

## СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ, ИНДУЦИРОВАННОЕ НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ПРИ ПЕРОЛОМАХ БЕДРА И КОСТЕЙ ТАЗА. ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ КОРРЕКЦИИ

Ю. П. Орлов<sup>1,2</sup>, А. В. Иванов<sup>2</sup>, В. Т. Долгих<sup>1</sup>, Н. В. Говорова<sup>1,2</sup>, В. Н. Лукач<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Омск  
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

<sup>2</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, Омск  
Россия, 644119, ул. Перелета, 9

### Free Radical Oxidation Induced by Iron Metabolism Disorder in Femoral and Pelvic Fractures and Potential for Its Correction

Y. P. Orlov, A. V. Ivanov, V. T. Dolgih, N. V. Govorova, V. N. Lukach

<sup>1</sup> Omsk State Medical University Ministry of Health of Russian Federation,  
12, Lenin St., Omsk 644099, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Emergency Hospital N1,  
9, Pereleta St., Omsk 644099, Russia

**Цель.** Определить патогенетическую значимость ионов железа в активации процессов свободно-радикального окисления при травматической болезни и обосновать эффективность использования десферала в комплексной терапии этой патологии.

**Материалы и методы.** Изучен обмен железа и интенсивность процессов свободно-радикального окисления у 30 травмированных пострадавших. Пострадавшие были рандомизированы с учетом пола, возраста и тяжести травмы на две группы. В I группу ( $n=15$ ) вошли травмированные, которым проводили стандартную интенсивную терапию. Во II группу ( $n=15$ ) включены пострадавшие, которым в программу интенсивной терапии травматической болезни включали десферал в дозе 8 мг/кг 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. Контрольная группа представлена 10 здоровыми лицами того же возраста. При госпитализации, а также на 3-и–5-е сутки исследовали концентрацию общего и свободного гемоглобина, сывороточного железа и трансферрина, общую антиоксидантную активность сыворотки крови, интенсивность процессов свободно-радикального окисления методом  $Fe^{2+}$ -индуцированной хемилюминесценции, показатели системы гемостаза. Параметры системной гемодинамики исследовали методом интегральной реовазографии. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Biostat и MS Excel. Результаты представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm \delta$ ). Для проверки гипотез использовали критерии Стьюдента ( $t$ ) и Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез —  $p=0,05$ .

**Результаты.** Установлено, что при травматической болезни нарушения обмена железа сопровождаются внутри- и внесосудистым гемолизом, избытком ионов восстановленного железа, которые катализируют реакции свободно-радикального окисления, обуславливают недостаточность антиоксидантной системы и нарушения в системе гемостаза и центральной гемодинамики.

**Заключение.** Использование десферала способствует снижению в сыворотке крови уровня восстановленного железа, уменьшению интенсивности процессов свободно-радикального окисления, устранению расстройств, как в системе гемостаза, так и системной гемодинамики, что подтверждает патогенетическую роль ионов железа в развитии травматической болезни.

**Ключевые слова:** травматическая болезнь; обмен железа; антиоксидантная активность; десферал

Адрес для корреспонденции:

Юрий Орлов  
E-mail: orlov-up@mail.ru

Correspondence to:

Yuri Orlov  
E-mail: orlov-up@mail.ru

**Objective:** To determine the pathogenic significance of iron ions in the activation of free radical oxidation in traumatic disease and evaluate the efficacy of Desferal in the complex therapy of patients with femoral and pelvic fractures.

**Materials and methods.** Iron metabolism and the intensity of free radical oxidation have been studied in 30 patients with traumas. The patients were randomized into two groups by gender, age and the severity of injury. Group I ( $n=15$ ) included the injured patients who received the standard intensive therapy. Group II ( $n=15$ ) included the patients who were treated with Desferal of 8 mg/kg twice daily in 12 hours along with the intensive therapy. The control group comprised of 10 healthy individuals of the same age. The concentration of total and free hemoglobine, serum iron, transferrin, total antioxidant activity of blood serum, the intensity of free radical oxidation by the  $Fe^{2+}$ -induced chemiluminescence and hemostatic parameters were studied on admittance as well as on 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> day of hospitalization. The parameters of systemic hemodynamics were checked by integral rheovasography. Statistical processing of data was carried out using Biostat and MS Excel software. The results were presented as a mean and standard deviation ( $M\pm\sigma$ ). The Student's ( $t$ ) and Mann-Whitney tests were used to prove the hypotheses. The critical level of significance was  $P=0.05$ .

**Results.** It was determined that the disorders of iron metabolism in patients with traumatic disease were accompanied by intra- and extravascular hemolysis, the excess of reduced iron ions catalyzing the free radical oxidation, and failure of antioxidant system and disorders of hemostatic system and central hemodynamics. Desferal lowered the level of reduced iron in blood serum, diminished the intensity of free radical oxidation and eliminated the disorders in hemostasis and systemic hemodynamics.

**Conclusion.** Data confirm the pathogenic role of iron ions in the development of traumatic disease and demonstrate the potential of Desferal to correct the trauma-induced alterations of oxidant-antioxidant system in patients with femoral and pelvic fractures.

**Key words:** traumatic disease; iron metabolism; antioxidant activity; Desferal

DOI:10.15360/1813-9779-2016-1-26-34

## Введение

При критических состояниях, как установлено, отмечается активация процессов свободно-радикального (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 2]. Травматическая болезнь (ТБ) индуцируется множественными переломами длинных трубчатых костей, костей таза, что сопровождается выходом крови во внесосудистое пространство с формированием межтканевых, внутриполостных и забрюшинных гематом, в которых эритроциты подвергаются гемолизу [3]. Освободившиеся при этом ионы  $Fe^{2+}$  нарушают равновесие между прооксидантами и антиоксидантами, увеличивают продукцию активных форм кислорода, усугубляя оксидативный стресс [3]. В результате гемолиза эритроцитов освобождается от 600 до 1000 мг железа, но система транспорта и его утилизации может перенести только от 50,1 до 98,4 мг [3, 4]. Железо разрушенных эритроцитов длительное время остается в тканях и недоступно для трансферрина. Таким образом, при ТБ в раннем периоде резко увеличивается концентрация ионов  $Fe^{2+}$  в циркулирующей крови в результате их всасывания из гематом. На сегодняшний день избыток ионов несвязанного железа можно устранить с помощью лекарственных препаратов — хелаторов, которые широко используются в гематологической практике. В данном случае десферал, как представитель хелаторов железа, наиболее быстро связывает  $Fe^{2+}$ , образуя при этом ферриоксамин, являющийся водорастворимым соединением. Важен тот факт, что связывание свободного железа десфера-

## Introduction

The activation of free radical oxidation (FRO) and lipid peroxidation (LPO) are common in critical illness [1, 2]. Traumatic disease (TB) is induced by multiple fractures of long and pelvic bones and accompanied by blood release into the extravascular space with further development of intertissue, intracavitary and retroperitoneal hematomas where the erythrocytes are exposed to hemolysis [3]. Released  $Fe^{2+}$  ions alter the balance between pro-oxidants and antioxidants increasing the production of reactive oxygen intermediates that aggravate the oxidative stress [3]. Due to erythrocyte hemolysis, 600 to 1000 mg of iron is released, however, the transport and utilization systems are capable to transfer only limited number of  $Fe^{2+}$  ions varying from 50.1 to 98.4 mg [3, 4]. Iron in destroyed red blood cells remains in the tissues for a long time and is not available for transferrin. Thus, in early TB  $Fe^{2+}$  ions concentration in the circulating blood dramatically increases due to their absorption from hematomas. Currently, the excess of unbound iron ions can be eliminated by chelators, which are widely used in hematology. In this case, an iron chelator desferal binds  $Fe^{2+}$  with ferrioxamine that is a water-soluble compound. The most important fact is that the free iron binding by desferal is much stronger than binding by transferrin (desferal 0.01 mg binds 9.35 mg of elemental iron). According to E. Cadet et al., desferal binds iron and rapidly penetrates into the extracellular fluid, cells and mitochondria thus reducing the effect of iron on lipid peroxidation [5]. Therefore, the burning issue is to reveal and confirm the damaging effect of iron ions

## Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

**Таблица 1. Распределение травмированных пациентов по группам абс. (%).**  
**Table 1. Randomization of injured patients into groups abs. (%)**

Parameters	Values of parameters in groups	
	I (n=15)	II (n=15)
Age, yeas	33.8±6.2	36.3±5.4
Gender:		
male	8 (53.3)	10 (66.6)
female	7 (46.7)	5 (33.4) ( $\chi^2=0.1$ ; $d_1=1$ ; $P=0.05$ )
Trauma:		
pelvic fracture	15 (100)	15 (100)
femoral fracture	11 (73)	12 (80)
fracture of both femoral bones	13 (86.6)	13 (86.6)
ribs fracture with hemopneumothorax development	7 (46.7)	9 (60)
Volume of infusion therapy, ml (colloids/crystalloids/FFP/packed RBCs):		
1 <sup>st</sup> day	1500/1500/500/500	1500/1500/500/500
3 <sup>d</sup> day	1000/1500/500/–	1500/1500/500/–
5 <sup>th</sup> day	500/2000/–/–	500/2000/–/–
ALV, patients/days	6/25(40%)	4/25(26.6%)
APACHE II, score		
1 <sup>st</sup> day	17.1±1.4	17.4±2.2
3 <sup>d</sup> day	16.7±2.3	13.4±2.5
5 <sup>th</sup> day	9.8±2.6	8.3±2.7

**Note:** FFP – fresh frozen plasma; packed RBCs – packed red blood cells. No statistically significant differences among groups.

**Примечание:** Для таблиц 1–4: Parameters – показатели; Values of parameters in groups – значения показателей в группах; day – сутки. Age, yeas – возраст, лет; Gender: male, female – пол: мужчины, женщины; Trauma – травма; pelvic fracture – перелом костей таза; femoral fracture – перелом бедренной кости; fracture of both femoral bones – перелом 2 бедренных костей; ribs fracture with hemopneumothorax development – перелом ребер с формированием гемопневмоторакса; Volume of infusion therapy, ml (colloids/crystalloids/FFP/packed RBCs) – Объем инфузионной терапии, мл (коллоиды/кристаллоиды/свежезамороженная плазма/эритроцитарная масса); ALV, patients/days – ИВЛ, человек/суток; score – баллы (здесь и в табл. 2). Статистически значимых различий между группами нет.

лом происходит намного сильнее, чем это делает трансферрин (0,01 мг десферала связывает 9,35 мг элементарного железа). По мнению E. Cadet et al., быстро проникая во внеклеточную жидкость, в клетку и митохондрии, десферал связывает железо и тем самым снижает влияние железа на активацию процессов перекисного окисления липидов [5]. В этой связи актуальным представляется выявление механизма повреждающего действия ионов железа, как эндогенного токсиканта и активного «участника» активации процессов липопероксидации, обуславливающих развитие полиорганной недостаточности при критических состояниях в связи с обширными травматическими повреждениями [3].

Цель исследования – определить патогенетическую значимость ионов железа в активации процессов свободно-радикального окисления при травматической болезни и обосновать эффективность использования десферала в комплексной терапии этой патологии.

### Материал и методы

Обследовано и пролечено 30 пострадавших с ТБ (13 женщин и 17 мужчин) в возрасте 34,3±2,7 лет, поступавших с переломами бедренных костей, ребер и костей таза, сопровождавшихся обширными межмышечными гематомами и гемопневмотораксом (табл. 1).

Тяжесть общего состояния оценивали по шкале APACHE II. Пациенты были рандомизированы с учетом пола, возраста и тяжести травмы на две группы.

as an endogenous toxicant and an active «participant» of stimulation of lipid peroxidation stipulating the development of multiple organ failure in critical illness following the traumatic injury [3].

The objective of the study was to determine the pathogenic significance of iron ions in activation of free radical oxidation in TD and to evaluate the desferal efficacy in the complex therapy of patients with trauma.

### Materials and Methods

30 patients with TD were examined and treated (13 women and 17 men) aged 34.3±2.7 admitted to the hospital with femoral, ribs and pelvic fractures accompanied by extensive intramuscular hematomas and hemopneumothorax (Table 1).

The severity of the general condition was evaluated by APACHE II scale. Patients were randomized into two groups by gender, age and trauma severity. All patients were treated by a standard mode of therapy including the infusion with well-balanced polyionic crystalloids (sterofundin) and colloids (voluven) taking into consideration the extend of blood loss, packed red cells or washed erythrocytes when indicated, as well as the antibacterial and symptomatic therapy (carbapenems (up to 4 gr/daily; omez 40 mg/daily, narcotic analgesics, anti-coagulants (clexane 0.4 s/c). Group I (n=15) included the injured patients who received the standard intensive therapy. Group II (n=15) included the patients who were treated with desferal, 8 mg/kg twice daily in 12 hours along with the intensive therapy. The control group consisted of 10 healthy individuals of the same age.

Всем пациентам назначали базовый объем терапии, включавшей инфузию сбалансированных полиионных кристаллоидов (стерофундин) и коллоидов (волювен) с учетом объема кровопотери, эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов при наличии показаний, антибактериальную и симптоматическую терапию (карбапенемы (до 4 г в сутки, омез 40 мг в сутки, наркотические анальгетики, антикоагулянты — клексан 0,4 п/к). В I группу ( $n=15$ ) вошли пациенты с ТБ, которым проводили интенсивную терапию в стандартном объеме. Во II группу ( $n=15$ ) были включены пациенты, которым в программу интенсивной терапии ТБ дополнительно был включен десферал. Его вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов. Контрольная группа — 10 здоровых лиц того же возраста.

Критерии включения: возраст до 45 лет; наличие переломов бедренной кости, костей таза и ребер; гемопневмоторакс; ранняя госпитализация (до 3 часов с момента получения травмы); тяжесть общего состояния не более 20 баллов по шкале APACHE II, клинико-лабораторные критерии травматического шока I–II степени; содержание гемоглобина в крови на момент госпитализации более 60 г/л.

Критерии исключения: возраст более 45 лет; тяжелые повреждения головного мозга; хронические заболевания сердца, легких и печени; поздняя госпитализация (более 3 часов с момента получения травмы); клинико-лабораторные критерии травматического шока III–IV степени; тяжесть общего состояния более 20 баллов по шкале APACHE II; необходимость в вазопрессорной поддержке; концентрация общего гемоглобина на момент госпитализации менее 60 г/л.

При госпитализации, а также на 3-и 5-е сутки исследовали концентрацию общего и свободного гемоглобина (СГ), количество эритроцитов, концентрацию сывороточного железа (СЖ) с помощью реактивов компании «ДИАСИС», трансферрина (Тф) на автоматическом анализаторе «Konelab-20», билирубина, активность печеночных ферментов, общую антиоксидантную активность (ОАА) сыворотки крови с помощью реактивов фирмы ЗАО «БиоХимМак». Активность антиоксидантной системы выражали в мкмоль/л. Диапазон значений: <280 мкмоль/л — низкая антиоксидантная способность; 280–320 мкмоль/л — средняя антиоксидантная способность; >320 мкмоль/л — высокая антиоксидантная способность. Методом  $Fe^{2+}$ -индуцированной хемилуминесценции ( $Fe^{2+}$ -ХЛ) изучали интенсивность процессов СРО по методу Р. Р. Фархутдинова [7], где регистрировали следующие значения: спонтанную светимость (усл. ед.), светосумму (усл. ед.×мин) и латентный период, отображающий соотношение прооксидантов и антиоксидантов в изучаемой системе, быструю вспышку (усл. ед.), амплитуда которой пропорциональна интенсивности процессов СРО. Исследовали протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), АЧТВ и концентрацию фибриногена [6]. Параметры системной гемодинамики изучали посредством интегральной реографии по Тищенко, при этом определяли ударный объем сердца (УО), минутный объем кровообращения (МОК), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), а также общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), объем циркулирующей крови (ОЦК) и объем внутриклеточ-

Inclusion criteria were age 45 years old; hip, rib and pelvic fractures; hemopneumothorax; early hospitalization (less than 3 hours after trauma); the severity of the general condition not more than 20 scores by APACHE II scale, clinical and laboratory criteria for the traumatic shock I–II; hemoglobin over 60g/l at admission.

Exclusion criteria were: age over 45 years old; severe brain damages; chronic heart, lung and liver diseases; late hospitalization (more than 3 hours after the trauma); clinical and laboratory criteria for traumatic shock III–IV; the severity of general condition more than 20 scores on APACHE II scale; need for vasopressor support; total hemoglobin less than 60 g/l at admission.

At admission and on the 3rd and 5th days the following parameters were investigated: total and free hemoglobin (FH), number of red blood cells, serum iron (SI) (with the aid of reagents of «DIASIS» company), transferrin (TF) (with the aid of automatic analyzer «Konelab-20»), bilirubin, liver enzymes, and total antioxidant activity (TAA) by using ZAO «BioKhimMak» reagents. The integral antioxidant activity was expressed in mcmol/l. Values of parameters varied: from <280 mcmol/liter (low antioxidant capacity) to 280–320 mcmol/l (average antioxidant capacity) and to > 320 mcmol/l (high antioxidant capacity). Using the  $Fe^{2+}$ -induced chemiluminescence ( $Fe^{2+}$ -CL) FRO intensity was studied by method developed by P.P. Farkhutdinov and collaborators [7], in which the following values were determined: spontaneous luminescence (RVU), summarized luminescence («light sum») (RVU×min) and a latent period demonstrating the ratio of pro-oxidants and antioxidants in the studied system, a fast flash (RVU), amplitude of which was proportional to FRO intensity. Other tested parameters included prothrombin index (PTI), thrombin time (TT), PTT and fibrinogen concentration [6]. The parameters of systemic hemodynamics were investigated by the Tischenko integral rheography that estimates stroke volume (SV), minute blood volume (MBV), stroke index (SI), cardiac index (CI), total peripheral vascular resistance (TPR), total blood volume (TBV) and intracellular fluid volume (V in cel.fl.). Assuming that the patients were of different weight and height, when V in cel.fl. was computed the following parameter values were considered as a control norm: the body weight of  $75\pm 5$  kg, height of  $175\pm 5$  cm, intracellular fluid volume of  $10.5\pm 1.5$  l.

Statistical processing of data was carried out using Biostat and MS Excel software. Results were presented as a mean and a standard deviation ( $M\pm\sigma$ ). The Student's ( $t$ ) and the Mann-Whitney tests were used to prove the hypotheses. The critical level of significance was  $P=0.05$ .

## Results and Discussion

By 3<sup>rd</sup> day after trauma severe hemorrhagic anemia was diagnosed that persisted until the 5<sup>th</sup> day of the post-traumatic period (Table 2). Sevenfold increase of free blood Hb with simultaneous reduced levels of SI (up to 60% from the control data) and transferrin (up to 51% from the control values) were revealed; these values dropped to 27% and 25 %, respectively on the 3<sup>rd</sup> day, Transferrin level was slightly increased on day 5 compared to day

## Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

**Таблица 2. Показатели обмена железа и активности СРО при ТБ ( $M \pm \delta$ ).**  
**Table 2. Parameters of iron metabolism and FRO in TD ( $M \pm \delta$ ).**

Parameters	Values of parameters in the groups on the stages of the study					Control	
	I			II			
	1st day	3 <sup>d</sup> day	5 <sup>th</sup> day	1st day	3 <sup>d</sup> day		5 <sup>th</sup> day
Total hemoglobin, g/l	82.4±3.5 <sup>#</sup>	72.3±5.3 <sup>*</sup>	71.2±5.5 <sup>#,*</sup>	88.3±3.2 <sup>#</sup>	94.8±5.3 <sup>#,*</sup>	101.3±3.6 <sup>#,*</sup>	134.3±2.1
Free blood Hb, g/l	0.7±0.08 <sup>#</sup>	0.6±0.04 <sup>#</sup>	0.6±0.03 <sup>#</sup>	0.62±0.11 <sup>#</sup>	0.22±0.09 <sup>#,***</sup>	0.15±0.03 <sup>#,***</sup>	0.11±0.02
Free urine Hb, g/l	0.41±0.13 <sup>#</sup>	0.36±0.15 <sup>#</sup>	0.33±0.31 <sup>#</sup>	0.41±0.14 <sup>#</sup>	0.35±0.06 <sup>#,**</sup>	0.14±0.02 <sup>#,***</sup>	0.14±0.04
Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l	2.3±0.20 <sup>#</sup>	2.1±0.08 <sup>#</sup>	1.9±0.09 <sup>#</sup>	2.3±0.20 <sup>#</sup>	3.1±0.08 <sup>#,***</sup>	3.2±0.08 <sup>#,***</sup>	4.4±0.2
Serum iron, mcml/l	12.8±2.5 <sup>#</sup>	7.1±0.3 <sup>#,*</sup>	11.2±0.9 <sup>#</sup>	8.11±2.19 <sup>#</sup>	10.33±2.43 <sup>#</sup>	13.74±1.13 <sup>#</sup>	21.2±0.3
TIBC, mcml/l	53.74±7.23	58.29±8.61	57.83±10.81	50.74±3.92	53.13±6.16	57.34±2.32 <sup>**</sup>	52.11±7.13
Transferrin, mg/dl	112.9±12.2 <sup>#</sup>	56.5±4.8 <sup>#,*</sup>	68.8±5.7 <sup>#,*</sup>	172.2±14.8 <sup>#</sup>	231.9±120.4 <sup>#,*</sup>	282.2±14.1 <sup>#</sup>	220.0±18.1
TAN, mcml/l	275.3±11.2 <sup>#</sup>	144.1±3.3 <sup>#,*</sup>	318.2±2.7 <sup>*</sup>	252.67±18.74 <sup>#</sup>	328.21±16.3 <sup>#,***</sup>	309.91±13.6 <sup>*</sup>	305.12±9.1
Flash, RVU	1.67±0.14 <sup>#</sup>	2.02±0.37 <sup>#</sup>	1.2±0.42	1.44±0.27 <sup>#</sup>	1.42±0.37 <sup>#,**</sup>	1.2±0.42	1.2±0.08
Light sum, RVU	1.97±0.14 <sup>#</sup>	7.15±0.34 <sup>#,*</sup>	2.15±0.28 <sup>#,*</sup>	1.79±0.34	3.15±0.34 <sup>#,***</sup>	1.45±0.11 <sup>#,***</sup>	1.3±0.09
Maximal luminosity	3.42±0.20 <sup>#</sup>	4.08±1.9 <sup>#</sup>	2.69±0.29 <sup>#</sup>	2.98±0.20	2.46±0.83 <sup>#,***</sup>	2.05±0.12 <sup>#,***</sup>	2.14±0.87
APACHE II, score	22.2±2.1	16.5±1.7 <sup>*</sup>	16.7±2.1 <sup>*</sup>	21.2±1.1	12.3±2.4 <sup>#,***</sup>	8.3±0.5 <sup>#,***</sup>	0

**Notes:** \* – statistically significant in  $P < 0.05$  relatively to the initial data; # – in  $P < 0.05$  relatively to control data; \*\* – statistically significant in  $P < 0.05$  compared with the groups in corresponding period of study.

**Примечание:** Для таблиц 2–4: Values of parameters in the groups on the stages of the study – значения параметров в группах на этапах исследования. Total hemoglobin, g/l – общий гемоглобин, г/л; Free blood Hb, g/l – свободный Hb крови, г/л; Free urine Hb, g/l – свободный Hb мочи, г/л; Erythrocytes, 10<sup>12</sup>/l – эритроциты, 10<sup>12</sup>/л; Serum iron, mcml/l – сывороточное железо, мкмоль/л; TIBC, mcml/l – ОЖСС, мкмоль/л; Transferrin, mg/dl – Трансферрин, мг/дл; TAN, mcml/l – ОАА, мкмоль/л; Flash, RVU – вспышка, усл. ед.; Light sum, RVU – светосумма, усл. ед.; Maximal luminosity – максимальная светимость; Control – контроль. \* – статистически значимо при  $p < 0,05$  относительно исходных данных; # – при  $p < 0,05$  относительно данных контроля; \*\* – статистически значимо при  $p < 0,05$  при сравнении между группами в аналогичный период исследования.

ной жидкости (V вн.ж). Исходя из того, что пациенты имели различную массу тела и рост, при расчетах V вн.ж за норму было взята масса тела 75±5 кг, рост 175±5 см при объеме внутриклеточной жидкости 10,5±1,5 л.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Biostat и MS Excel. Результаты представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm \delta$ ). Для проверки гипотез использовали критерии Стьюдента ( $t$ ) и Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

К 3-м суткам посттравматического периода выявляли постгеморрагическую анемию тяжелой степени, которая сохранялась до 5-х суток посттравматического периода (табл. 2). При этом отмечали 7-кратное увеличение концентрации СГ в крови с одновременным снижением концентрации СЖ (до 60% от данных контроля) и Тф (до 51% от контрольного значения), которые уменьшались в динамике к 3-м суткам еще на 27% и 25% соответственно. К 5-м суткам концентрация Тф несколько возрастала по сравнению с 3-ми сутками. ОАА исходно была ниже контрольных значений, но к 3-м и 5-м суткам отмечали резкое уменьшение ее активности вплоть до нулевого значения у некоторых пациентов. При этом наблюдали увеличение всех параметров Fe<sup>2+</sup>-ХЛ, достигавшее максимума к 3-м суткам и снижение к 5-м суткам.

При использовании в комплексной терапии ТБ десферала, напротив, у пострадавших выявля-

3. TAN values were initially below the control values, but on days 3 and 5 a dramatic decrease (up to 0 value in several patients) in activity of TAN was found. At the same time a growth in all Fe<sup>2+</sup>-ChL parameters with a peak on day 3 and significant drop on day 5.

Using the complex therapy with desferal for TD treatment the increase of Hb up to 7% (due to blood transfusion) and decreased free Hb up to 100% compared to the initial values were detected. All patients exhibited statistically significant reduction in FRO intensity expressed as 2-fold diminished light sum values and 25-percent decrease in a quick flash. Herewith, the increase of transferrin more than 25% and TAN to 24% along with the decrease of free Hb were detected.

Since the iron ions are presented in blood serum and transported together with transferrin, the decrease of serum iron in TD seems secondary to transferrin. Normal TIBC values are indicative of a lack of iron deficiency in the body (in case of iron deficiency, TIBC is always raised) [5]; but hematomas in the fracture sites and in the tissues due to hemothorax and intravascular hemolysis can be the sources of Fe<sup>2+</sup> ions. Inasmuch there is no true iron deficiency in the body in TD, the therapy with evident effect on decreasing the free iron level (due to the binding of excessive ferrum ions and blockade of FRO processes) is considered pathogenetically relevant [8–11].

In respect to the parameters of hemostatic system (Table 3) in patients in group I during the first day the fibrinogen elevation by 53%, shortening of

Таблица 3. Показатели гемостаза при ТБ ( $M \pm \delta$ ).Table 3. Hemostasis parameters in TD ( $M \pm \delta$ ).

Parameters	Values of parameters in the groups on the stages of the study						Control
	I			II			
	1 <sup>st</sup> day	3 <sup>d</sup> day	5 <sup>th</sup> day	1 <sup>st</sup> day	3 <sup>d</sup> day	5 <sup>th</sup> day	
PTI, %	96.3±2.51	81.22±2.3 <sup>*,*</sup>	86.2±1.2 <sup>*,*</sup>	98.2±3.7	98.7±3.0 <sup>**</sup>	99.98±2.1 <sup>**</sup>	94.8±2.1
PTT, sec.	25.3±1.44 <sup>#</sup>	37.8±1.6	35.3±1.7	22.6±1.5 <sup>#</sup>	34.5±2.6 <sup>*,*</sup>	32.1±3.2	33.4±2.1
Fibrinogen, g/l	4.3±0.31 <sup>#</sup>	1.8±0.2 <sup>*,*</sup>	1.9±0.2 <sup>*,*</sup>	4.7±0.2 <sup>#</sup>	2.9±0.3 <sup>*,*,**</sup>	3.2±0.1 <sup>*,*,**</sup>	2.8±0.4
Thrombin time, sec.	21.8±1.1 <sup>#</sup>	36.0±2.9 <sup>*,*</sup>	33.4±3.6 <sup>#</sup>	22.2±1.4 <sup>#</sup>	29.3±2.3 <sup>*,**</sup>	30.7±1.7 <sup>**</sup>	28.4±1.3
Platelets, 10 <sup>9</sup> /l	265±21 <sup>#</sup>	440±27 <sup>*,*</sup>	385±12 <sup>#</sup>	235±17 <sup>#</sup>	320±25 <sup>*,**</sup>	368±27 <sup>*,**</sup>	340±25

**Note:** \* – statistically significant in  $P < 0.05$  relatively to the initial data; # – in  $P < 0.05$  relatively to control data; \*\* – statistically significant in  $P < 0.05$  compared with the groups in corresponding period of study.

**Примечание:** РТИ – ПТИ; РТТ, sec. – АЧТВ, с; Fibrinogen, g/l – фибриноген, г/л; Thrombin time, sec. – тромбиновое время, с; Platelets, 10<sup>9</sup>/l – тромбоциты, 10<sup>9</sup>/л. \* – статистически значимо при  $p < 0,05$  относительно исходных данных; # – при  $p < 0,05$  относительно данных контроля; \*\* – статистически значимо при  $p < 0,05$  при сравнении между группами в аналогичный период исследования.

ли увеличение концентрации гемоглобина на 7%, обусловленное гемотранфузиями, и уменьшение СГ на 100% по сравнению с исходными данными. У всех пациентов отмечали статистически значимое снижение интенсивности процессов СРО, что выражалось в уменьшении светосуммы более чем в 2 раза, а быстрой вспышки – на 25%. При этом параллельно снижению концентрации СГ отмечали и увеличение более чем на 25% содержания Тф и на 24% – ОАА.

Поскольку ионы железа в сыворотке крови присутствуют и транспортируются в комплексе с Тф, то уменьшение концентрации СЖ при ТБ является вторичным по отношению к трансферрину. Нормальная ОЖСС указывает на отсутствие дефицита железа в организме (при его недостатке ОЖСС всегда повышена) [5], а источниками ионов Fe<sup>2+</sup> могут быть гематомы в местах переломов, в тканях, при гемотораксе и внутрисосудистый гемолиз. Так как истинного дефицита железа при ТБ в организме нет, то патогенетически оправданной является терапия, эффект от которой выражается в снижении пула свободного железа в организме за счет связывания избытка ферроионов и блокада активации процессов СРО [8–11].

Относительно показателей системы гемостаза (табл. 3) у пациентов I группы в течение первых суток выявляли повышение уровня фибриногена на 53%, укорочение ТВ на 24%, а АЧТВ на 25% против данных контроля. К началу третьих суток отмечали гипокоагуляцию с повышенной кровоточивостью (наличие подострого течения ДВС синдрома), сохранявшихся до 5–6-х суток. Во II группе у всех пациентов в момент поступления имела место гиперкоагуляция, однако на фоне терапии десфералом к 3-м и 5-м суткам параметры гемостаза оказывались близкими к нормативным значениям.

Изменения, произошедшие в системе гемостаза, объясняются не столько улучшением микроциркуляции на фоне инфузионной терапии, сколько действием десферала (связывание свободного

ТТ by 24% and PTT by 25% compared to the control data were detected. On day 3 the hypocoagulation with excessive bleeding (a subacute DIC syndrome) was observed. It lasted until days 5–6. In patients of group II hypercoagulation on admission was revealed, but due to therapy with desferal the hemostatic parameters normalized on days 3 or 5.

Changes in the hemostatic system occurred not because of the improvement of microcirculation due to basic infusion therapy, but because of the effect of desferal (due to binding of free iron and reduction of catalysts needed for a Fenton reaction) [12]. This was confirmed by experiments [9], where the blood viscosity in rats was studied, and the impact of reduced iron on thrombin modification was assessed [11].

It is known that one of the pathogenetic links in hemostatic disorders is free Hb excess and traumatic effects of Fe<sup>2+</sup> on the endothelium, that both contributes to increased platelet adhesion and activation of vascular-platelet and plasma components of the hemostatic system in hypoperfusion and arterial hypotension following the injury accompanied by a massive blood loss [11, 13].

Data describing central hemodynamics parameters demonstrate that circulatory failure and early stage of hypokinesia occur during the first hours after admission indicating developed traumatic shock (Table 4). Thus, according to the integral rheography data, the patients in group I exhibited almost all hemodynamic indices decreased. Manifested changes were replaced by hypervolemia on day 3 and TBV values were increased by 10%. TPR values were reduced by 10% facilitating the extravasation of fluid into the «third space» due to the syndrome of «capillary leak» and confirmed by the increase of V incl.fl. values 1.21-fold on day 5 after injury.

Moderate hypovolemia was observed on the third day post-injury after the desferal infusion, but 5 days later almost standard values of hemodynamic parameters were observed. The positive changes of hemodynamic parameters in patients of group II

## Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

Таблица 4. Показатели центральной гемодинамики у пациентов при травматической болезни ( $M \pm \delta$ ).  
Table 4. Parameters of central hemodynamics in patients with traumatic disease ( $M \pm \delta$ ).

Parameters	Values of parameters in the groups on the stages of the study						Control
	I			II			
	1 <sup>st</sup> day	3 <sup>d</sup> day	5 <sup>th</sup> day	1 <sup>st</sup> day	3 <sup>d</sup> day	5 <sup>th</sup> day	
BP av., mm Hg	64±5 <sup>#,##</sup>	72±4 <sup>#</sup>	84±6	81±3	92±7 <sup>#</sup>	89±6 <sup>#,##</sup>	84±12
Heart rate, min <sup>-1</sup>	114±7 <sup>#</sup>	112±7 <sup>#</sup>	94±5 <sup>#</sup>	94±3 <sup>#</sup>	86±4 <sup>#</sup>	82±4 <sup>#,##</sup>	76±8
CVP, cm H <sub>2</sub> O	1±0,5 <sup>#</sup>	1±0,5 <sup>#</sup>	5±2 <sup>#</sup>	6±2 <sup>#</sup>	8±2	7±2	8±2
Total blood volume, l	3.1±0.2 <sup>#</sup>	3.2±0.3 <sup>#</sup>	4.6±0.2 <sup>*,#</sup>	3.8±0.3 <sup>#</sup>	4.3±0.3	4.2±0.2	4.2±0.3
MBV, l	3.3±0.2 <sup>#</sup>	3.2±0.2 <sup>#</sup>	4.2±0.2 <sup>#</sup>	4.4±0.1	4.5±0.2	4.6±0.3	4.6±0.2
Cardiac Index, l/min·m <sup>2</sup>	2.6±0.2 <sup>#</sup>	2.5±0.3 <sup>#</sup>	4.1±0.2	3.9±0.2	4.4±0.3 <sup>*,#</sup>	3.9±0.3	3.9±0.2
SI, ml/m <sup>2</sup>	34.8±4.3 <sup>#</sup>	32.7±3.9 <sup>#</sup>	46.4±3.2	44.4±2.3	45.3±3.3	45.3±3.3	43.4±4.2
SV, ml	41.3±5.3 <sup>#</sup>	41.3±5.3 <sup>#</sup>	63.5±5.1	60.5±4.6	65.5±5.6	63.5±5.7	64.6±4.8
TPR, din·c·cm <sup>5</sup>	1676±132 <sup>#</sup>	1724±22 <sup>#</sup>	1010±28 <sup>*</sup>	1210±17 <sup>#</sup>	1240±32 <sup>#</sup>	1240±18 <sup>#</sup>	1106±34
V incl. fl., ml/kg	78±4 <sup>#</sup>	78±3 <sup>#</sup>	102±16 <sup>*,#</sup>	112±8	144±7 <sup>*,#</sup>	114±7	119±10
IT volume, ml/day	4400±350	4800±250	4100±300	4300±210	3200±250	3100±280	—

**Note:** IT volume — volume of infusion treatment. <sup>##</sup> —  $P < 0.05$  in comparison between groups I and II on the 1<sup>st</sup> day; <sup>\*</sup> —  $P < 0.05$  in comparison between groups I and II on the 3<sup>d</sup>; <sup>\*\*</sup> —  $P < 0.05$  in comparison between groups I and II on the 5<sup>th</sup> day; <sup>#</sup> —  $P < 0.05$  in comparison with the control group.

**Примечание:** BP av., mm Hg — АД ср., мм рт. ст.; Heart rate, min<sup>-1</sup> — ЧСС, мин<sup>-1</sup>; CVP, cm H<sub>2</sub>O — центральное венозное давление, см вод. ст.; Total blood volume, l — ОЦК, л; MBV, l — МОК, л; Cardiac Index, l/min·m<sup>2</sup> — СИ, л/мин·м<sup>2</sup>; SI, ml/m<sup>2</sup> — УИ, мл/м<sup>2</sup>; SV, ml — УО, мл; TPR, din·c·cm<sup>5</sup> — ОПСС, дин·с·см<sup>5</sup>; V incl. fl., ml/kg — Ввн. ж., мл/кг; IT volume, ml/day — объем ИТ, мл/сут; IT volume, ml/day — объем инфузионной терапии, мл/сут. <sup>##</sup> —  $p < 0,05$  при сравнении между I и II группами в 1-е сутки; <sup>\*</sup> —  $p < 0,05$  при сравнении между I и II группами на 3-и сутки; <sup>\*\*</sup> —  $p < 0,05$  при сравнении между I и II группами на 5-е сутки; <sup>#</sup> —  $p < 0,05$  при сравнении с контролем.

железа и уменьшения катализаторов для реакции Фентона) [12]. Это подтверждается как нашими экспериментальными исследованиями на животных [9], в которых исследовалась вязкость крови у крыс, так и исследованиями по оценке влияния восстановленного железа на модификацию тромбина [11]. Как известно, одним из звеньев патогенеза нарушений гемостаза является избыток СГ и травматическое воздействие  $Fe^{2+}$  на эндотелий, что в условиях гипоперфузии, артериальной гипотензии способствует повышенной адгезии тромбоцитов с тенденцией к относительному тромбоцитозу и активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза в ответ на травму с массивной кровопотерей [11, 13].

При анализе показателей центральной гемодинамики была выявлена недостаточность кровообращения, формирование гипокинезии кровообращения в течение первых часов после поступления, что укладывается в картину сформировавшегося травматического шока (табл. 4). Так, по данным интегральной реографии, у пациентов I группы отмечали снижение практически всех гемодинамических индексов. На фоне стандартной терапии выявленные изменения на 3-и сутки сменялись гиперволемией, что выражалось в возрастании ОЦК на 10%. При этом ОПСС оставалось сниженным на 10%, что к 5-м суткам способствовало экстравазации жидкости в «третье пространство» за счет синдрома «капиллярной утечки» и подтверждалось увеличением объема внеклеточной жидкости (Ввн.ж.) в 1,21 раза.

При введении десферала на третьи сутки сохранялась умеренно выраженная гиповолемия,

might demonstrate that the exclusion of unbound iron from FRO reactions reduce the damaging effect on biological membranes. Presumably, the hemodynamic disorders in traumatic disease were stipulated by (a) high concentration of ferritin possessing a vasodilatory effect, (b) excessive production of peroxynitrite due to exposure of superoxide radicals [1] to nitrogen oxide (if superoxide dismutase failed) [1, 7], and (3) liberation of free hemoglobin that potentiated vasospasm within the microcirculation [2]. Improvements of microcirculation in group II patients could be indirectly proved by TPR stabilization (that decreased from 1724±22 at admittance to 1210±17 din·s·cm<sup>-5</sup> on day 3), and/or depression of extracellular fluid volume (due to less manifested «capillary leak» syndrome) that may be associated with less negative impact of peroxynitrite and ferritin. These results are compatible with published data [13–15] and confirm the universal role of iron in the development of the incompetence of central hemodynamics in different critical conditions.

Therefore, data demonstrate that desferal as a chelator of iron complexes should be considered as an efficient, related to pathogenesis of critical illness drug potentiating the complex treatment of patients with TD.

## Conclusion

1. In patients with femoral and pelvic fractures followed by the development of intermuscular hematoma associated with further hemolysis, free iron is released and accumulated due to transferrin

но через 5 суток регистрировали практически нормальные показатели всех гемодинамических индексов. Выявленные положительные изменения параметров системной гемодинамики у пациентов II группы могут свидетельствовать о том, что исключение несвязанного железа из реакций СРО приводит к уменьшению повреждающего действия на биологические мембраны. Возможно, что нарушения гемодинамики при травматической болезни обусловлены высокими концентрациями ферритина, обладающего вазодилатирующим действием и избытком пероксинитрита при воздействии супероксидных радикалов [1] на оксид азота (в условиях несостоятельности супероксиддисмутазы) [1, 7], и избытка свободного гемоглобина, потенцирующего спазм сосудов микроциркуляторного русла [2]. Улучшение микроциркуляции у пациентов II группы косвенно можно подтвердить стабилизацией ОПСС (снижение с  $1724 \pm 22$  до  $1210 \pm 17$  дин  $\cdot$  с  $\cdot$  см<sup>-5</sup> к 3-м суткам), снижением V<sub>вн.ж.</sub> (за счет менее выраженного синдрома «капиллярной утечки»), что, возможно, связано с уменьшением отрицательного воздействия пероксинитрита и ферритина. Полученные результаты не противоречат данным, полученным другими авторами [13–15], а напротив, только подтверждают универсальную роль железа в развитии несостоятельности центральной гемодинамики при различных критических состояниях.

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что использование десферала, как хелатора комплексов железа (которое является мощным прооксидантом, приводящим к образованию не только активных форм кислорода и инициации ПОЛ) в программе интенсивной терапии при ТБ, патогенетически обосновано.

## Выводы

1. У пациентов с переломами бедра и костей таза и формированием межмышечных гематом, подвергающихся в дальнейшем гемолизу, происходит высвобождение и накопление свободного железа на фоне трансферриновой недостаточности,

deficiency thus inducing the activation of FRO and antioxidant insufficiency.

2. Excess of iron ions is activated by free hemoglobin producing the vasodilated effect on the regulation of vascular tone exacerbated the disorders of the central hemodynamics and microcirculation with the development of endothelial dysfunction as capillary leak syndrome.

3. Iron molecules not bound by transferring trigger thrombin modification and hemostasis disturbances followed by the development of DIC syndrome aggravating the microcirculation disorder.

4. Desferal as a component of complex intensive therapy of patients with femoral and pelvic fractures seems to be related to pathogenesis of critical illness as a trauma consequence. Desferal lowers the level of reduced iron in blood serum, diminishes the intensity of free radical oxidation, and eliminates the disorders of hemostasis and systemic hemodynamics confirming the pathogenic role of iron ions in the development of traumatic disease.

ти, что способствует активации процессов СРО и антиоксидантной недостаточности.

2. Избыток ионов железа потенцируется также свободным гемоглобином, оказывающим вазодилатирующий эффект на регуляцию сосудистого тонуса, чем усугубляются расстройства центральной гемодинамики и микроциркуляции с последующим развитием эндотелиальной дисфункции в виде синдрома капиллярной утечки.

3. Свободное железо является фактором, способствующим модификации тромбина и расстройствам в системе гемостаза с развитием ДВС-синдрома, усугубляющего нарушения микроциркуляции.

4. Использование десферала в программе интенсивной терапии пациентов с переломами бедра и костей таза патогенетически обосновано, так как способствует снижению уровня в плазме крови восстановленного железа, уменьшению интенсивности реакций СРО, уменьшению нарушений системы гемостаза и системной гемодинамики за счет связывания избыточных количеств ионов железа.

## Литература

1. Владимиров Ю.А., Проксирнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова. М.; 2009: 220.
2. Симоненков А.П., Федоров В.Г. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. *Анестезиология и реаниматология*. 1998; 3: 32–35. PMID: 9693431
3. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 17–21.
4. Орлов Ю.П., Иванов А.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н., Чеснокова М.В., Притыкина Т.В., Петрова Ю.А., Вербицкая В.С., Синеоков С.А. Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 15–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>

## References

1. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V. Svobodnye radikaly i kletochnaya khemilyuminesentsiya. [Free radicals and cell chemiluminescence]. Fakultet Fundamentalnoi Meditsiny MGU Imeni M.V.Lomonosova. Moscow; 2009: 220. [In Russ.]
2. Simonenkov A.P., Fedorov V.G. O geneze narushenii mikrotsirkulyatsii pri tkanevoi gipoksii, shok i disseminirovannom vnutrisosudistom svertyvanii krovi. [Origin of microcirculation disorders in tissue hypoxia, shock and disseminated intravascular blood coagulation]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1998; 3: 32–35. PMID: 9693431. [In Russ.]
3. Sokolov V.A. Mnozhestvennye i sochetannye travmy. [Multiple and concomitant injuries]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 17–21. [In Russ.]
4. Orlov Yu.P., Ivanov A.V., Dolgikh V.T., Lukach V.N., Chesnokova M.V., Pritykina T.V., Petrova Yu.A., Verbitskaya V.S., Sineokov S.A. Narusheniya obmena zheleza v patogeneze kriticheskikh sostoyaniy



## Metabolic Disorders in Critical States and Their Correction

5. Donovan A., Roy C.N., Andrews N.C. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2006; 21: 115–123. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00052.2005>. PMID: 16565477
6. Балуда В.П., Барказан З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Медицина; 1980: 26–29.
7. Рутберг Р.А. Простой и быстрый метод определения содержания фибриногена плазмы. *Лабораторное дело*. 1961; 6: 6–7.
8. Cadet E., Gadenne M., Capron D., Rochette J. Advances in iron metabolism: a transition state. *Rev. Med. Interne*. 2005; 26 (4): 315–324. PMID: 15820567
9. Иванов А.В. Дисбаланс в системе свободно-радикального окисления у пациентов с травматической болезнью и пути его коррекции. *Омский науч. вестник*. 2013; 1: 33–36.
10. Иванов А.В., Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Притыкина Т.В., Иванова А.М. Расстройства микроциркуляции и антиоксидантного потенциала как следствие нарушенного обмена железа при травматической болезни (клинико-экспериментальное исследование). *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2012; 1: 64–69.
11. Fantini G.A., Yoshioka T. Deferoxamine prevents lipid peroxidation and attenuates reoxygenation injury in postischemic skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1993; 264 (6 Pt 2): H1953–H1959. PMID: 8322925
12. Азизова О.А., Швачко А.Г., Асейчев А.В. Влияние ионов железа на функциональную активность тромбина. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2009; 148 (11): 529–532. PMID: 20396790
13. Накашидзе И., Чиковани Т., Самикидзе Т., Бахутешвили В. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 5: 22–24. PMID: 14671904
14. Gordon W. Simulated blood circulation during hemolysis. *Perfusion*. 2001; 16: 345–351.
15. Пасечник И.Н., Крылов В.В., Скобелев Е.И., Мещеряков А.А. Роль окислительного стресса в формировании респираторного дистресс-синдрома у хирургических больных в критических состояниях. *Вестн. интенс. терапии*. 2008; 3: 65–68.

Поступила 13.09.2015

- (eksperimentalnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impaired iron metabolism in the pathogenesis of critical conditions (an experimental study). *General Reanimatology*]. 2011; 7 (5): 15–19. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-15>. [In Russ.]
5. Donovan A., Roy C.N., Andrews N.C. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2006; 21: 115–123. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00052.2005>. PMID: 16565477
6. Baluda V.P., Barkagan Z.S., Goldberg E.D. Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza. [Laboratory methods of hemostasis assessment]. Tomsk: Meditsina Publishers; 1980: 26–29. [In Russ.]
7. Rutberg R.A. Prostoi i bystryi metod opredeleniya sodержaniya fibrinogena plazmy. [Simple and rapid methods of plasma fibrinogen quantification]. *Laboratornoe Delo*. 1961; 6: 6–7. [In Russ.]
8. Cadet E., Gadenne M., Capron D., Rochette J. Advances in iron metabolism: a transition state. *Rev. Med. Interne*. 2005; 26 (4): 315–324. PMID: 15820567
9. Ivanov A.V. Disbalans v sisteme svobodno-radikalnogo okisleniya u patsientov s travmaticheskoi boleznью i puti ego korrektsii. [Disbalance in oxydative-radical system in patients with traumatic disease and methods of its treatment]. *Omsky Nauchnyi Vestnik*. 2013; 1: 33–36. [In Russ.]
10. Ivanov A.V., Orlov Yu.P., Lukach V.N., Pritykina T.V., Ivanova A.M. Rasstroistva mikrotsirkulyatsii i antioksidantnogo potentsiala kak sledstvie narushennogo obmena zheleza pri travmaticheskoi boleznii (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie). [Disturbances of microcirculation and antioxidant potential as a consequence of ferrum exchange in traumatic disease]. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii Imeni N.N.Priorova*. 2012; 1: 64–69. [In Russ.]
11. Fantini G.A., Yoshioka T. Deferoxamine prevents lipid peroxidation and attenuates reoxygenation injury in postischemic skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 1993; 264 (6 Pt 2): H1953–H1959. PMID: 8322925
12. Azizova O.A., Shvachko A.G., Aseichev A.V. Vliyanie ionov zheleza na funktsionalnyu aktivnost trombina. [Effect of iron ions on functional activity of thrombin]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2009; 148 (5): 776–779. PMID: 20396790. [In Russ.]
13. Nakashidze I., Chikovani T., Samikidze T., Bakhutshili V. Proyavlenie oksidantnogo stressa i ego korrektsiya pri travmaticheskom shoke. [Manifestations of oxidative stress and its correction in traumatic shock]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2003; 5: 22–24. PMID: 14671904. [In Russ.]
14. Gordon W. Simulated blood circulation during hemolysis. *Perfusion*. 2001; 16: 345–351.
15. Pasechnik I.N., Krylov V.V., Skobelev E.I., Meshcheryakov A.A. Rol oksislitel'nogo stressa v formirovaniі respiratornogo distress-sindroma u khirurgicheskikh bolnykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. [Role of oxidative stress in pathogenesis of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients]. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2008; 3: 65–68. [In Russ.]

Submitted 13.09.2015