

Моделирование и исследование политравмы в эксперименте

Ю.Г. ШАПКИН, П.А. СЕЛИВЕРСТОВ

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского
ул. Большая Казачья, 112, Саратов, 410012, Российская Федерация

В обзоре рассмотрены основные направления и принципы экспериментального исследования политравмы на моделях у животных.

Современные экспериментальные модели политравмы воспроизводят сочетания наиболее часто встречающихся и клинически значимых повреждений головы, груди, живота, конечностей и имитируют сложные патологические процессы, развивающиеся у пациентов с тяжелой множественной травмой. Стандартные модели политравмы у животных позволяют проводить эксперименты с достоверной повторяемостью результатов и объяснить изменчивость многих клинических данных. Между тем, экспериментальное моделирование политравмы имеет ряд ограничений, связанных с межвидовыми различиями животных, искусственностью воспроизведения повреждений, влиянием анестезии на оцениваемые физиологические показатели. Возможности изучения позднего посттравматического периода в эксперименте ограничивает малая длительность наблюдения за животными в большинстве исследований.

Экспериментальные исследования политравмы сосредоточены на изучении местных и системных воспалительных реакций, коагулопатии, метаболических нарушений, вызываемых шоком, механизмов развития полиорганной дисфункции и посттравматических осложнений. Воспроизведение у разных групп животных изолированных и различных вариантов сочетанных травм позволяет установить патогенетическую значимость каждого отдельного повреждения, а также определить механизмы их взаимовлияния при политравме. В эксперименте проводится апробация и сравнение эффективности методов терапии, оценка влияния различных оперативных вмешательств на физиологические и морфологические показатели при политравме.

Ключевые слова политравма, множественная травма, экспериментальная модель, воспалительный ответ, полиорганная недостаточность, шок, коагулопатия.

Modeling and Experimental Study of Polytrauma

Y.G. SHAPKIN, P.A. SELIVERSTOV

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russian Federation

The review considers the main directions and principles of experimental investigation of polytrauma on animal models.

Modern experimental models of combinations of polytrauma reproduce the most common and clinically significant damage to the head, chest, abdomen, extremities, and mimic the complex pathological processes that occur in patients with severe multiple trauma. Standard models polytrauma animals allow experiments with accurate repeatability of the results and explain the variability of many of the clinical data. Meanwhile, experimental modeling polytrauma has a number of limitations associated with animal species differences, artificial reproduction damage, assessed the influence of anesthesia on the physiological indicators. The possibilities of studying late posttraumatic period in the experiment limits the short duration of observation of the animals in most studies.

Experimental studies have focused on the study of polytrauma local and systemic inflammatory reactions, coagulopathy, metabolic disorders caused by shock, multiple organ dysfunction of the mechanisms of development and post-traumatic complications. Playing in different groups of animals isolated and different variants of combined injuries allows you to set the pathogenetic significance of each individual injury and to determine the mechanisms of their mutual influences in polytrauma. In an experiment carried out testing and comparing the effectiveness of therapies, assessment of the impact of different surgical procedures on the physiological and morphological parameters in polytrauma.

Key words polytrauma, multiple trauma, experimental model, inflammatory response, multiple organ failure, shock, coagulopathy.

Тяжелая множественная и сочетанная травма составляет одну из самых серьезных медицинских и социальных проблем человечества. Политравма характеризуется многообразием вариантов, различающихся по степени тяжести и сочетанию повреждений, что служит причиной противоречивых результатов многих клинических исследований. Моделирование в экспериментальной хирургии стало одним из основных методов научного исследования, способствующего

ускорению понимания патогенеза тяжелой травмы и разработке эффективных методов её лечения [1]. Стандартные модели политравмы у животных позволяют проводить эксперименты с достоверной повторяемостью результатов и объяснить изменчивость клинических данных. Поиск новых моделей политравмы не прекращается, что свидетельствует об актуальности её экспериментального изучения.

© Ю.Г. Шапкин, П.А. Селиверстов. Моделирование и исследование политравмы в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2016; 9: 1: 63-71. DOI: 10.18499/2070-478X-2016-9-1-63-71.

Экспериментальное моделирование политравмы

Разработанные модели политравмы воспроизводят у животных различные сочетания наиболее часто встречающихся и клинически значимых повреждений головы, груди, живота и конечностей. Кровопотеря и шок являются ключевыми факторами патогенеза тяжелой травмы, поэтому во многих моделях политравмы индуцируют геморрагический шок, имитируя «контролируемое» или «неконтролируемое» кровотечение.

«Контролируемое» кровотечение моделируют извлечением крови по катетеру из бедренной артерии в количестве 40-60% от общего объема крови животного [4, 18, 27] или до снижения и поддержания среднего артериального давления на уровне 30-50 мм рт. ст. [8, 13, 21]. Преимуществом модели шока с расчетным объемом кровопотери является возможность оценить гемодинамические компенсаторные механизмы, но степень их выраженности зависит от многих факторов, в том числе от индивидуальных особенностей организма животного, что снижает повторяемость эксперимента. Модели шока с контролируемой гипотонией более стандартизированы, но в силу своей искусственности в меньшей степени воспроизводят клиническую ситуацию. Степень тяжести геморрагического шока с «контролируемым» кровотечением регулируется заданным объемом кровопотери, уровнем гипотонии и длительностью шока. Продолжительность шока призвана имитировать догоспитальный период и составляет в большинстве моделей от 45 до 90 минут [15, 21]. Последующая инфузионная терапия воспроизводит реанимационный этап лечения.

«Неконтролируемое» кровотечение вызывается повреждением после лапаротомии селезенки [4] или печени скальпелем [16] или зажимом [20, 31]. Кровотечению позволяют продолжаться от 30 секунд [16, 20] до 15-30 минут [4, 31], после чего его останавливают тампонадой. В отличие от шока с контролируемой кровопотерей, модели шока, вызванные «неконтролируемым» кровотечением, менее стандартизованы, но в наибольшей степени воспроизводят клиническую ситуацию, дают возможность исследовать механизмы гемостаза и эффективность различных вариантов гемостатической терапии, имитировать оперативные способы остановки кровотечения и его рецидива. Поэтому в ряде моделей политравмы геморрагический шок индуцируют комбинацией «контролируемого» и «неконтролируемого» кровотечений, что повышает клиническое значение модели [18, 20, 21].

Закрытую черепно-мозговую травму (ЧМТ) у мышей и крыс воспроизводят свободным падением груза на обнаженный участок черепа [30, 34, 35] или на прикрепленную к нему металлическую пластину диаметром 1 см для предотвращения перелома костей черепа (модель «ударного ускорения») [6]. Изменяя вес груза и высоту его падения, регулируют степень тяжести ЧМТ. Модель «контролируемого коркового повреждения» у мышей воспроизводят после трепани-

рации черепа воздействием пневматического ударника на кору головного мозга через интактную твердую мозговую оболочку с заданной скоростью и глубиной проникновения в мозг наконечника устройства [27, 32]. «Жидкостно-перкуSSIONную травму» мозга вызывают у свиней быстрым толчком болюса жидкости на неповрежденную твердую мозговую оболочку [31]. Степень повреждения мозга регулируют изменением давления жидкости.

Закрытая травма груди с ушибом легкого у свиней вызывается выстрелом из пистолета для забоя скота через защитную металлическую панель в правую половину груди [16], что вызывает ушиб 20-30% объема легкого без гемо- и пневмоторакса или перелома ребер [8]. Закрытая травма груди с ушибом обоих легких моделируется у крыс и мышей падением груза на наложенную на область грудины защитную панель [6, 34], либо с помощью генератора ударных волн [11, 29, 35]. Изменением давления воздуха и расстояния от генератора до грудины регулируется степень повреждения легких.

Перелом длинных трубчатых костей вызывается обычно на уровне средней трети диафиза бедренной или берцовых костей. Закрытый перелом кости в большинстве моделей воспроизводят отвесным падением на конечность груза особой конфигурации [17, 27, 35]. Отломки кости не фиксируются, либо стабилизируются интрамедуллярным штифтом [11, 25, 30]. Модель закрытого перелома в меньшей степени стандартизована из-за возможных вариаций повреждения кости. Открытый перелом воспроизводится после доступа к кости. Разрушение кости осуществляют выстрелом в неё из пистолета для забоя скота у свиней [8, 20] или остеотомией у крыс и мышей. Отломки оставляют без иммобилизации [15] или стабилизируют наружным фиксатором [2, 28, 29]. Изменяя диастаз между отломками, регулируют стабильность наружной фиксации и моделируют условия для консолидации перелома. Остеотомия стандартизирует модель поперечного перелома кости, а внешний фиксатор оставляет зону перелома интактной и позволяет изучать репарацию кости без учета контактного влияния на мозолеобразование металлоконструкции. Особой моделью перелома кости является инъекция в мягкие ткани гомогенизированного компонента костей, взятого от ранее умерщвленных животных. Модель не воспроизводит механизм травмы у человека, но позволяет в большей степени стандартизировать воспалительный ответ организма на повреждение кости [36].

Повреждение мягких тканей конечностей получают раздавливанием мышц бедра или голени зажимом [13, 15, 36], либо свободным падением груза на конечность [11, 34, 35]. Вес груза и высота его падения определяют степень повреждения тканей.

Тяжесть экспериментальной политравмы должна иметь клиническое соответствие. В настоящее время при выделении пострадавших с политравмой ориенти-

руются на оценку тяжести повреждений по шкале ISS (Injury Severity Scale) в 16 баллов и более или наличие нескольких повреждений, оцениваемых по шкале AIS (Abbreviated Injury Scale) более 2 баллов не менее чем в двух анатомических областях, с летальностью около 20% [26]. Учитывая данные критерии, разработаны модели политравмы с тяжелыми повреждениями груди, живота или конечностей, оцениваемые в 3-4 балла по шкале AIS. Сочетание таких повреждений в модели политравмы приравнивает её тяжесть по шкале ISS к 18-27 баллам [8, 33, 36]. Существуют не летальные [15, 19, 32] и смертельные модели политравмы с летальностью среди животных от 20% [34] до 50% [27, 31] и длительностью наблюдения от нескольких часов [8] до 3-х недель [19].

Политравма характеризуется синдромом взаимного отягощения повреждений, который мало изучен в клинических исследованиях. Воспроизведение в эксперименте у разных групп животных изолированных и различных вариантов сочетанных травм позволяет установить патогенетическую значимость каждого отдельного повреждения, а также определить механизмы их взаимовлияния при политравме.

Выбранный объем и сроки начала лечения экспериментальной политравмы имитируют догоспитальный и госпитальный этапы оказания помощи пострадавшим [4, 31]. Для воспроизведения оперативных вмешательств госпитального этапа лечения политравмы в эксперименте выполняют лапаротомию, тампонаду, ушивание разрывов печени [16, 17, 20], спленэктомию [4], резекцию кишки [15], остеосинтез [19, 29].

Модели политравмы у животных имеют ряд ограничений, касающихся межвидовых различий, длительности наблюдения, искусственности воспроизведения повреждений, которые, к тому же, в соответствии с этическими требованиями наносятся под наркозом, что не соответствует реальным обстоятельствам получения травмы. Анестезия и искусственная вентиляция легких затрудняют оценку в эксперименте многих физиологических показателей [16].

Экспериментальные исследования сосредоточены в основном либо на изучении патофизиологических механизмов политравмы, или на определении эффективности широкого спектра вариантов её лечения.

Преобладающими причинами ранней смерти (в первые сутки) при политравме служит тяжелая ЧМТ и острая массивная кровопотеря, в поздние сроки (после 7 суток) – посттравматические осложнения и полиорганная недостаточность [5]. Благодаря совершенствованию интенсивной терапии и тактики хирургического лечения выживаемость пациентов в раннюю фазу политравмы имеет тенденцию к увеличению, соответственно повышается доля больных достигших позднего посттравматического периода, летальность среди которых остается высокой. Тем не менее, патофизиология развития полиорганной дисфункции и осложнений при политравме еще плохо изучена. Воз-

можности исследования позднего посттравматического периода в эксперименте ограничивает малая длительность наблюдения в большинстве исследований вследствие высокой летальности у животных с моделями политравмы. Баланс между достаточной тяжестью экспериментальной политравмы и необходимой длительностью наблюдения за животными пока труднодостижим.

Исследование воспалительного ответа

Множественные повреждения тканей индуцируют выраженную системную воспалительную реакцию, которая повышает вероятность развития полиорганной недостаточности, гнойно-септических осложнений и летальность у пациентов с политравмой [7]. Механизмы воспалительного ответа при политравме на клеточном и молекулярном уровне являются очень сложными и недостаточно изученными. Ведутся разработки стандартизированной экспериментальной модели политравмы, которая в наибольшей степени имитировала бы иммунную дисфункцию при тяжелой травме у человека и могла использоваться для изучения механизмов воспалительного ответа и оценки иммунной модулирующей терапии в эксперименте.

Определение прогностического значения маркеров воспалительной реакции в клинических исследованиях затруднено большой вариабельностью изучаемых показателей. Динамика уровня широкого спектра медиаторов воспаления в раннем посттравматическом периоде изучена у свиней с моделью политравмы, включавшей открытый оскольчатый перелом обеих бедренных костей, ушиб легкого и геморрагический шок с контролируемой гипотонией. Исследуемые параметры оценивались на протяжении 5 часов на фоне инфузионной терапии в периоды до и после достижения среднего артериального давления на уровне 70 мм рт. ст., что имитировало догоспитальный и реанимационный этапы лечения и не изучалось в клинических исследованиях. Концентрации в плазме крови цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β), интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), интерлейкина-17 (IL-17) и белков теплового шока, зафиксированные в эксперименте, согласовывались с клиническими данными, не отражали тяжесть повреждений и физиологические изменения, что свидетельствовало об их непригодности в качестве прогностических или диагностических маркеров у пострадавших с политравмой [8].

Для изучения системной и местной воспалительной реакции предложены модели политравмы, в которых исключается влияние геморрагического шока на воспалительный ответ. Модели включают закрытую ЧМТ, двусторонний ушиб легких и повреждения конечностей: закрытый перелом обеих костей голени у крыс [35] или закрытый перелом бедренной кости у мышей с ушибом мягких тканей контралатерального

сегмента [34]. У животных с сочетанием данных повреждений, по сравнению с животными с изолированными травмами, отмечена более ранняя и выраженная системная воспалительная реакция, а также развитие местного воспалительного ответа в легких с высоким уровнем апоптоза альвеоцитов в течение 6 часов после травмы.

Для изучения гуморальных и клеточных иммунных реакций позднего посттравматического периода предложена не летальная модель политравмы у мышей, которая воспроизводит воспалительный ответ на тяжелую травму у человека. Модель включает открытый перелом бедренной кости с раздавливанием мышц бедра, лапаротомию с тифлэктомией и геморрагический шок с контролируемой по артериальному давлению кровопотерей. Тифлэктомия у мыши не требует наложения межкишечного анастомоза, имитирует повреждение толстой кишки с последующей её резекцией и является эквивалентом тяжелой травмы живота, оказывающей существенное воздействие на иммунный статус человека [15].

К механизмам развития полиорганной недостаточности при политравме относят окислительный стресс, патогенез которого взаимосвязан с системной воспалительной реакцией. У кроликов с множественной скелетной травмой, индуцированной остеотомией костей предплечья и голени со стабилизацией отломков спицевым аппаратом внешней фиксации, были выявлены признаки системной воспалительной реакции и окислительного стресса с дисбалансом антиоксидантной системы глутатиона в сердце и лёгких через 7 дней после травмы [2]. На модели множественной скелетной травмы у кроликов также изучена связь развития окислительного стресса с концентрацией в тканях микроэлементов. Модель включала закрытый оскольчатый перелом плечевой кости, вывих голени и закрытый оскольчатый перелом бедренной кости. Отмечено снижение уровня цинка в сыворотке крови и увеличение его содержания в головном мозге, что отражало повышение активности окислительного стресса, вызывающего повреждение нервных клеток [33]. На модели политравмы у крыс с различной степенью тяжести повреждений груди и живота, индуцированных специальным ударным устройством, выявлено увеличение в сердце, легких и печени концентрации продуктов перекисного окисления липидов, которые вызывали ультраструктурные повреждения клеток. Данные изменения выявлялись через 2 часа после травмы, коррелировали с тяжестью повреждений и свидетельствовали о ранних признаках полиорганной дисфункции [1].

Исследование метаболических нарушений и коагулопатии

Острая массивная кровопотеря и шок при политравме приводят к неадекватной перфузии тканей, дисфункции системы свертывания крови, декомпенса-

ции гомеостатических механизмов с переключением на анаэробный метаболизм.

На модели политравмы у свиней, включающей закрытую травму груди с ушибом легкого, повреждение печени путем раздавливания её зажимом и геморрагический шок с управляемой гипотонией, установлена положительная корреляция летальности с уровнем промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот, гликолиза и окисления жирных кислот [21].

Признаки метаболического ацидоза ($\text{pH} < 7,2$), гипотермии ($< 35^\circ\text{C}$) и коагулопатии (международное нормализованное отношение $> 1,5$), объединяемые термином «триада смерти», свидетельствуют об угрозе развития полиорганной недостаточности и летального исхода у пациентов с политравмой [24]. Разработана модель политравмы у свиней, в которой воспроизводится «триада смерти». Модель включает открытый перелом бедренной кости с обширным повреждением мягких тканей, геморрагический шок с контролируемой по объему кровопотерей и «неконтролируемым» кровотечением из поврежденной печени. Животное охлаждают до 33°C и вызывают гемодилюцию инфузией физиологического раствора. Оценивая параметры коагуляции и уровни медиаторов воспаления на данной модели установлено, что лиофилизированная плазма по гемостатической эффективности не уступает свежезамороженной [20].

Посттравматическая коагулопатия имеет сложный и до конца не изученный механизм развития. Для исследования коагулопатии при политравме предложена модель у крыс, включающая лапаротомию с повреждением тонкой кишки и печени, закрытый перелом бедренной кости, повреждение мышц конечности и геморрагический шок с контролируемой кровопотерей. Повреждения кишки, печени и мышц вызывались раздавливанием тканей зажимом, без повреждения крупных сосудов, что не вызывало «неконтролируемого» кровотечения. Инфузионная терапия шока не проводилась, что исключало влияния на коагулопатию гемодилюции, которая, как правило, присутствует в клинических исследованиях и может изменять параметры коагуляции. На данной модели обнаружена взаимосвязь показателей коагулопатии и системной воспалительной реакции, выявлена смена фаз гипер- и гипокоагуляции в первые 4 часа после травмы, что соответствует клиническим данным. [13]. У свиней с похожей моделью множественной травмы гиперкоагуляция в течение 40 минут после травмы сменялась гипокоагуляцией на фоне значительного повышения показателей лактата и избытка оснований [14].

Одним из механизмов летального исхода при сочетании ЧМТ с геморрагическим шоком является вторичное ишемическое повреждение головного мозга на фоне кровопотери или неадекватная инфузионная терапия, приводящая к внутричерепной гипертензии и отеку мозга. У свиней с сочетанием «жидкостно-перкуссионной травмы» головного мозга и «неконтроли-

руемого» кровотечения из разрыва печени введение кровезаменителя на основе гемоглобина гемопоюра (НВОС-201) в первые 30 минут после травмы, то есть в период, имитирующий догоспитальный этап оказания помощи, повышало церебральное перфузионное давление и напряжение кислорода в ткани мозга [31]. На модели политравмы у свиней, включающей ЧМТ, перелом ребер, повреждение мягких тканей, геморрагический шок с контролируемой по объему кровопотерей и «неконтролируемым» кровотечением из повреждений печени, установлено, что раннее (в первые 2 часа после травмы) применение свежзамороженной плазмы оказывает нейропротективный эффект, обусловленный улучшением оксигенации и перфузии головного мозга [18].

Исследование роли легких в развитии осложнений политравмы

В клинической практике тяжелая травма груди с ушибом легких при политравме повышает частоту развития острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, сепсиса и летальность. При этом неблагоприятными для прогноза являются сочетания травмы груди с травмой живота, геморрагическим шоком, тяжелой ЧМТ [23] или переломом бедренной кости, что подтверждается экспериментальными исследованиями. Выраженные нарушения функции легких и гипоксемия отмечены у свиней с моделью политравмы, включающей ушиб легкого и геморрагический шок с контролируемой по объему кровопотерей и «неконтролируемым» кровотечением из повреждения печени [16]. У крыс с комбинацией травмы груди и закрытой ЧМТ, в отличие от крыс с изолированными травмами, выявлено значимо большее количество апоптотических клеток в легких. Обнаружена большая частота бактериальной транслокации в печень, селезенку и лимфатические узлы через 48 часов после травмы на фоне высокой концентрации в плазме крови медиаторов воспаления (моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), TNF- α , IL-1 β , IL-4 и IL-10) [6]. Сочетание закрытого перелома бедренной кости, фиксированного интрамедуллярным штифтом, с ушибом легких у мышей приводило к более выраженной и длительной активации воспалительной реакции, увеличению продукции клетками Купфера и альвеолярными макрофагами цитокинов (IL-6, TNF- α) на протяжении трех суток наблюдения [25].

При политравме легкие представляет собой уязвимую мишень для вторичного повреждения из-за системного воспалительного ответа, индуцированного шоком и множественными повреждениями тканей. Исследованы патологические изменения в легких, вызываемые у крыс множественной скелетной травмой, включавшей раздавливание мышц бедра и голени, перелом малоберцовой кости обеих голени и инъекцию в оба бедра гомогенизированного компонента костей (2 г/5 мл) в дозе 1,5 мл в каждую конечность. Перелом малоберцовой кости не требовал фиксации отломков,

которая могла быть «вторым ударом», усугубляющим воспалительный ответ. На фоне системной воспалительной реакции с высоким уровнем IL-6 в плазме крови и оксидативного стресса в легких с высокой активностью НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы, выявлены признаки повышения легочно-капиллярной проницаемости и отека легких [36]. На модели перелома обеих бедренных костей с геморрагическим шоком у крыс определен дисбаланс иммунных клеток и установлено, что ингибирование IL-17 уменьшает воспалительную реакцию в легких в острой фазе травмы [12].

Взаимовлияния черепно-мозговой и скелетной травм

Сочетание ЧМТ с переломами костей конечностей распространено в клинической практике. Между тем, взаимовлияние данных повреждений малоизучено.

У крыс с моделью ЧМТ, сочетанной с переломом бедренной кости, в первые 3 суток после травмы отмечено значительное повышение уровня различных биохимических показателей крови (трансаминаз, креатинина, мочевины), что свидетельствуют о полиорганной дисфункции, вызванной политравмой [10]. По сравнению с крысами с изолированными травмами, у крыс с сочетанием черепно-мозговой и скелетной травм обнаружены ранние и более выраженные ультраструктурные повреждения в органеллах альвеолоцитов II типа [9] и высокий уровень медиаторов воспаления (TNF- α , IL-6) в легочной ткани в первые 48 часов после травмы [22]. Сочетание у мышей «контролируемого коркового повреждения» головного мозга с закрытым переломом бедренной кости и геморрагическим шоком с контролируемой по объему кровопотерей приводило к значимому увеличению летальности и повышению активности гуморального воспаления через 96 часов после травмы [27].

Исследованы патофизиологические влияния перелома кости на головной мозг у мышей с моделью закрытой ЧМТ, сочетанной с закрытым переломом большеберцовой кости, стабилизированным интрамедуллярным стержнем. В отличие от мышей с изолированной ЧМТ, у мышей с политравмой через 30 дней после травмы отмечено нарушение поведенческих реакций, выявлены диффузионные изменения в головном мозге при магнитно-резонансной томографии. Эти эффекты произошли на фоне усугубления местной воспалительной реакции в мозговой ткани, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и отека головного мозга [30].

Установлен усиливающий эффект ЧМТ на репарацию кости у мышей с моделью «контролируемого коркового повреждения» головного мозга, сочетанного с открытым переломом бедренной кости, стабилизированным наружным фиксатором. Через три недели после травмы у мышей с сочетанной ЧМТ отмечено формирование в зоне перелома костной мозоли боль-

шего объема, чем у мышей с изолированным переломом бедренной кости [32].

Исследование нарушения консолидации переломов костей при политравме

В эксперименте ведутся поиски патогенетических механизмов, индуцирующих нарушения сращения переломов при множественной травме.

Переломы костей и повреждения мягких тканей при политравме служат важными источниками воспалительных медиаторов и оказывают существенное влияние на процессы воспалительного ответа. Так, множественная травма у мышей в виде закрытого перелома костей обеих голени сопровождалась иммунодепрессией, которая отсутствовала у мышей с переломом костей только одной голени [3].

Исследован местный воспалительный ответ в зоне перелома на модели политравмы у свиней, включавшей ушиб легкого, закрытый перелом большеберцовой кости и геморрагический шок с контролируемой по объему кровопотерей и «неконтролируемым» кровотечением из поврежденной печени. Уровень воспалительных посредников (IL-6, IL-8, IL-10) в гематоме в зоне перелома кости показал раннее увеличение и был значительно выше их системных значений через 48 часов после травмы, что отражает нарушение процессов репарации кости при сочетанной травме [17].

Для изучения влияния геморрагического шока и раннего воспалительного ответа на регенерацию костей при политравме предложена модель множественной скелетной травмы у мышей с периодом наблюдения 21 день. Модель включает контролируемый по артериальному давлению геморрагический шок, открытый перелом бедренной кости, стабилизированный внешним фиксатором, и закрытый перелом большеберцовой кости, фиксированный интрамедуллярным штифтом. Установлено, что геморрагический шок повышает уровень в крови растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R), играющего важную роль в ранних иммунных реакциях при множественной травме [19].

В ряде экспериментальных исследований установлено отрицательное влияние травмы груди на консолидацию перелома кости. У крыс с ушибом легких и открытым переломом бедренной кости, стабилизированным наружным фиксатором, травма груди индуцировала в ранние сроки системное посттравматическое воспаление и иммунный дисбаланс в зоне перелома. В результате, на 35-й день после травмы у крыс с сочетанной травмой груди интрамедиарная костная мозоль была значительно менее выражена, чем у крыс с изолированным переломом бедренной кости [28]. У крыс

сочетание закрытого перелома обеих костей голени, фиксированного интрамедуллярным стержнем, с закрытой травмой груди, приводило к снижению механической прочности и объема периостальной костной мозоли в области перелома через 28 дней после травмы. Этот эффект был еще более выраженным у крыс с дополнительным повреждением мягких тканей голени. Угнетение консолидации перелома при сочетанной травме связывают с ранним системным увеличением уровня IL-6 [11].

У пациентов с политравмой оперативное вмешательство, называемое «вторым ударом», усиливает посттравматический системный воспалительный ответ и повышает риск полиорганной дисфункции. В соответствии с тактикой “Damage Control Orthopedics” у критических пациентов первоначально применяют минимально инвазивную внешнюю фиксацию переломов костей, которую по стабилизации состояния пациента заменяют внутренним остеосинтезом. В эксперименте изучено влияние реализации данной тактики на консолидацию переломов при сочетанной травме груди. В отличие от крыс с изолированным переломом диафиза бедренной кости, у крыс с двусторонним ушибом легких смена внешней аппаратной фиксации отломков бедренной кости на интрамедуллярный остеосинтез на 4-ый день после травмы значительно усиливала воспалительную реакцию и нарушала формирование костной мозоли [29].

Заключение

В настоящее время продолжается поиск клинически значимых моделей политравмы, которые в наибольшей степени имитировали бы сложные патологические процессы у пациентов с тяжелой множественной травмой, но при этом не снижалась повторяемость воспроизведения модели. Каждая модель политравмы имеет сильные и слабые стороны и может иметь разную ценность в зависимости от задач, решаемых в эксперименте с её помощью. Экспериментальные исследования политравмы сосредоточены на изучении местных и системных воспалительных реакций, коагулопатии, метаболических нарушений, вызываемых шоком, механизмов развития полиорганной дисфункции и посттравматических осложнений. Моделирование политравмы даёт возможность изучать взаимовлияния повреждений, наиболее часто сочетающихся в клинической практике. Эксперимент позволяет проводить апробацию и сравнивать эффективность методов терапии, оценивать влияние оперативных вмешательств на физиологические и морфологические показатели при политравме.

Список литературы

1. Бойко В.В., Замятин П.Н. ред. Политравма. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп., т. 1. Харьков: Фактор. 2011; 640.

References

1. Boyko V.V., Zamyatin P.N. red. Politravma. Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd., pererab. i dop., t. 1. Khar'kov: Faktor [Polytrauma. Guidelines for doctors. 2nd., vol. 1. Kharkov: Factor.]. 2011; 640 (in Russ.).

2. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В., Бахтаирова В.И., Булавинцева О.А., Егорова И.Э., Колесниченко Л.С., Леонова З.А., Сулова А.И., Ясько М.В., Лепехова С.А., Родионова Л.В., Кинаш И.Н. Состояние системы глутатиона внутренних органов в условиях множественной скелетной травмы в эксперименте. *Фундаментальные исследования*. 2014; (10-1): 32-36.
3. Третьякова И.Е., Цуциева А.Л. Иммуностимулирующий эффект секреторных продуктов нейтрофилов в условиях экспериментальной механической травмы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; 20(3): 77-80.
4. Alam H.B., Hamwi K.B., Duggan M., Fikry K., Lu J., Fukudome E.Y., Chong W., Bramos A., Kim K., Velmahos G. Hemostatic and pharmacologic resuscitation: results of a long-term survival study in a swine polytrauma model. *J Trauma*. 2011 Mar; 70(3): 636-645.
5. Alberdi F., Azaldegui F., Zabarte M., García I., Atutxa L., Santacana J., Elósegui I., González N., Iriarte M., Pascal M., Salas E., Cabarcos E. Epidemiological profile of late mortality in severe polytraumas. *Med Intensiva*. 2013 Aug-Sep; 37(6): 383-390.
6. Ayan E., Koksel O., Polat A., Tamer L., Ersöz G., Demir M., Yıldırım Yaroğlu H., Akdağ A., Ozdülger A., Erden S. The role of thoracic trauma in inflammatory responses, apoptosis and bacterial translocation following multiple traumas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2013 Nov; 19(6): 491-499.
7. Baek J.H., Kim M.S., Lee J.C., Lee J.H. Systemic inflammation response syndrome score predicts the mortality in multiple trauma patients. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 Dec; 47(6): 523-528.
8. Baker T.A., Romero J., Bach H.H. 4th, Strom J.A., Gamelli R.L., Majetschak M. Systemic release of cytokines and heat shock proteins in porcine models of polytrauma and hemorrhage. *Crit Care Med*. 2012 Mar; 40(3): 876-885.
9. Chen X., Song Y., Liu Z., Zhang J., Sun T. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Mar; 78(3): 558-564.
10. Chhen Y.Q., Sun T.S., Liu J. Observation on biochemical indicator of multiple organ functional dysfunction after femoral shaft fracture combined with brain injury in rats. *Zhongguo Gu Shang*. 2011 May; 24(5): 404-406.
11. Claes L., Ignatius A., Lechner R., Gebhard F., Kraus M., Baumgärtel S., Recknagel S., Krischak G.D. The effect of both a thoracic trauma and a soft-tissue trauma on fracture healing in a rat model. *Acta Orthop*. 2011 Apr; 82(2): 223-227.
12. Dai H., Xu L., Tang Y., Liu Z., Sun T. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation. *Injury*. 2015 Aug; 46(8): 1465-1470.
13. Darlington D.N., Gonzales M.D., Craig T., Dubick M.A., Cap A.P., Schwacha M.G. Trauma-induced coagulopathy is associated with a complex inflammatory response in the rat. *Shock*. 2015 Aug; 44 Suppl 1: 129-137.
14. Duan K., Yu W., Lin Z., Tan S., Bai X., Xu L., Dong Y., Li N. A time course study of acute traumatic coagulopathy prior to resuscitation: from hypercoagulation to hypocoagulation caused by hypoperfusion? *Transfus Apher Sci*. 2014 Jun; 50(3): 399-406.
2. Bocharov S.N., Kulinskiy V.I., Lebed' M.L., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V., Bakhtairova V.I., Bulavintseva O.A., Egorova I.E., Kolesnichenko L.S., Leonova Z.A., Suslova A.I., Yas'ko M.V., Lepekhova S.A., Rodionova L.V., Kinash I.N. Sostoyanie sistemy glutatiiona vnutrennikh organov v usloviyakh mnozhestvennoy skeletnoy travmy v eksperimente. *Fundamental'nye issledovaniya*[Glutathione system of internal organs in the presence of multiple skeletal trauma in experiment. *Fundamental researches*]. 2014; 10: 32-36 (in Russ.).
3. Tret'yakova I.E., Tsutsieva A.L. Immunostimuliruyushchiy effekt sekretornykh produktov neytrofilov v usloviyakh eksperimental'noy mekhanicheskoy travmy. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*[Immunostimulating effect of secretory products of neutrophils in case of experimental mechanical trauma.]. 2013; 20(3): 77-80 (in Russ.).
4. Alam H.B., Hamwi K.B., Duggan M., Fikry K., Lu J., Fukudome E.Y., Chong W., Bramos A., Kim K., Velmahos G. Hemostatic and pharmacologic resuscitation: results of a long-term survival study in a swine polytrauma model. *J Trauma*. 2011 Mar; 70(3): 636-645.
5. Alberdi F., Azaldegui F., Zabarte M., García I., Atutxa L., Santacana J., Elósegui I., González N., Iriarte M., Pascal M., Salas E., Cabarcos E. Epidemiological profile of late mortality in severe polytraumas. *Med Intensiva*. 2013 Aug-Sep; 37(6): 383-390.
6. Ayan E., Koksel O., Polat A., Tamer L., Ersöz G., Demir M., Yıldırım Yaroğlu H., Akdağ A., Ozdülger A., Erden S. The role of thoracic trauma in inflammatory responses, apoptosis and bacterial translocation following multiple traumas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2013 Nov; 19(6): 491-499.
7. Baek J.H., Kim M.S., Lee J.C., Lee J.H. Systemic inflammation response syndrome score predicts the mortality in multiple trauma patients. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 Dec; 47(6): 523-528.
8. Baker T.A., Romero J., Bach H.H. 4th, Strom J.A., Gamelli R.L., Majetschak M. Systemic release of cytokines and heat shock proteins in porcine models of polytrauma and hemorrhage. *Crit Care Med*. 2012 Mar; 40(3): 876-885.
9. Chen X., Song Y., Liu Z., Zhang J., Sun T. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Mar; 78(3): 558-564.
10. Chhen Y.Q., Sun T.S., Liu J. Observation on biochemical indicator of multiple organ functional dysfunction after femoral shaft fracture combined with brain injury in rats. *Zhongguo Gu Shang*. 2011 May; 24(5): 404-406.
11. Claes L., Ignatius A., Lechner R., Gebhard F., Kraus M., Baumgärtel S., Recknagel S., Krischak G.D. The effect of both a thoracic trauma and a soft-tissue trauma on fracture healing in a rat model. *Acta Orthop*. 2011 Apr; 82(2): 223-227.
12. Dai H., Xu L., Tang Y., Liu Z., Sun T. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation. *Injury*. 2015 Aug; 46(8): 1465-1470.
13. Darlington D.N., Gonzales M.D., Craig T., Dubick M.A., Cap A.P., Schwacha M.G. Trauma-induced coagulopathy is associated with a complex inflammatory response in the rat. *Shock*. 2015 Aug; 44 Suppl 1: 129-137.
14. Duan K., Yu W., Lin Z., Tan S., Bai X., Xu L., Dong Y., Li N. A time course study of acute traumatic coagulopathy prior

15. Gentile L.F., Nacionales D.C., Cuenca A.G., Armbruster M., Ungaro R.F., Abouhamze A.S., Lopez C., Baker H.V., Moore F.A., Ang D.N., Efron P.A. Identification and description of a novel murine model for polytrauma and shock. *Crit Care Med.* 2013 Apr; 41(4): 1075-1085.
16. Hildebrand F., Weuster M., Mommsen P., Mohr J., Fröhlich M., Witte I., Keibl C., Ruchholtz S., Seekamp A., Pape H.C., Flohe S., van Griensven M. A combined trauma model of chest and abdominal trauma with hemorrhagic shock-description of a new porcine model. *Shock.* 2012 Dec; 38(6): 664-670.
17. Horst K., Eschbach D., Pfeifer R., Hübenthal S., Sassen M., Steinfeldt T., Wulf H., Ruchholtz S., Pape H.C., Hildebrand F. Local inflammation in fracture hematoma: results from a combined trauma model in pigs. *Mediators Inflamm.* 2015; 126060.
18. Imam A., Jin G., Sillesen M., Dekker S.E., Bambakidis T., Hwabejire J.O., Jepsen C.H., Halaweish I., Alam H.B. Fresh frozen plasma resuscitation provides neuroprotection compared to normal saline in a large animal model of traumatic brain injury and polytrauma. *J Neurotrauma.* 2015 Mar 1; 32(5): 307-313.
19. Kleber C., Becker C.A., Malysch T., Reinhold J.M., Tsitsilonis S., Duda G.N., Schmidt-Bleek K., Schaser K.D. Temporal profile of inflammatory response to fracture and hemorrhagic shock: proposal of a novel long-term survival murine multiple trauma model. *J Orthop Res.* 2015 Jul; 33(7): 965-970.
20. Lee T.H., Van P.Y., Spoerke N.J., Hamilton G.J., Cho S.D., Watson K., Differding J., Schreiber M.A. The use of lyophilized plasma in a severe multi-injury pig model. *Transfusion.* 2013 Jan; 53: 1: 72-79.
21. Lexcen D.R., Luszczek E.R., Witowski N.E., Mulier K.E., Beilman G.J. Metabolomics classifies phase of care and identifies risk for mortality in a porcine model of multiple injuries and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Aug; 73: 2: 1: 147-155.
22. Liu J., Hao G., Yi L., Sun T.S. Protective effects of 3-methyladenine on acute lung injury caused by multiple trauma in rats. *Zhongguo Gu Shang.* 2015 Apr; 28(4): 350-353.
23. Liu Y., Du D.Y., Hu X., Xia D.K., Xiang X.Y., Zhou J.H., Liu C.B. Risk factors of mortality in severe chest trauma patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2013 Feb; 35(1): 74-79.
24. Mitra B., Tullio F., Cameron P.A., Fitzgerald M. Trauma patients with the 'triad of death'. *Emerg Med J* 2012 Aug; 29(8): 622-625.
25. Neunaber C., Oestern S., Andruszkow H., Zeckey C., Mommsen P., Kutter D., Stöfen M., Krettek C., Hildebrand F. Cytokine productive capacity of alveolar macrophages and Kupffer cells after femoral fracture and blunt chest trauma in a murine trauma model. *Immunol Lett.* 2013 May; 152(2): 159-166.
26. Paffrath T., Lefering R., Flohé S. How to define severely injured patients? - an Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury* 2014 Oct; 45: 3: 64-69.
27. Probst C., Mirzayan M.J., Mommsen P., Zeckey C., Tegeder T., Geerken L., Maegele M., Samii A., van Griensven M. Systemic inflammatory effects of traumatic brain injury, femur fracture, and shock: an experimental murine polytrauma model. *Mediators Inflamm.* 2012; 136020.
- to resuscitation: from hypercoagulation to hypocoagulation caused by hypoperfusion? *Transfus Apher Sci.* 2014 Jun; 50(3): 399-406.
15. Gentile L.F., Nacionales D.C., Cuenca A.G., Armbruster M., Ungaro R.F., Abouhamze A.S., Lopez C., Baker H.V., Moore F.A., Ang D.N., Efron P.A. Identification and description of a novel murine model for polytrauma and shock. *Crit Care Med.* 2013 Apr; 41(4): 1075-1085.
16. Hildebrand F., Weuster M., Mommsen P., Mohr J., Fröhlich M., Witte I., Keibl C., Ruchholtz S., Seekamp A., Pape H.C., Flohe S., van Griensven M. A combined trauma model of chest and abdominal trauma with hemorrhagic shock-description of a new porcine model. *Shock.* 2012 Dec; 38(6): 664-670.
17. Horst K., Eschbach D., Pfeifer R., Hübenthal S., Sassen M., Steinfeldt T., Wulf H., Ruchholtz S., Pape H.C., Hildebrand F. Local inflammation in fracture hematoma: results from a combined trauma model in pigs. *Mediators Inflamm.* 2015; 126060.
18. Imam A., Jin G., Sillesen M., Dekker S.E., Bambakidis T., Hwabejire J.O., Jepsen C.H., Halaweish I., Alam H.B. Fresh frozen plasma resuscitation provides neuroprotection compared to normal saline in a large animal model of traumatic brain injury and polytrauma. *J Neurotrauma.* 2015 Mar 1; 32(5): 307-313.
19. Kleber C., Becker C.A., Malysch T., Reinhold J.M., Tsitsilonis S., Duda G.N., Schmidt-Bleek K., Schaser K.D. Temporal profile of inflammatory response to fracture and hemorrhagic shock: proposal of a novel long-term survival murine multiple trauma model. *J Orthop Res.* 2015 Jul; 33(7): 965-970.
20. Lee T.H., Van P.Y., Spoerke N.J., Hamilton G.J., Cho S.D., Watson K., Differding J., Schreiber M.A. The use of lyophilized plasma in a severe multi-injury pig model. *Transfusion.* 2013 Jan; 53: 1: 72-79.
21. Lexcen D.R., Luszczek E.R., Witowski N.E., Mulier K.E., Beilman G.J. Metabolomics classifies phase of care and identifies risk for mortality in a porcine model of multiple injuries and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Aug; 73: 2: 1: 147-155.
22. Liu J., Hao G., Yi L., Sun T.S. Protective effects of 3-methyladenine on acute lung injury caused by multiple trauma in rats. *Zhongguo Gu Shang.* 2015 Apr; 28(4): 350-353.
23. Liu Y., Du D.Y., Hu X., Xia D.K., Xiang X.Y., Zhou J.H., Liu C.B. Risk factors of mortality in severe chest trauma patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2013 Feb; 35(1): 74-79.
24. Mitra B., Tullio F., Cameron P.A., Fitzgerald M. Trauma patients with the 'triad of death'. *Emerg Med J* 2012 Aug; 29(8): 622-625.
25. Neunaber C., Oestern S., Andruszkow H., Zeckey C., Mommsen P., Kutter D., Stöfen M., Krettek C., Hildebrand F. Cytokine productive capacity of alveolar macrophages and Kupffer cells after femoral fracture and blunt chest trauma in a murine trauma model. *Immunol Lett.* 2013 May; 152(2): 159-166.
26. Paffrath T., Lefering R., Flohé S. How to define severely injured patients? - an Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury* 2014 Oct; 45: 3: 64-69.
27. Probst C., Mirzayan M.J., Mommsen P., Zeckey C., Tegeder T., Geerken L., Maegele M., Samii A., van Griensven M.

28. Recknagel S., Bindl R., Brochhausen C., Göckelmann M., Wehner T., Schoengraf P., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Systemic inflammation induced by a thoracic trauma alters the cellular composition of the early fracture callus. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Feb; 74(2): 531-537.
29. Recknagel S., Bindl R., Wehner T., Göckelmann M., Wehrle E., Gebhard F., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Conversion from external fixator to intramedullary nail causes a second hit and impairs fracture healing in a severe trauma model. *J Orthop Res.* 2013 Mar; 31(3): 465-471.
30. Shultz S.R., Sun M., Wright D.K., Brady R.D., Liu S., Beynon S., Schmidt S.F., Kaye A.H., Hamilton J.A., O'Brien T.J., Grills B.L., McDonald S.J. Tibial fracture exacerbates traumatic brain injury outcomes and neuroinflammation in a novel mouse model of multitrauma. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Aug; 35(8): 1339-1347.
31. Teranishi K., Scultetus A., Haque A., Stern S., Philbin N., Rice J., Johnson T., Auken C., McCarron R., Freilich D., Arnaud F. Traumatic brain injury and severe uncontrolled haemorrhage with short delay pre-hospital resuscitation in a swine model. *Injury.* 2012 May; 43(5): 585-593.
32. Tsitsilonis S., Seemann R., Misch M., Wichlas F., Haas N.P., Schmidt-Bleek K., Kleber C., Schaser K.D. The effect of traumatic brain injury on bone healing: an experimental study in a novel in vivo animal model. *Injury.* 2015 Apr; 46(4): 661-665.
33. Wang G., Yu X., Wang D., Xu X., Chen G., Jiang X. Altered levels of zinc and N-methyl-D-aspartic acid receptor underlying multiple organ dysfunctions after severe trauma. *Med Sci Monit.* 2015 Sep 3; 21: 2613-2620.
34. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S., Denk S., Klohs B., Stahel P.F., Gebhard F., Huber-Lang M.S., Perl M. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or "double-hit" injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Feb; 74(2): 489-498.
35. Weckbach S., Perl M., Heiland T., Braumüller S., Stahel P.F., Flierl M.A., Ignatius A., Gebhard F., Huber-Lang M. A new experimental polytrauma model in rats: molecular characterization of the early inflammatory response. *Mediators Inflamm.* 2012; 890816.
36. Xiang L., Lu S., Mittwede P.N., Clemmer J.S., Hester R.L. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014 Mar 1; 306(5): 684-689.
- Systemic inflammatory effects of traumatic brain injury, femur fracture, and shock: an experimental murine polytrauma model. *Mediators Inflamm.* 2012; 136020.
28. Recknagel S., Bindl R., Brochhausen C., Göckelmann M., Wehner T., Schoengraf P., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Systemic inflammation induced by a thoracic trauma alters the cellular composition of the early fracture callus. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Feb; 74(2): 531-537.
29. Recknagel S., Bindl R., Wehner T., Göckelmann M., Wehrle E., Gebhard F., Huber-Lang M., Claes L., Ignatius A. Conversion from external fixator to intramedullary nail causes a second hit and impairs fracture healing in a severe trauma model. *J Orthop Res.* 2013 Mar; 31(3): 465-471.
30. Shultz S.R., Sun M., Wright D.K., Brady R.D., Liu S., Beynon S., Schmidt S.F., Kaye A.H., Hamilton J.A., O'Brien T.J., Grills B.L., McDonald S.J. Tibial fracture exacerbates traumatic brain injury outcomes and neuroinflammation in a novel mouse model of multitrauma. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Aug; 35(8): 1339-1347.
31. Teranishi K., Scultetus A., Haque A., Stern S., Philbin N., Rice J., Johnson T., Auken C., McCarron R., Freilich D., Arnaud F. Traumatic brain injury and severe uncontrolled haemorrhage with short delay pre-hospital resuscitation in a swine model. *Injury.* 2012 May; 43(5): 585-593.
32. Tsitsilonis S., Seemann R., Misch M., Wichlas F., Haas N.P., Schmidt-Bleek K., Kleber C., Schaser K.D. The effect of traumatic brain injury on bone healing: an experimental study in a novel in vivo animal model. *Injury.* 2015 Apr; 46(4): 661-665.
33. Wang G., Yu X., Wang D., Xu X., Chen G., Jiang X. Altered levels of zinc and N-methyl-D-aspartic acid receptor underlying multiple organ dysfunctions after severe trauma. *Med Sci Monit.* 2015 Sep 3; 21: 2613-2620.
34. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S., Denk S., Klohs B., Stahel P.F., Gebhard F., Huber-Lang M.S., Perl M. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or "double-hit" injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Feb; 74(2): 489-498.
35. Weckbach S., Perl M., Heiland T., Braumüller S., Stahel P.F., Flierl M.A., Ignatius A., Gebhard F., Huber-Lang M. A new experimental polytrauma model in rats: molecular characterization of the early inflammatory response. *Mediators Inflamm.* 2012; 890816.
36. Xiang L., Lu S., Mittwede P.N., Clemmer J.S., Hester R.L. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014 Mar 1; 306(5): 684-689.

Поступила 04.02.2016

Received 04.02.2016

Информация об авторах

1. Шапкин Юрий Григорьевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.
2. Селиверстов Павел Андреевич - к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского.

Information about the Authors

1. Shapkin Y.G. - MD, PhD, professor, head of chair of general surgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Russian Federation.
2. Seliverstov P.A., - candidate of medical science, assistant of chair of general surgery, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.