

ВЛИЯНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ НА ПРОТИВОИНФЕКЦИОННУЮ ЗАЩИТУ И КРОВЕТВОРЕНИЕ У ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ (РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**Пивоварова Л.П., Громов М.И., Тулупов А.Н., Лапшин В.Н.,
Осипова И.В., Арискина О.Б., Никитин А.В., Малышев М.Е.,
Маркелова Е.В.**

*ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Цель исследования – изучение влияния дезоксирибонуклеата натрия на противомикробную резистентность и кроветворение у пострадавших с политравмой. Проведено одноцентровое исследование эффективности дезоксирибонуклеата натрия (низкомолекулярных фрагментов нативной ДНК) у 54 пациентов с политравмой. Основная группа – 27 чел., возраст 39 (29-51) лет, тяжесть травмы ISS 26 (22-34) баллов, тяжесть шока $\pm T = +12,9$ (8,7-15,9) часов. Группа сравнения – 27 чел., возраст 40 (26-53), ISS 25 (20-29), $\pm T = +12,3$ (9,3-13,8). Рандомизация: пациентам со случайным четным числом вводили 5 мл содержимого флаконов одной серии (четной), с нечетным числом – другой серии (нечетной) внутримышечно ежедневно с первого по 10 день после травмы. Перед введением препарата, на 8-е, 15-е дни после травмы исследовали в крови: лейкоциты ($\times 10^9/л$), эритроциты ($\times 10^{12}/л$), IL-6 (пг/мл), СРБ (мг/л), CD117⁺ и CD34⁺ мононуклеары, CD14⁺ моноциты, CD14⁺ гранулоциты, HLA-DR⁺ мононуклеары ($\times 10^9/л$), дефенсин + гранулоциты (HNP1-3) (%); гемоглобин (Hb) и общий белок (ОБ) (г/л) крови – в течение госпитализации. На 7-е сутки у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения возросло количество лимфоцитов ($2,36 \pm 0,19/1,83 \pm 0,18$; $p = 0,048$), моноцитов ($0,89 \pm 0,07/0,69 \pm 0,007$; $p = 0,049$), CD117⁺ ($0,81 \pm 0,07/0,44 \pm 0,07$; $p = 0,001$) и CD34⁺ ($0,83 \pm 0,07/0,65 \pm 0,05$; $p = 0,042$) мононуклеаров. На 14-е сутки в основной группе возросло по сравнению с группой сравнения количество CD14⁺ моноцитов ($0,38 \pm 0,03/0,24 \pm 0,02$; $p = 0,041$), HLA-DR⁺ мононуклеаров ($1,34 \pm 0,12/1,04 \pm 0,08$; $p = 0,044$), дефенсин + гранулоцитов ($42,0 \pm 2,4/34,3 \pm 3,7$; $p = 0,044$). У пациентов обеих групп наблюдали сходное снижение концентраций IL-6 и СРБ. Применение препарата способствовало сокращению госпитализации с 39,6 до 32,8 дней, уменьшению количества осложнений с 39 до 21 в сравниваемых группах. В основной группе среднее количество осложнений у одного пациента было в 1,8 раза меньше, чем в группе сравнения

Адрес для переписки:

Пивоварова Людмила Павловна
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»
192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.
Тел.: 8 (812) 384-46-68.
Факс: 8 (812) 384-46-46.
E-mail: pivovaroval@yandex.ru

Address for correspondence:

Pivovarova Lyudmila P.
St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency
Medicine
192242, Russian Federation, St. Petersburg, Budapest str., 3.
Phone: 7 (812) 384-46-68.
Fax: 7 (812) 384-46-46.
E-mail: pivovaroval@yandex.ru

Образец цитирования:

Л.П. Пивоварова, М.И. Громов, А.Н. Тулупов,
В.Н. Лапшин, И.В. Осипова, О.Б. Арискина,
А.В. Никитин, М.Е. Малышев, Е.В. Маркелова
«Влияние дезоксирибонуклеата натрия на
противомикробную защиту и кроветворение
у пострадавших с политравмой (рандомизированное
проспективное, двойное слепое плацебо-
контролируемое исследование)» // Медицинская
иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 729-740.
doi: 10.15789/1563-0625-IOS-1923

© Пивоварова Л.П. и соавт., 2020

For citation:

L.P. Pivovarova, M.I. Gromov, A.N. Tulupov,
V.N. Lapshin, I.V. Osipova, O.B. Ariskina, A.V. Nikitin,
M.E. Malyshev, E.V. Markelova “Influence of sodium
desoxyribonucleate on anti-infectious protection and
hematopoiesis in patients with polytrauma (randomized
prospective, double-blind, placebo-controlled study)”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,
Vol. 22, no. 4, pp. 729-740.
doi: 10.15789/1563-0625-IOS-1923

DOI: 10.15789/1563-0625-IOS-1923

($p = 0,014$). При развитии осложнений: продолжительность анемии ($Hb < 90$ г/л) и гипопроотеинемии ($ОБ < 60$ г/л) в основной группе была меньше, чем в группе сравнения в 2,5 ($p = 0,044$) и 3,5 раза ($p = 0,034$) соответственно.

Применение дезоксирибонуклеата натрия при политравме усиливало миграцию предшественников кроветворения в кровоток, способствовало повышению противоиных инфекционных свойств лейкоцитов, уменьшению продолжительности анемии и гипопроотеинемии, сокращению количества осложнений и срока госпитализации.

Ключевые слова: политравма, противоиных инфекционная защита, кроветворение, гипопроотеинемия, осложнения, дезоксирибонуклеат натрия

INFLUENCE OF SODIUM DESOXYRIBONUCLEATE ON ANTI-INFECTIOUS PROTECTION AND HEMATOPOIESIS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA (RANDOMIZED PROSPECTIVE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY)

Pivovarova L.P., Gromov M.I., Tulupov A.N., Lapshin V.N., Osipova I.V., Ariskina O.B., Nikitin A.V., Malyshev M.E., Markelova E.V.

St. Petersburg I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to evaluate the effect of sodium deoxyribonucleate on anti-infectious resistance and hematopoiesis in patients with polytraumas. A single-center study of sodium deoxyribonucleate effectiveness approved by the local Ethics Committee (protocol No. 4 05/18/2016), was conducted in 54 patients with polytrauma. The main group included 27 people, at the mean age of 39 (29-51) years old; ISS severity score, 26 (22-34). The comparison group comprised 27 people, mean age, 40 years old (26-53), mean ISS severity score was 25 points (20 to 29). The patients with randomly attributed even numbers were injected with 5 ml preparation from vials of even-numbered series, the patients with odd numbers were treated with preparation from the odd-numbered series. They were injected intramuscularly daily from day 1 to day 10 after the injury. Before treatment, as well as on days 8, 15 after injury, peripheral blood was examined for leukocyte, erythrocyte counts, hemoglobin, total protein, blood IL-6, CRP; proportion of $CD117^+$ and $CD34^+$ mononuclear cells, $CD14^+$ monocytes, $CD14^+$ granulocytes, $HLA-DR^+$ mononuclear cells, defensin + granulocytes.

On the day +8, patients from the main group, against the comparison group showed an increase in lymphocytes, monocytes, $CD117^+$ and $CD34^+$ cell counts. Serum IL-6 and CRP were decreased in both groups of the patients to a similar degree. Terms of hospitalization in the main group were 32.8 days, against 39.6 in comparison group. The number of complications per 1 case was, respectively, 21 versus 39, thus being 1.8 times less than in comparison group. When developing complications, anemia ($Hb < 90$ g/l), or hypoproteinaemia (< 60 g/l) in the main group was, respectively, 2.5- and 3.5-fold less than in the comparison group.

Treatment with sodium deoxyribonucleate in polytrauma may promote migration of blood precursors to the bloodstream, increase anti-infectious properties of leukocytes, reduce duration of anemia and hypoproteinemia, number of complications and decrease the terms of hospitalization.

Keywords: polytrauma, anti-infection protection, hematopoiesis, hypoproteinemia, complications, sodium deoxyribonucleate

Введение

Политравма сопровождается кровопотерей, обширными повреждениями тканей и развитием системного воспаления, которые создают повышенную нагрузку на иммунную и кроветворную системы в силу утраты части клеточных элемен-

тов и последующего их повышенного потребления в процессах противоиных инфекционной защиты и репарации. Недостаточные резервы организма для восстановления перечисленных нарушений создают предпосылки для развития различного рода осложнений, влияющих на длительность и эффективность проводимого лечения [1, 14].

В ходе лечения таких пациентов оправдано использование иммунокорректирующих средств, которые поддерживают кроветворение и противоинфекционную защиту и, принципиально важно, не усиливают воспаление, что ограничивает выбор средств, удовлетворяющих этим условиям. Так, в лечении пострадавших с политравмой была показана эффективность внутривенного введения иммуноглобулинов, направленного на ограничение системного воспаления и одновременно активацию фагоцитоза [22]. Д.Р. Ивченко и соавт. [7] приводят данные об эффективности использования синтетических препаратов (бес-тим, галавит), усиливающих противоинфекционные свойства моноцитов крови и не вызывающих активацию системного воспаления. Перспективными средствами для коррекции нарушений кроветворения при сочетанной травме являются препараты, созданные на основе нуклеиновых кислот и применяемые для восстановления кроветворения у пациентов с лучевой болезнью, после химиотерапии, при тяжелом сепсисе [6, 8].

Установлено, что для реализации биологической активности содержащих ДНК препаратов важным моментом является сохранение нативной (неденатурированной) формы дезоксирибонуклеата. Такие препараты повышают пролиферативную активность костного мозга и интенсивность работы клеток ретикуло-эндотелиальной системы, однако они не исследовались при лечении пострадавших с политравмой [6, 8].

Регуляторное действие ДНК осуществляется на клеточном уровне посредством концевых CpG фрагментов ДНК, как метилированных, так неметилированных [26]. Препарат дезоксирибонуклеата натрия Деринат® на концевых участках полипептидных цепочек содержит не менее 50% неметилированных CpG фрагментов, являющихся лигандами эндосомального толл-подобного рецептора 9 (TLR9) [15]. В эксперименте на мышах было выявлено, что местное применение дезоксирибонуклеата натрия уменьшало отек и повреждение кожи в области пролежней. Данный эффект достигался за счет подавления локального окислительного стресса, вызываемого ишемией-реперфузией на тканевом уровне [23].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния дезоксирибонуклеата натрия на противоинфекционную защиту и кроветворение у пострадавших с политравмой.

Материалы и методы

Деринат® – коммерческий препарат дезоксирибонуклеата натрия – (ЗАО «Техномедсервис», Россия, регистрационный № Р N002916/01) представляет собой низкомолекулярные фрагменты нативной ДНК, полученные из молок осетровых

рыб. При введении в организм повышенное накопление и потребление препарата происходит в наиболее активно делящихся клетках – в клетках костного мозга, иммунной системы, кожи и слизистых оболочек [8].

Дизайн исследования – проспективное рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 4 от 18.05.2016 г.).

Критериями включения в исследование были: возраст пострадавших от 18 до 70 лет, наличие травматического шока II (средней) степени тяжести и III (тяжелой) степени с вероятной летальностью менее 50% (прогноз длительности шока $\pm T$ от +7,5 часов до +48 часов) по Ю.Н. Цибину [16].

Критерии невключения: венерические заболевания, вирусный гепатит, ВИЧ, хроническая почечная недостаточность, эндокринная патология, хронические заболевания, требующие приема противовоспалительных препаратов, хроническая алкогольная или наркотическая зависимость, беременность.

Исследуемый препарат и плацебо имели разные по четности серии выпуска. Ни пациенты, ни медицинский персонал не знали, в какой из серий находится действующее вещество. Всем пострадавшим вводили по одному флакону (5,0 мл) препарата/плацебо внутримышечно ежедневно однократно в течение 10 дней, начиная со следующего дня после травмы. Рандомизация осуществлялась на основе генерации 60 случайных чисел. Пациенту с присвоенным случайным четным числом вводилась четная серия препарата, с нечетным – нечетная.

Из 60 последовательно включенных в исследование пострадавших с политравмой (май 2016 – май 2018) в итоговый анализ вошли 54 пациента. Из них 27 человек составили основную группу – I (с применением Дерината®) и 27 – группу сравнения – II (с плацебо). 6 пострадавших были исключены из исследования (перевод в другой стационар, выявление беременности).

Тяжесть полученных повреждений оценивали по шкале ISS [17]; комплексную оценку тяжести травмы и травматического шока, а также вероятный исход рассчитывали по прогностической формуле Ю.Н. Цибина ($\pm T$) [16]. Развивающиеся осложнения учитывали с выделением угрожающих и не угрожающих жизни, а также инфекционных и неинфекционных.

Контрольные значения лабораторных показателей получены при обследовании 28 практически здоровых взрослых в возрасте 18-70 лет.

Всем пациентам проведено клиническое, инструментальное и лабораторное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями.

Дополнительно исследовали состояние иммунитета и кроветворения перед первым введением препарата и далее через 7 и 14 дней (соответственно, через 1, 8 и 15 дней после травмы). Оценивали количество форменных элементов крови и содержание гемоглобина (Hb) (гематологический анализатор Sysmex XT4000, Япония). Определяли фенотипические и активационные маркеры клеток крови иммуноцитохимическим методом с использованием системы визуализации (Novolink Polymer Detection Systems, Великобритания) и моноклональных антител (Leica Biosystems, Великобритания): относительное и абсолютное количество клеток, экспрессирующих рецептор фактора стволовых клеток CD117⁺ (NCL cKIT) и адгезионный рецептор стволовых клеток CD34 (RTU-END), CD14⁺ моноцитов и CD14⁺ нейтрофильных гранулоцитов

(НГ) (NCL-CD14), HLA-DR⁺ мононуклеаров (NCL-LN3), дефенсин⁺ нейтрофильных гранулоцитов, (human neutrophil peptides, HNP 1-3) (Def⁺НГ). Также определяли концентрацию в крови IL-6 (ИФА, АО «Вектор Бест», Россия), С-реактивного белка (СРБ) и общего белка (ОБ) (Cobas 6000, с501, Швейцария). Содержание Hb и ОБ в крови пациентов оценивали в течение всего срока госпитализации. У каждого больного подсчитывали количество дней с зафиксированной анемией (Hb < 90 г/л) и гипопроотеинемией (ОБ < 60 г/л).

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Описательная статистика таблиц представлена показателями средней величины и ее средней ошибки (M±m), а также расчетом процентных долей. Оценка различий количе-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТРАДАВШИХ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

TABLE 1. CHARACTERIZATION OF PATIENTS AND TREATMENT RESULTS

Показатели Indicators	Группы Groups	
	I	II
Количество пациентов Number of patients	27	27
Мужчины (%) Male (%)	21 (78%)	20 (74%)
Возраст, лет Age, years	39 (29-51)	40 (26-53)
Автотравма/кататравма, количество Caraccident/catastrauma, number	22/5	21/6
Шок II степени (%) Shock II degree (%)	17 (63%)	16 (59%)
Шок III степени (%) Shock III degree (%)	10 (37%)	11 (41%)
Тяжесть травмы ISS, баллы Injury severe score, points	26 (22-34)	25 (20-29)
Тяжесть шока ±Т, часы Shock score ±T, hours	+12,9 (8,7-15,9)	+12,3 (9,3-13,8)
Объем гемотрансфузий всего, л Total blood transfusion volume, l	1,8 (0,8-2,5)	1,8 (1,1-2,0)
Средняя длительность госпитализации, сутки Average duration of hospitalization, day	32,8	39,6
Умерли Died	1	2
Количество пациентов с осложнениями Number of patients with complications	13	14
Количество пациентов без осложнений Number of patients without complications	14	13
Общее количество осложнений Total number of complications	21	39

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ

TABLE 2. CONTENT OF THE MAIN POPULATIONS OF WHITE BLOOD CELLS IN PATIENTS

Показатели/ контроль, здоровые взрослые Indicators/control level, healthy adults	Группы пациентов Patient groups	До инъекции Before injection	Через 7 суток After 7 days	Через 14 суток After 14 days	P _{1,2}	P _{1,3}
		1	2	3		
Лимфоциты, 1,88±0,39 × 10⁹/л Lymphocytes, 1.88±0.39 × 10 ⁹ /l	I	1,33±0,09	2,36±0,19	2,04±0,16	0,000	0,000
	II	1,19±0,11 p = 0,329	1,83±0,18 p = 0,048	1,82±0,17 p = 0,352	0,004	0,003
Моноциты, 0,34±0,13 × 10⁹/л Monocytes, 0.34±0.13 × 10 ⁹ /l	I	0,56±0,05	0,89±0,07	0,65±0,07	0,000	0,301
	II	0,54±0,06 p = 0,799	0,69±0,07 p = 0,049	0,46±0,05 p = 0,033	0,110	0,311
Нейтрофилы, 3,1±0,8 × 10⁹/л Neutrophils, 3.1±0.8 × 10 ⁹ /l	I	9,5±0,6	7,0±0,5	5,9±0,5	0,013	0,001
	II	9,6±0,7 p = 0,914	6,9±0,5 p = 0,888	5,5±0,6 p = 0,611	0,014	0,002

Примечание. p – статистическая значимость различий между группами по U-критерию Манна–Уитни. p – статистическая значимость различий по критерию Вилкоксона: p_{1,2} – между 1 и 2 сроками наблюдения, p_{1,3} – между 1 и 3 сроками наблюдения.

Note. p, statistical significance of differences between groups according to the Mann–Whitney U test. p, statistical significance of differences to the Wilcoxon test: p_{1,2}, between 1 and 2 periods of observation; p_{1,3}, between 1 and 3 periods of observation.

ственных показателей произведена с помощью непараметрических критериев: при межгрупповом сравнении – по критерию Манна–Уитни, при внутригрупповом – по тесту Вилкоксона. Достоверной считалась статистическая значимость различий p < 0,05.

Результаты

Пострадавшие обеих групп не различались по возрасту, полу, тяжести повреждений (ISS) и шока (±T), характеру полученных повреждений, объему гемотрансфузионной терапии (табл. 1).

Не было выявлено различий между группами по частоте встречаемости и доминирующей роли повреждений различных частей тела, а также по содержанию проведенного оперативного и консервативного лечения.

На следующие день после травмы пациенты группы I не отличались от группы II по уровню в крови гемоглобина (Hb, г/л -107±3 и 104±4, p = 0,551) и общего белка (ОБ, г/л – 56±1 и 54±2, p = 0,189) соответственно.

Анализ состояния пациентов в ходе стационарного этапа показал, что у 17% всех пациентов с политравмой (5 в группе I и 4 в группе II) отсутствовали какие-либо осложнения. У 33% (9 в группе I и 9 в группе II) отмечали развитие только анемии и/или гипопроотеинемии. У 50% пациентов (13 в группе I и 14 в группе II) были выявлены

как лабораторные признаки анемии и/или гипопроотеинемии, так и клинические осложнения.

Результаты мониторинга состояния кроветворения и иммунитета у пациентов представлены в таблице 2. При сравнительном исследовании количества форменных элементов крови в группе I (получавших Деринат) на 7-е сутки наблюдения выявили достоверно более высокие уровни лимфоцитов и моноцитов по сравнению с группой II. Количество гранулоцитов в обеих группах не различалось в течение всего периода наблюдения.

С целью оценки влияния препарата на ранний этап кроветворения и связанного с ним репаративного процесса исследовали содержание в крови CD117⁺ и CD34⁺ клеток (табл. 3). У пациентов обеих групп исходное содержание этих клеток перед первым введением препарата превышало значение нормы в 3-3,5 раза. Через 7 суток в группе I наблюдали достоверное увеличение количества CD117⁺ клеток в 1,8 раза, в отличие от группы II, где количество этих клеток не изменялось на протяжении всего срока наблюдения. Количество CD34⁺ мононуклеаров через 7 суток достоверно возрастало как у пациентов группы I (в 1,46 раза), так и группы II (в 1,41 раза). При этом в группе I абсолютное количество этих клеток оказалось достоверно большим.

О состоянии ранней противоинойфекционной защиты можно судить по уровню содержания в крови CD14⁺ моноцитов, CD14⁺НГ, HLA-DR⁺

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ CD14⁺, HLA-DR⁺, CD117⁺, CD34⁺ МОНОНУКЛЕАРОВ, CD14⁺ И ДЕФЕНСИН⁺ НЕЙТРОФИЛЫ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 3. CONTENT OF CD14⁺, HLA-DR⁺, CD117⁺, CD34⁺ MONONUCLEARS, CD14⁺ AND DEFENSIN⁺ NEUTROPHILS IN THE BLOOD OF PATIENTS

Показатели/контроль, здоровые взрослые Indicators/control level, healthy adults	Группы пациентов Patient groups	До инъекции Before injection	Через 7 суток After 7 days	Через 14 суток After 14 days	P _{1,2}	P _{1,3}
		1	2	3		
CD117 ⁺ , 0,13±0,10 × 10 ⁹ /л CD117 ⁺ , 0.13±0.10 × 10 ⁹ /l	I	0,46±0,05	0,81±0,07	0,46±0,05	0,001 1,000	0,888 0,640
	II	0,44±0,08 p = 0,833	0,44±0,07 p = 0,001	0,39±0,07 p = 0,421		
CD34 ⁺ мононуклеары, 0,17±0,12 × 10 ⁹ /л CD34 ⁺ mononuclear cells, 0.17±0.12 × 10 ⁹ /l	I	0,57±0,04	0,83±0,07	0,64±0,05	0,003 0,049	0,280 0,070
	II	0,46±0,04 p = 0,058	0,65±0,05 p = 0,042	0,61±0,07 p = 0,729		
Моноциты CD14 ⁺ , 0,03±0,01 × 10 ⁹ /л Monocytes CD14 ⁺ , 0.03±0.01 × 10 ⁹ /l	I	0,29±0,03	0,44±0,04	0,38±0,03	0,041 0,045	0,209 0,490
	II	0,27±0,02 p = 0,615	0,40±0,03 p = 0,712	0,24±0,02 p = 0,041		
Гранулоциты CD14 ⁺ , 1,88±0,20 × 10 ⁹ /л Granulocytes CD14 ⁺ , 1.88±0.20 × 10 ⁹ /l	I	4,5±0,3	3,4±0,2	2,3±0,2	0,029 0,308	0,000 0,061
	II	4,3±0,4 p = 0,826	3,6±0,3 p = 0,554	2,9±0,4 p = 0,348		
CD HLA-DR ⁺ , 0,92±0,25 × 10 ⁹ /л CD HLA-DR ⁺ , 0.92±0.25 × 10 ⁹ /l	I	1,04±0,06	1,52±0,08	1,34±0,12	0,000 0,006	0,030 0,064
	II	0,85±0,06 p = 0,030	1,26±0,13 p = 0,096	1,04±0,08 p = 0,044		
Def ⁺ нейтрофилы, 51,3±14,4% Def ⁺ neutrophils, 51.3±14.4%	I	40,3±2,6	43,4±2,9	42,0±2,4	0,725 0,428	0,037 0,165
	II	42,0±3,0 p = 0,382	38,1±3,0 p = 0,842	34,3±3,7 p = 0,044		

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ IL-6 И СРБ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 4. BLOOD IL-6 AND CRP IN PATIENTS

Показатели/контроль, здоровые взрослые Indicators/control level, healthy adults	Группы пациентов Patient groups	До инъекции Before injection	Через 7 суток After 7 days	Через 14 суток After 14 days	P _{1,2}	P _{1,3}
		1	2	3		
IL-6, 2,11±2,84 пг/мл 2.11±2.84 pg/ml	I	115±14	51±7	25±3	0,000 0,000	0,000 0,000
	II	134±14 p = 0,343	74±9 p = 0,049	29±5 p = 0,496		
СРБ, 1,16±0,66 мг/л CRP, 1.16±0.66 mg/l	I	69±6	82±13	21±4	0,369 0,890	0,000 0,000
	II	84±8 p = 0,141	82±12 p = 1,000	35±7 p = 0,090		

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ТАБЛИЦА 5. СОДЕРЖАНИЕ МОНОНУКЛЕАРОВ CD117⁺, CD34⁺ И Def⁺ НЕЙТРОФИЛОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПОЛИТРАВМЫ

TABLE 5. THE CONTENT OF MONONUCLEAR CELLS CD117⁺, CD34⁺ AND Def⁺ NEUTROPHILS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT COURSE OF POLYTRAUMA

Показатели/ контроль, здоровые взрослые Indicators/control level, healthy adults	а) с осложнениями б) без осложнений a) with complications b) without complications	Группы пациентов Patient groups	До инъекции Before injection	Через 7 суток After 7 days	Через 14 суток After 14 days
CD117⁺, 0,13±0,10 × 10⁹/л CD117 ⁺ , 0.13±0.10 × 10 ⁹ /l	а) б)	I II	0,48+0,06 0,42+0,07 p = 0,522	0,81+0,09 0,21+0,13 p = 0,001	0,68+0,08 0,44+0,11 p = 0,607
		I II	0,49+0,06 0,40+0,05 p = 0,468	0,74+0,11 0,60+0,10 p = 0,356	0,55+0,07 0,42+0,07 p = 0,206
CD34⁺, 0,17±0,12 × 10⁹/л CD34 ⁺ , 0.17±0.12 × 10 ⁹ /l	а) б)	I II	0,48+0,06 0,46+0,07 p = 0,830	0,66+0,07 0,51+0,09 p = 0,278	0,66+0,08 0,41+0,10 p = 0,038
		I II	0,51+0,07 0,41+0,06 p = 0,289	0,82+0,07 0,64+0,06 p = 0,063	0,51+0,05 0,60+0,11 p = 0,467
Def⁺ нейтрофилы, 51,3±14,4% Def ⁺ neutrophils, 51.3±14.4%	а) б)	I II	32,7+4,3 38,3+6,8 p = 0,414	42,8+7,2 36,4+5,8 p = 0,488	45,4+5,8 32,24+5,5 p = 0,102
		I II	28,9+6,4 43,4+6,1 p = 0,120	31,8+5,2 38,1+8,3 p = 0,594	35,8+5,3 34,4+8,1 p = 0,722

Примечание. p – достоверность различий между одноименными подгруппами пациентов в основной группе и группе сравнения по U-критерию Манна–Уитни.

Note. p, the significance of the difference between the groups of patients of the main and comparison according to the Mann–Whitney U test.

мононуклеаров, а также по степени мобилизации из костного мозга в кровь Def⁺НГ. Антигены CD14 экспрессируются в составе Toll-подобных рецепторов 4 типа (Toll-like receptor 4, TLR4) на мембране моноцитов, макрофагов и НГ для раннего распознавания консервативных патоген-ассоциированных мембранных паттернов (ПАМП). Высокоспецифичное распознавание бактериальных антигенов и презентация их Т-лимфоцитам связаны с экспрессией антигенов МНС II класса – HLA-DR – макрофагами, моноцитами, В-лимфоцитами, дендритными клетками. Бактерицидная активность НГ в значительной степени определяется присутствием в лизосомах α-дефенсинов 1-3 типа (антимикробных пептидов), с помощью которых осуществля-

ется киллинг бактерий и вирусов [9]. Дефенсины выявляются в миелоидных клетках, начиная со стадии промиелоцита [4].

Перед первым введением препарата в обеих группах содержание CD14⁺ моноцитов в крови пострадавших в 9-10 раз превышало значение нормы (табл. 3). Через 7 дней количество этих клеток возрастало в обеих группах в 1,5 раза. На 14 суток наблюдали достоверно более высокое содержание CD14⁺ моноцитов в группе I по сравнению с группой II. Содержание CD14⁺НГ плавно снижалось у пациентов обеих групп на протяжении 14 дней, но в большей степени у пациентов группы I. Количество антигенпрезентирующих HLA-DR⁺ мононуклеаров исходно не отличалось от уровня нормы в обеих группах.

ТАБЛИЦА 6. ВЛИЯНИЕ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕАТА НАТРИЯ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНЕМИИ, ГИПОПРОТЕИНЕМИИ И КОЛИЧЕСТВО ОСЛОЖНЕНИЙ

TABLE 6. EFFECT OF SODIUM DEOXYRIBONUCLEATE ON THE DURATION OF ANEMIA, HYPOPROTEINEMIA AND THE NUMBER OF COMPLICATIONS

Показатели/осложнения Indicators/complications	Подгруппа пациентов с осложнениями (а) Patients with complications (a)		p
	основной группы (Ia) of main groupe (Ia)	группы сравнения (IIa) of comparison groupe (IIa)	
Гемоглобин крови < 90 г/л, дни Blood hemoglobin < 90 g/l, days	3,2±1,3	7,9±2,1	0,044
Общий белок сыворотки < 60 г/л, дни Total proteins < 60 g/l, days	8,2±2,2	19,5±4,1	0,034
Количество осложнений у 1 пациента All complications in 1 patient	1,6±0,3	3,0±0,4	0,014
Количество инфекционных не угрожающих жизни осложнений у 1 пациента Non-life-threatening infectious in 1 patient	0±0	0,9±0,3	0,044

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

Через 7 дней количество этих клеток достоверно возрастало в обеих группах в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем. В группе I достигнутое повышение сохранялось и на 14-й день наблюдения в отличие от группы II, что свидетельствовало об активирующем влиянии препарата на антигенпрезентирующую функцию мононуклеаров.

Содержание в крови Def⁺НГ до введения препарата в обеих группах было в пределах референсных значений. В группе I наблюдали небольшой рост относительного содержания Def⁺НГ на протяжении 14 дней (табл. 3), в то время как у пациентов группы II доля этих клеток плавно снижалась в популяции гранулоцитов, достигая достоверного различия между группами к 14-му дню.

Итак, усиление миграции в кровь предшественников кроветворения (CD117⁺ и CD34⁺) под влиянием Дерината происходило к 7-му дню наблюдения. К 14-му дню возрастало количество клеток, отражающих состояние противoinфекционной защиты, — CD14⁺ моноцитов, HLA-DR⁺ мононуклеаров, Def⁺НГ.

Введение препарата не сопровождалось усилением системного воспаления у обследованных пациентов (табл. 4). Высокие концентрации ИЛ-6 и СРБ, исходно отмеченные у пациентов обеих

групп, одинаково плавно снижались на протяжении 14 дней.

Для более детального изучения эффективности применения Дерината® в группах I и II были выделены подгруппы: а) с клинически значимыми осложнениями (инфекционными, неинфекционными, угрожающими жизни, не угрожающими жизни — 13 чел.) и б) без осложнений (14 чел.).

При сравнительном анализе содержания в крови предшественников кроветворения и клеток противoinфекционной защиты (табл. 5) выявили более выраженный иммунокорректирующий эффект Дерината® у пациентов с осложнениями (подгруппы Ia и IIa). В подгруппе Ia наблюдали 1,7-кратное увеличение содержания CD117⁺ мононуклеаров к 7-м суткам после начала введения препарата в отличие от 2-кратного снижения содержания этих клеток у пациентов подгруппы IIa (p = 0,001). Содержание CD34⁺ мононуклеаров возрастало в подгруппе Ia в 1,4 раза к 14 дню и достоверно отличалось от аналогичного показателя в подгруппе IIa (p = 0,038). В подгруппах Ib и IIb не выявили достоверных различий в содержании CD117⁺ и CD34⁺ мононуклеаров в течение 14 дней.

Характерной особенностью пациентов с политравмой оказалось уменьшение доли НГ, содержащих антимикробные пептиды — дефенсины (Def⁺НГ). У пациентов подгрупп, получавших Деринат® (Ia и Ib), отметили тенденцию постоянного роста содержания этих клеток в течение 14 дней, причем более выраженное увеличение наблюдали в подгруппе Ia (с осложнениями). В подгруппах, получавших плацебо (Ib и IIb), процентное содержание Def⁺НГ постепенно снижалось на протяжении 14 дней (табл. 5).

Общеклиническая оценка применения Дерината в комплексной терапии пациентов с политравмой была следующей. Продолжительность стационарного лечения у пациентов группы I, получавших Деринат, оказалась меньше на 7 дней и составила 32,8 дня, в то время как в группе II с плацебо — 39,6 дня. Наибольший эффект препарата выявили в группах с осложнениями политравмы (табл. 6). У пациентов подгруппы Ia по сравнению с пациентами подгруппы IIa использование Дерината® способствовало достоверному уменьшению количества осложнений в 1,8 раза, причем преимущественно за счет инфекционных, не угрожающих жизни. Также отметили достоверное уменьшение продолжительности анемии и гипопроотеинемии у пациентов подгруппы Ia по сравнению с пациентами подгруппы IIa на 4,7 дня и 11,3 дня соответственно.

При введении препарата мы не наблюдали усиления местных и системных проявлений воспаления, а также каких-либо иных нежелательных эффектов.

Обсуждение

Обширные повреждения, в том числе и механические, являются причиной интенсивной миграции клеток из костного мозга, в том числе и стволовых, необходимых для восстановления тканей, усиления противоинфекционной защиты и формирования репаративных процессов. Уровень активации костномозгового кроветворения, репаративной активности и репопуляции гемопоэтических стволовых клеток можно оценивать по количеству циркулирующих в крови мононуклеаров, экспрессирующих рецептор фактора роста стволовых и тучных клеток CD117 (SCFR, тирозинкиназа Kit) и адгезионный рецептор стволовых клеток CD34 [19]. Количество циркулирующих в крови моноцитов и зрелых гранулоцитов и их способность к активации отражают компетентность костномозгового кроветворения при политравме.

Положительный результат применения нативных фрагментов ДНК у пострадавших с политравмой состоял в увеличении в крови количества мононуклеаров, экспрессирующих рецептор

фактора роста стволовых и тучных клеток CD117 и адгезионный рецептор стволовых клеток CD34 (табл. 3), что свидетельствовало об усилении миграции стволовых клеток в кровотоки. Максимум этого эффекта отмечался через 7 дней после начала введения препарата.

Известно, что у здоровых взрослых около половины НГ содержат в лизосомах антимикробные пептиды α -дефенсины 1-3 типа (Def⁺НГ), которые осуществляют лизис микроорганизмов внутри- и внеклеточно. При политравме скорость противоинфекционного «реагирования» фагоцитов приобретает особое значение в силу легкости проникновения инфекции через поврежденные покровные ткани и транслокации эндогенной микрофлоры со слизистых оболочек в кровь в условиях нарушенной гемодинамики и тканевой гипоксии [11]. У пациентов, получавших Деринат®, наблюдали достоверное увеличение относительного содержания в крови Def⁺НГ, в то время как у пациентов, получавших плацебо, этот показатель прогрессивно снижался (табл. 3).

Острая анемия и гипопроотеинемия являются закономерным следствием тяжелой травмы и массивной кровопотери. Применение Дерината® способствовало уменьшению длительности посттравматической анемии и гипопроотеинемии (табл. 6). Это крайне важно для устранения неблагоприятного действия тканевой и гемической гипоксии, улучшения белкового обмена, а также восстановления антимикробного потенциала крови и активизации репаративного процесса в тканях.

Результаты исследования продемонстрировали, что в условиях дополнительной активации костномозгового кроветворения у пострадавших с политравмой могут быть улучшены результаты лечения. У пациентов, пролеченных с применением Дерината®, количество выявленных осложнений оказалось в 1,8 раза меньше, чем у пациентов группы с плацебо.

Иммунорегулирующее действие Дерината® связано с наличием в нативных фрагментах ДНК метилированных и неметилированных CpG (цитозин-фосфат-гуанин) дезоксинуклеотидов. Оба вида CpG дезоксинуклеотидов способны оказывать активирующее влияние на реакции врожденного иммунитета. После проникновения внутрь клетки неметилированные CpG мотивы активируют экспрессию TLR-9 на мембранах эндосом моноцитов, макрофагов, В-лимфоцитов и дендритных клеток [15, 24]. Конститутивно этот рецептор экспрессируют только В-лимфоциты и плазмоцитоподобные дендритные клетки (pDC) [12, 25]. Метилированные CpG дезоксинуклеотиды также способны вызывать активацию клеток иммунной системы, но при этом задействованы

другие сигнальные пути [20]. В силу сходства неметилированных CpG мотивов фрагментированной ДНК с ПАМП микроорганизмов они распознаются как антигены. В результате происходит активация внутриклеточных сигнальных путей, повышение антигенпрезентирующей способности клеток, усиление продукции микробицидных факторов и цитокинов. Активированные иммунокомпетентные клетки вызывают вторичную активацию клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, повышают продукцию гемопоэтинов. То есть все клетки иммунной системы могут активироваться после взаимодействия с CpG-ДНК: непосредственно или посредством костимуляции [18].

В экспериментальных условиях выявлена способность дезоксирибонуклеата натрия повышать уровень некоторых провоспалительных агентов. По данным Т.В. Русиновой [13], препарат усиливал продукцию ИЛ-8 и интерферона-альфа клетками крови здоровых людей и пациентов с острыми воспалительными заболеваниями носоглотки *in vitro*. В противоположность этому J. Liu и соавт. [23] наблюдали противовоспалительное действие Дерината® при применении его в виде аппликаций на область экспериментального пролежня, состоявшее в ингибировании альфа-рецептора ИЛ-6 в зоне пролежня.

В ходе настоящего исследования было установлено, что у пострадавших с политравмой ак-

тивация кроветворения и противоинфекционной защиты, достигнутая в результате введения Дерината®, не сопровождалась усилением системного воспаления (табл. 4).

Заключение

Введение нативных фрагментов дезоксирибонуклеата натрия пострадавшим с политравмой ежедневно с 1-го по 10-й дни после травмы активировало миграцию предшественников кроветворения из костного мозга в кровотоки и усиливало противоинфекционную защиту организма посредством увеличения количества нейтрофильных гранулоцитов, содержащих антимикробные пептиды – α -дефенсины 1-3 типа, и моноцитов, экспрессирующих антигены распознавания ЛПС (CD14⁺) и антигенпрезентирующие мембранные комплексы (CD HLA-DR⁺).

Корректирующее влияние дезоксирибонуклеата натрия в наибольшей степени проявилось у пациентов с осложнениями политравмы. Применение препарата способствовало уменьшению продолжительности и степени выраженности посттравматической гипопроотеинемии и анемии. Положительный клинический эффект дополнительного применения препарата в комплексном лечении пациентов состоял в сокращении срока госпитализации и уменьшении количества осложнений. При этом не наблюдалось усиления местных и системных проявлений воспаления.

Список литературы / References

1. Багненко С.Ф., Пивоварова Л.П., Осипова И.В., Малышев М.Е., Арискина О.Б. Состояние гранулоцитопоэза у пациентов с тяжелым сепсисом, развившимся после сочетанной механической травмы // *Инфекции в хирургии*, 2013. № 1. С. 44-48. [Bagnenko S.F., Pivovarova L.P., Osipova I.V., Malyshev M.E., Ariskina O.B. The state of granulocytopenia in patients with severe sepsis that developed after combined mechanical trauma. *Infeksii v khirurgii = Infections in Surgery*, 2013, no. 1, pp. 44-48. (In Russ.)]
2. Багненко С.Ф., Пивоварова Л.П., Осипова И.В., Малышев М.Е., Арискина О.Б. Посттравматическая анемия у пострадавших с тяжелой механической травмой // *Скорая медицинская помощь*, 2013. Т. 14, № 4. С. 41-46. [Bagnenko S.F., Pivovarova L.P., Osipova I.V., Malyshev M.E., Ariskina O.B. Post-traumatic anemia in patients with severe mechanical injury. *Skoraya meditsinskaya pomoshch = Emergency Medical Care*, 2013, Vol. 14, no. 4, pp. 41-46. (In Russ.)]
3. Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. Действие дезоксирибонуклеиновой кислоты прокариот на гуморальные и клеточные факторы врожденного и адаптивного иммунитета позвоночных // *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2009. № 3. С. 8-12. [Besednova N.N., Zaporozhets T.S. The effect of prokaryotes deoxyribonucleic acid on humoral and cellular factors of innate and adaptive vertebrate immunity. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2009, no. 3, pp. 8-12. (In Russ.)]
4. Будихина А.С., Пинегин Б.В. α -Дефенсины — антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции // *Иммунология*, 2008. № 5. С. 317-320. [Budikhina A.S., Pinegin B.V. α -Defensins – antimicrobial peptides of neutrophils: properties and functions. *Immunologiya = Immunology*, 2008, no. 5, pp. 317-320. (In Russ.)]
5. Громов М.И., Пивоварова Л.П. Применение иммуномодулятора деринат в лечении хирургических больных с тяжелым сепсисом // *Фундаментальные исследования*, 2012. № 7. С. 289-295. [Gromov M.I., Pivovarova L.P. The use of the immunomodulator derinat in the treatment of surgical patients with severe sepsis. *Fundamentalnyye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 7, pp. 289-295. (In Russ.)]
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Петров А.В., Никитин А.В. К механизму стимуляции иммуногенеза нуклеином натрия // *Иммунология*, 1981. № 1. С. 52-55. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Petrov A.V., Nikitin A.V.

To the mechanism of stimulation of immunogenesis by sodium nucleinate. *Immunologiya = Immunology*, 1981, no. 1, pp. 52-55. (In Russ.)]

7. Ивченко Д.Р., Пивоварова Л.П., Тулупов А.Н. Иммунопрофилактика посттравматической эмпиемы плевры // Скорая медицинская помощь, 2004. Т. 5, № 3. С. 159-160. [Ivchenko D.R., Pivovarova L.P., Tulupov A.N. Immunoprophylaxis of post-traumatic pleural empyema. *Skoraya meditsinskaya pomoshch = Emergency Medical Care*, 2004, Vol. 5, no. 1, pp. 159-160. (In Russ.)]

8. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Научная книга, 2007. 240 с. [Kaplina E.N., Weinberg Yu.P. Derinat is a natural immunomodulator for children and adults. Ed. 3rd, fix and add.]. Moscow: Scientific Book, 2007. 240 p.

9. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алешина Г.М., Шамова О.В. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета: мультифункциональность // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии, 2006. № 2. С. 98-105. [Kokryakov V.N., Kovalchuk L.V., Aleshina G.M., Shamova O.V. Cationic antimicrobial peptides as molecular factors of immunity: multifunctionality. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology Epidemiology and Immunology*, 2006, no. 2, pp. 98-105. (In Russ.)]

10. Лебедев В.Ф., Гаврилин С.В., Киров М.Ю., Неймарк М.И., Левит А.Л., Малкова О.Г., Останин А.А., Черных Е.Р., Стрельцова Е.И., Конь Е.М., Николенко А.В., Лебедев М.Ф., Чернышкова М.В., Ващенко В.В., Рудь А.А. Результаты многоцентрового проспективного контролируемого исследования эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса // Интенсивная терапия, 2007, № 3. С. 20-31. [Lebedev V.F., Gavrillin S.V., Kirov M.Yu., Neymark M.I., Levit A.L., Malkova O.G., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Streltsova E.I., Kon E.M., Nikolenko A.V., Lebedev M.F., Chernyshkova M.V., Vashchenkov V.V., Rud A.A. The results of a multicenter prospective controlled study of the effectiveness of the drug recombinant human interleukin-2 (roncoleukin) in the complex intensive care of severe sepsis. *Intensivnaya terapiya = Intensive Care*, 2007, no. 3, pp. 20-31. (In Russ.)]

11. Малышев М.Е., Садылаев Д.Ш., Арискина О.Б., Попенко Л.Н. Бактериальная транслокация в системный кровоток у пострадавших с сочетанной травмой // Вестник Авиценны, 2012. Т. 53, № 4. С. 53-56. [Malyshev M.E., Sadulayev D.Sh., Ariskina O.B., Popenko L.N. Bacterial translocation into the systemic circulation in patients with combined trauma. *Vestnik Avicenny = Bulletin of Avicenna*, 2012. Vol. 53, no. 4, pp. 53-56. (In Russ.)]

12. Половинкина В.С., Марков Е.Ю. Структура и иммуноадьювантные свойства CpG-ДНК // Медицинская иммунология, 2010. Т. 12, № 6. С. 469-476. [Polovinkina V.S., Markov E.Yu. The structure and immunoadjuvant properties of CpG-DNA. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 6, pp. 469-476. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2010-6-469-476.

13. Русинова Т.В. Механизм влияния препаратов нуклеиновых кислот на продукцию провоспалительных цитокинов *in vitro* в норме и при инфекционном процессе // Современные проблемы науки и образования, 2016. № 3. С. 11-14. [Rusinova T.V. The mechanism of influence of nucleic acid preparations on the production of pro-inflammatory cytokines *in vitro* in the norm and in the infectious process. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2016, no. 3, pp. 11-14. (In Russ.)]

14. Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., Курыгин А.А. Травматическая болезнь и ее осложнения. СПб.: Политехника, 2004. 414 с. [Seleznev S.A., Bagnenko S.F., Shapot Yu.B., Kurygin A.A. Traumatic disease and its complications]. St. Petersburg: Polytechnic, 2004. 414 p.

15. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский иммунологический журнал, 2013. Т. 7 (16), № 4. С. 385-390. [Filatov O.Yu., Kashaeva O.V., Bugrimov D.Yu., Klimovich A.A. Morphophysiological principles of the immunological action of eukaryotic DNA. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2013, Vol. 7 (16), no. 4, pp. 385-390. (In Russ.)]

16. Цибин Ю.Н. Многофакторная оценка тяжести травматического шока в клинике // Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 1980. Т. 125, № 9. С. 62-67. [Tsibin Yu.N. A multivariate assessment of the severity of traumatic shock in a clinic. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 1980, Vol. 125, no. 9, pp. 62-67. (In Russ.)]

17. Baker S.P., O'Neill B. The injury severity score: update. *J. Trauma*, 1976, Vol. 16, no. 11, pp. 882-885.

18. Ballas Z.K. Modulation of NK cell activity by CpG oligodeoxynucleotides. *Immunologic Research*, 2007, Vol. 39, no. 1-3, pp. 15-21.

19. Edling C.E., Hallberg B. c-Kit – a hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007, Vol. 39, no. 11, pp. 1995-1998.

20. Goerdts S., Orfanos C.E. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells. *Immunity*, 1999, no. 10, pp. 137-142.

21. Goldfarb Y., Levi B., Sorski L., Frenkel D., Ben-Eliyahu S. CpG-C immunotherapeutic efficacy is jeopardized by ongoing exposure to stress: Potential implications for clinical use. *Brain Behav. Immun.*, 2011. Vol. 25, no. 1, pp. 67-76.
22. Lee M.L., Strand V. Intravenous immunoglobulins in clinical practice. Marcel Dekker. New York, Basel, Hong Kong, 1997. 509 p.
23. Liu J., Rybakina E.G., Korneva E.A., Noda M. Effects of Derinat on ischemia-reperfusion-induced pressure ulcer mouse model. *J. Pharmacol. Sci.*, 2018, Vol. 138, no. 2, pp. 123-130.
24. Schetter C., Vollmer J. Toll-like receptors involved in the response to microbial pathogens: development of agonists for Toll-like receptor 9. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.*, 2004, Vol. 7, no. 2, pp. 204-210.
25. Vollmer J., Krieg A.M. Immunotherapeutic applications of CpG oligodeoxynucleotide TLR9 agonists. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2009, Vol. 61, no. 3, pp. 195-204.
26. Vollmer J., Weeratna R.D., Jurk M., Samulowitz U., McCluskie M.J., Payette P., Davis H.L., Schetter C., Krieg A.M. Oligodeoxynucleotides lacking CpG dinucleotides mediate Toll-like receptor 9 dependent T helper type 2 biased immune stimulation. *Immunology*, 2004, Vol. 113, no. 2, pp. 212-223.

Авторы:

Пивоварова Л.П. — д.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Громов М.И. — д.м.н., руководитель отдела эфферентной терапии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Тулупов А.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела сочетанной травмы ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Лапшин В.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела анестезиологии и реанимации ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Осипова И.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Арискина О.Б. — к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Никитин А.В. — врач отдела сочетанной травмы ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Мальшев М.Е. — д.б.н., заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Маркелова Е.В. — врач клинической лабораторной диагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pivovarova L.P., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Laboratory Diagnostics, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Gromov M.I., PhD, MD (Medicine), Head, Effluent Therapy Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Tulupov A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Combined Injury Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Lapshin V.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Anesthesiology and Resuscitation Department, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Osipova I.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Laboratory Diagnostics, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Ariskina O.B., PhD (Biology), Research Associate, Department of Laboratory Diagnostics, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Nikitin A.V., Combined Trauma Physician, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Malyshev M.E., PhD, MD (Biology), Head, City Laboratory of Immunogenetics and Serodiagnosis, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Markelova E.V., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 25.12.2019

Отправлена на доработку 19.01.2020

Принята к печати 06.05.2020

Received 25.12.2019

Revision received 19.01.2020

Accepted 06.05.2020