. В качестве основных характеристик описательной статистики применяли медиану (Me), нижний 25-й (L) и верхний 75-й (H) квантили. Оценку статистической значимости различий проводили с использованием критерия Уилкоксона (W) для связанных выборок. Нулевой считали гипотезу о совпадении медианных значений для двух выборок. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали  $p = 0,05$ .

Работа выполнена в рамках государственного задания ЦНХТ ИК СО РАН в соответствии с «Программой фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы» по направлению № V.45, проект V.45.2.8 «Научные и технологические основы создания новых материалов на основе наноглобулярного углерода для nanoиндустрии и медицины» (Номер госрегистрации в системе ЕГИСУ НИОКТР АААА-А17-117021450093-7).

Конфликт интересов отсутствует.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования активности ферментов антиоксидантной системы представлены в таблице. Как следует из таблицы, активность супероксиддисмутазы образца Б-УС статистически значимо и в 1,14 раза превышала активность этого фермента контрольного образца К.

## Активность антиоксидантных ферментов эритроцитарных гемолізатов после контакта с модификатором и углеродным сорбентом, Me (LQ – HQ)

Образец	СОД, ед.	Каталаза, мкат	ГП, мкмоль/мин	ГР, мкмоль/мин
К	0,85 (0,71–1,00)	13,2 (10,3–14,6)	92,3 (65,7–90,0)	6,1 (5,2–6,7)
Модификаторы				
ГК	0,83 (0,62–0,90)	14,2 (10,4–15,9)	72,2 (70,6–97,5)	6,4 (3,6–8,1)
МК	0,91 (0,77–1,07)	15,3 (11,9–16,5)	91,0 (85,5–95,8)	5,1 (4,0–6,7)
ПВП	0,86 (0,76–0,93)	16,0 (13,9–16,6)	92,1 (78,1–101,4)	5,9 (3,9–6,3)
Б	0,97* (0,91–1,02)	15,2 (14,4–16,5)	63,1 (56,9–98,5)	5,9 (5,1–6,4)
Углеродные сорбенты				
УС	0,93 (0,83–1,07)	15,1 (14,0–16,5)	104,8** (89,3–108,7)	5,5 (5,1–6,3)
ГК-УС	0,98 (0,90–1,11)	11,7 (10,7–12,4)	90,9* (84,6–117,2)	9,8** (8,8–10,9)
МК-УС	0,99 (0,90–1,06)	11,9 (10,9–13,0)	99,3* (83,6–118,6)	8,6* (8,1–10,3)
Б-УС	1,01 (0,98–1,05)	12,4 (12,3–13,3)	118,8 (91,3–135,9)	11,2** (9,4–11,9)
ПВП-УС	1,00 (0,91–1,05)	11,6 (11,3–13,2)	102,3** (100,0–108,6)	11,1** (10,5–12,7)
Б-ПВП-УС	0,99 (0,93–1,07)	12,1 (11,7–13,1)	90,7 (79,9–119,9)	9,8** (9,3–10,9)

**Примечание:** К – контрольный образец; ГК – гликолевая кислота; МК – молочная кислота; ПВП – поливинилпирролидон; Б – бутулин; УС – углеродный сорбент; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по отношению к контролю.

Как известно, супероксиддисмутаза – это важнейший фермент антиоксидантной системы защиты организма. Она катализирует превращение высокорекрационного супероксид аниона  $O_2^-$  в относительно менее активный пероксид водорода по реакции:  $2O_2^- + H_2^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ .

При исследовании активности каталазы в образцах гемолізата эритроцитов больных острым панкреатитом выявлено статистически значимое увеличение активности для образца ПВП в 1,2 раза по сравнению с контрольным образцом. Каталаза из всех исследуемых ферментов обладает наименьшим сродством к перекиси водорода и эффективно удаляет ее при повышенном продуцировании путем катализа реакции:  $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ .

Равновесие в антиоксидантной системе поддерживается глутатионзависимыми ферментами: глутатионпероксидазой (ГПО) и глутатионредуктазой (ГР). ГПО, как и каталаза, является гемсодержащим ферментом и обезвреживает  $H_2O_2$ . Обладая в 1000 раз большим сродством к перекиси водорода, чем каталаза, она эффективна даже при низких его концентрациях. В качестве восстановителя для  $H_2O_2$  фермент использует трипептид глутатион, содержащий цистеин с его

SH-группой. Реакция, катализируемая ферментом ГПО:  $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS-SG + 2H_2O$ .

Глутатионредуктаза далее восстанавливает окисленный глутатион:  $GS-SG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$ , где GSH – восстановленный мономерный глутатион, GS-SG – дисульфид глутатиона, NADP – кофермент никотинамидадениндинуклеотидфосфат (катализирует окислительно-восстановительные реакции в живых клетках, принимает на себя водород и электроны окисляемого соединения и передает их на другие вещества), NAD – кофермент никотинамидадениндинуклеотид (катализирует окислительно-восстановительные реакции в живых клетках, его окисленная форма NAD<sup>+</sup> является окислителем и забирает электроны от другой молекулы, восстанавливаясь в NADH, который далее служит восстановителем и отдает электроны).

Данные об активности глутатионпероксидазы в крови свидетельствуют о статистически значимом повышении активности фермента при контакте с образцом УС – на 11,9 %, образцом МК-УС – на 7,6 %, образцом Б – на 28,7 %, образцом ПВП-УС – на 10,8 %. Для образца ГК-УС отмечается тенденция к незначительному снижению активности фермента всего на 1,5 %.

Рециклирование восстановленного глутатиона, осуществляемое глутатионредуктазой, повышено при контакте с образцами ГК-УС – на 60,6%, МК-УС – на 40,9%, Б-ПВП-УС – на 60%, Б – на 80% и ПВП-УС – на 82%.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, оценка влияния сорбентов на активность ферментативной составляющей антиоксидантной системы позволяет констатировать, что образцы, содержащие бетулин, влияют на активность всех ферментов, кроме каталазы, определяя их повышенные значения. Таким образом, может достигаться более эффективная дисмутация супероксидных анион-радикалов, устранение гидроперекисей и рециклирование глутатиона.

Образцы, содержащие в качестве модификатора поливинилпирролидон, статистически значимыми точками приложения имеют каталазу (фермент первой линии антиоксидантной защиты) и глутатионредуктазу (фермент второй линии антиоксидантной системы). Следовательно, эти образцы сорбентов оказывают комплексное действие на разноуровневые компоненты антиоксидантной системы.

Образцы, модифицированные молочной кислотой, воздействуют на активность глутатион-зависимых ферментов, оказывая положительное антиоксидантное влияние. Следует также отметить, что воздействие

исходного немодифицированного углеродного сорбента проявлялось в увеличении активности глутатионпероксидазы.

Разнонаправленность во влиянии образцов, модифицированных гликолевой кислотой, проявилась, с одной стороны, в повышении активности глутатионредуктазы, что подразумевает поддержку пула восстановленного глутатиона; с другой стороны, использование восстановленного глутатиона в глутатионпероксидазной реакции снижено, что может отражать взаимодействие гликолевой кислоты с ферментом.

Таким образом, оценка гранулированных углеродных сорбентов показала влияние в разной степени на активность основных антиоксидантных ферментов первой и второй линий защитной антиоксидантной системы у больных острым отечным панкреатитом. Главным эффектом можно считать адаптивное увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты. Данные исследования позволяют говорить о том, что рассмотренные сорбенты эффективны в плане влияния на параметры свободнорадикального окисления, представляют значительный интерес для сорбционных методов лечения и могут быть рекомендованы для профилактики и коррекции состояния окислительного стресса, возникающего при воспалительных процессах [13].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Титов В. Н. Биологические функции (экзотрофия, гомеостаз, эндоэкология), биологические реакции (экскреция, воспаление, транцитоз) и патогенез артериальной гипертонии. М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 440 с.
2. Хавинсон В. Х., Баринов В. А., Арутюнян А. В. и соавт. Свободно-радикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003. 327 с.
3. Фоминых С. Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2011. Т. 13, № 4. С. 368–375.
4. Долгих Т. И., Пьянова Л. Г., Бакланова О. Н. и соавт. Адсорбция цитокинов на поверхности модифицированного углеродного сорбента in vitro при перитоните // Общ. реаниматология. 2009. Т. 6, № 5. С. 66–70.
5. Суrowикин В. Ф., Червяков П. И., Суrowикин Ю. В. Синтез и исследование новых углеродных сорбентов медицинского назначения // Тр. Междунар. симпозиума по адсорбции и хроматографии макромолекул. М.: ПАИМС, 1994. С. 120–121.
6. Чернов В. Н., Белик Б. М., Ефанов С. Ю. Патогенез нарушения висцеральных функций при распространенном перитоните // Вестн. хирургии. 2014. Т. 173, № 4. С. 35–38.
7. Долгих В. Т., Пьянова Л. Г., Долгих Т. И. и соавт. Антибактериальная активность гранулированных углеродных сорбентов // Патологич. физиология и экспериментал. терапия. 2017. Т. 61, № 3. С. 76–82.
8. Сирота Т. В. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений. Патент РФ № 2144674 от 24.02.1999. Бюл. № 2.

### REFERENCES

1. Titov V. N. Biologicheskie funktsii (ekzotrofiia, gomeostaz, endoekologiiia), biologicheskie reaktsii (ekskretsiia, vospalenie, transtsitoz) i patogenez arterialnoi gipertonii. Moscow; Tver: OOO "Izdatelstvo "Triada", 2009. 440 p. (In Russian).
2. Khavinson V. Kh., Barinov V. A., Arutiunian A. V. i soavt. Svobodno-radikalnoe okislenie i starenie. Saint Petersburg: Nauka, 2003. 327 p. (In Russian).
3. Fominykh S. G. Wound Infections: a Role of Microbiological Monitoring for the Hospital Antimicrobial Policy // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2011. Vol. 13, No. 4. P. 368–375. (In Russian).
4. Dolgikh T. I., Pjanova L. G., Baklanova O. N. et al. Cytokine Adsorption onto the Modified Carbon Sorbent Surface in vitro in Peritonitis // General Reanimatology. 2009. Vol. 6, No. 5. P. 66–70. (In Russian).
5. Surovikin V. F., Cherviakov P. I., Surovikin Iu. V. Sintez i issledovanie novykh uglerodnykh sorbentov meditsinskogo naznacheniia // Trudy Mezhdunarodnogo simpoziuma po adsorbtsii i khromatografii makromolekul. Moscow: PAIMS, 1994. P. 120–121. (In Russian).
6. Chernov V. N., Belik B. M., Efanov S. Y. Pathogenesis of Visceral Functions Disorder in Diffuse Peritonitis // Grekov's Bulletin of Surgery. 2014. Vol. 173, No. 4. P. 35–38. (In Russian).
7. Dolgikh V. T., Pjanova L. G., Dolgikh T. I., Likholobov V. A., Korpacheva O. V., Sedanova A. V., Zolotov A. N., Taran N. I. Antibacterial Activity of Granulated Carbon Sorbents // Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy). 2017. Vol. 61, No. 3. P. 76–82. (In Russian).
8. Sirota T. V. Determination Method of Antioxidant Activity of Superoxide Dismutase and Chemical Com-

9. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и соавт. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
10. Paglia D. E., Valentine W. N. Studies on the Quantitative and Qualitative Characterisation of Erythrocyte Glutathione Peroxidase // J. Lab. Clin. Med. 1957. No. 1. P. 158–169.
11. Черданцев Д. В. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите. Красноярск : АРТЭ, 2002. 148 с.
12. Carlberg I., Mannervik B. Purification and Characterization of the Flavoenzyme Glutathione Reductase From Rat Liver // J. Biol. Chem. 1975. No. 250. P. 5475–5480.
13. Долгих В. Т., Лихолобов В. А., Пьянова Л. Г., Бакланова О. Н., Долгих Т. И., Баринов С. В., Седанова А. В., Лавренов А. В. Углеродные сорбенты: технология получения и применения их в медицинской практике. Омск : Изд-во ИП Макшеевой Е. А., 2018. 156 с.
9. Koroliuk M. A., Ivanova L. I., Maiorova I. G. et al. Metod opredeleniia aktivnosti katalazy // Lab. delo. 1988. No. 1. P. 16–19. (In Russian).
10. Paglia D. E., Valentine W. N. Studies on the Quantitative and Qualitative Characterisation of Erythrocyte Glutathione Peroxidase // J. Lab. Clin. Med. 1957. No. 1. P. 158–169.
11. Cherdantsev D. V. Diagnostika i lechenie oksiditel'nogo stressa pri ostrom pankreatite. Krasnoyarsk : ARTE, 2002. 148 p. (In Russian).
12. Carlberg I., Mannervik B. Purification and Characterization of the Flavoenzyme Glutathione Reductase From Rat Liver // J. Biol. Chem. 1975. No. 250. P. 5475–5480.
13. Dolgikh V. T., Likholobov V. A., Pianova L. G., Baklanova O. N., Dolgikh T. I., Barinov S. V., Sedanova A. V., Lavrenov A. V. Uglerodnye sorbenty: tekhnologiya polucheniia i primeneniia ikh v meditsinskoj praktike. Omsk : Pub. IP Maksheevoi E. A., 2018. 156 p. (In Russian).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Долгих Владимир Терентьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского; заведующий кафедрой патофизиологии, Институт профессиональной подготовки и повышения квалификации, г. Москва; e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

**Пьянова Лидия Георгиевна** – доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник, Институт проблем переработки углеводов Сибирского отделения Российской академии наук, г. Омск.

**Ефременко Евгений Сергеевич** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой биохимии, Омский государственный медицинский университет.

**Орлов Юрий Петрович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Омский государственный медицинский университет.

**Золотов Александр Николаевич** – кандидат медицинских наук, кафедра патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет.

**Лихолобов Владимир Александрович** – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель, Институт проблем переработки углеводов Сибирского отделения Российской академии наук.

**Ершов Антон Валерьевич** – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского; доцент кафедры патофизиологии, Институт профессиональной подготовки и повышения квалификации, г. Москва.

**Утробина Илона Братиславовна** – младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, г. Москва.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Vladimir T. Dolgikh** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Leading Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Head, Department of Pathophysiology, Institute of Professional Development and Enrichment, Moscow; e-mail: prof\_dolgih@mail.ru.

**Lidia G. Pyanova** – Doctor of Science (Biology), Associate Professor, Senior Researcher, Institute of Hydrocarbon Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Omsk.

**Evgeny S. Efremenko** – PhD (Medicine), Head, Department of Biochemistry, Omsk State Medical University.

**Yuri P. Orlov** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Anesthesiology and Emergency Medicine, Omsk State Medical University.

**Aleksandr N. Zolotov** – PhD (Medicine), Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University (Omsk).

**Vladimir A. Likholobov** – Doctor of Science (Chemistry), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Academic Supervisor, Institute of Hydrocarbon Processing, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Omsk.

**Anton V. Ershov** – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology; Associate Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Professional Development and Enrichment, Moscow.

**Ilona B. Utrobina** – Junior Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow.