

## MEDICINE AND PHARMACY

# Руйнування клітинного апарату крові на прикладі патологічної дисфункції еритроцитів як один із ймовірних патофізіологічних механізмів термічного ушкодження шкіри

**Тірон Оксана Іванівна<sup>1</sup>, Вастьянов Руслан Сергійович<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології;  
Одеський національний медичний університет; Україна

<sup>2</sup> доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної  
та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;  
Одеський національний медичний університет; Україна

**Анотація.** Природні і техногенні катастрофи, а також поточні військові конфлікти супроводжуються травмами, ускладненими гострою крововтратою, опіком і шоком різного ступеня тяжкості. Одними з найнебезпечніших серед вказаних патологічних станів є термічні ураження, які в теперішній час набувають військової, соціальної, медичної та економічної значущості та важливості. Актуальність проблеми опікової травми визначається частим ураженням дорослих і дітей, складністю та тривалістю лікування, довготривалою втратою працездатності та порівняно високою летальністю. Одним із найважливіших аспектів опікової травми, що безпосередньо впливає на вираженість та багатобічність її патогенетичних механізмів, наявність значної кількості «хибних кол», які функціонують за механізмом позитивного зворотного зв'язку, є патологічна дезінтеграція органів та систем організму. Досліджуючи певний час дисфункцію щитоподібної залози внаслідок термічного ураження організму, ми виявили залучення клітинного апарату крові до опосередкування вказаного патологічного процесу. Мета роботи – дослідження процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в еритроцитах, а також вмісту холестерину та фосфоліпідів у складі мембран еритроцитів в динаміці експериментального термічного опіку шкіри на тлі введення 0.9% фізіологічного розчину NaCl. Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків шкіри у крові білих щурів лінії Вістар визначали концентрацію загального холестерину та концентрацію фосфоліпідів, а також в еритроцитах – концентрацію малонового діальдегіду та активність антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, каталази та супероксиддисмутази. В еритроцитах щурів із опіком шкіри рееструється глибинні порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» з її поломкою у бік гіперактивації накопичення продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів. В динаміці післяопікового процесу в крові щурів суттєво зростає вміст загального холестерину в мембранах еритроцитів та суттєво зменшується в них вміст фосфоліпідів. Отримані дані вважаємо експериментальним доказом провідної патогенетичної ролі деструкції мембран еритроцитів та їх залучення до механізмів гіпертермічного впливу на організм.

## MEDICINE AND PHARMACY

**Ключові слова:** термічне ушкодження шкіри, щитоподібна залоза, еритроцити, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, холестерин, фосфоліпіди, патогенетичні механізми.

Дуже часті в даний час природні і техногенні катастрофи, а також поточні військові конфлікти супроводжуються травмами, ускладненими гострою крововтратою, опіком і шоком різного ступеня тяжкості. Одними з найнебезпечних серед вказаних патологічних станів є термічні ураження, які в теперішній час, зважаючи на військову агресію в країні, набувають додатково до військової, соціальної та медичної, ще й економічної значущості та важливості. Додаючи до вказаної проблеми ще й побутову складову, фахівці констатують, що в Україні від опіків щорічно страждає понад 45000 осіб. Саме термічні ураження організму посідають третє місце в структурі смертності, внаслідок усіх отриманих травм, поступаючись за частотою лише транспортному травматизму [1]. Актуальність проблеми опікової травми визначається частим ураженням дорослих і дітей, складністю та тривалістю лікування, довготривалою втратою працездатності та порівняно високою летальністю [1].

Одним із найважливіших аспектів опікової травми, що безпосередньо впливає на вираженість та багатобічність її патогенетичних механізмів, наявність значної кількості «хибних кол», які функціонують за механізмом позитивного зворотного зв'язку, є патологічна дезінтеграція органів та систем організму [2, 3]. Досліджуючи певний час дисфункцію щитоподібної залози внаслідок термічного ураження організму, ми виявили залучення клітинного апарату крові до опосередкування вказаного патологічного процесу [4].

Відзначимо, що патогенетичні механізми індукованих термічним ушкодженням шкіри дисфункцій щитоподібної залози з'ясовані ще недостатньо, що, по-перше, не дозволяє отримати повноцінне розуміння морфо-функціональних змін в паренхімі щитоподібної залози та в життєво важливих органах та системах в динаміці опікового впливу, по-друге, не складають повного уявлення стосовно всіх боків тиреоїдної дисфункції, індукованої термічним ураженням організму, та, по-третє, негативно впливає на ефективність лікування та корекції певних розладів організму при його термічному ураженні, оскільки в такому разі не йдеться про повноцінну патогенетичну обґрунтовану фармакокорекцію досліджуваного патологічного

## MEDICINE AND PHARMACY

стану

**Мета роботи** – дослідження вираженості процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в еритроцитах, а також вмісту холестерину та фосфоліпідів у складі мембран еритроцитів в динаміці експериментального термічного опіку шкіри на тлі введення 0.9% фізіологічного розчину NaCl.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальні дослідження проводили на 138 білих щурах-самцях вагою 180–220. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Термічні опіки шкіри 2–3 ступеня моделювали шляхом притискання чотирьох мідних пластин (площа поверхні кожної становила 13,86 см<sup>2</sup>) до завчасно депільованих бокових поверхонь тіла щурів протягом 10 с. Протягом перших 7 діб післяопікового періоду щурам у нижню порожнисту вену один раз на добу вводили 0,9 % фізіологічний розчин NaCl. Катетер вшили під шкіру, її просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчин NaCl) після кожного введення NaCl. Інфузії проводили один раз на добу протягом перші 7 днів. Гоління, катетеризація вен, опіки шкіри та декапітацію щурів проводили під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом.

Тварин виводили із досліду через декапітацію. Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 діб після термічних опіків шкіри у щурів збирали кров, в якій визначали вміст загального холестерину та концентрацію фосфоліпідів. У вказані інтервали часу після термічних опіків шкіри в еритроцитах щурів загальноприйнятими методами визначали концентрацію малонового діальдегіду (МДА), а також активність антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази (ГПР), глутатіонредуктази (ГР), каталази та супероксиддисмутази (СОД).

Отримані результати обчислювали статистично.

**Отримані результати та їх обговорення.**

В еритроцитах піддослідних щурів виявлено приблизно однакову динаміку змін досліджуваних показників протягом усього досліду. Так, вже на 1-й добі післяопікового періоду вміст в еритроцитах крові МДА суттєво (в 1,9 рази,  $P < 0,05$ ) перевищував відповідні показники в контрольних вимірюваннях (Рис. 1). Такі ж самі показники вмісту МДА ми реєстрували на 3-й добі (в 1,8 разів,  $P < 0,05$ ), на 7-й добі (в 1,5 рази,  $P < 0,05$ ) та на 14-й добі досліду (на 31%,  $P < 0,05$ ).

Активність антиоксидантних ферментів в цей період була

## MEDICINE AND PHARMACY

суттєво менше, ніж в контролі (таблиця). Активність ГТП в еритроцитах крові на 1-й добі досліджу була в 2,4 рази менше ( $P < 0,05$ ), ніж в контролі. Активність цього ферменту 3-й добі в 2,3 рази, на 7-й добі в 1,6 рази ( $P < 0,05$ ), а на 14-й добі досліджу на 34% ( $P < 0,05$ ) була менше такого показника в еритроцитах інтактних щурів.

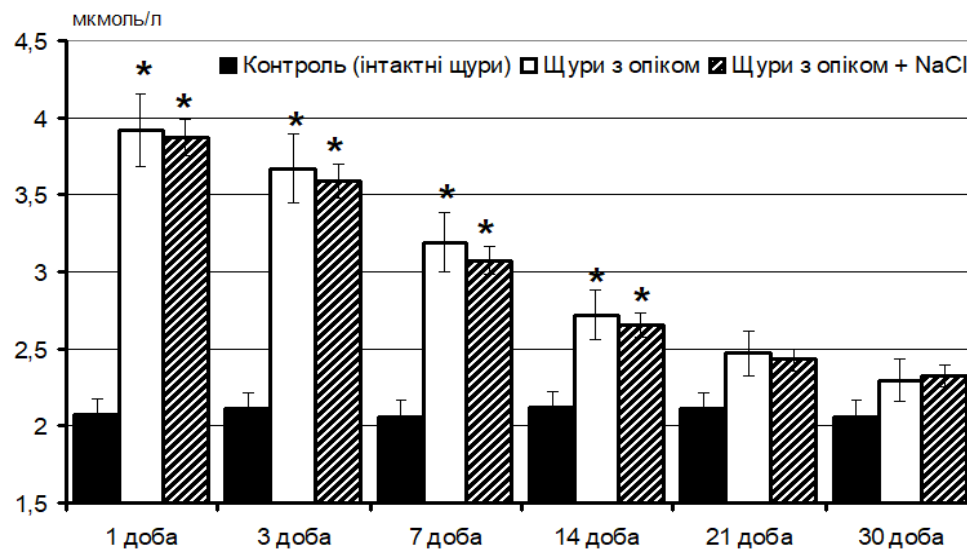


Рисунок 1

**Концентрація МДА в еритроцитах щурів в динаміці термічного ушкодження шкіри на тлі введення фізіологічного розчину**

Примітки: \* -  $P < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

Жоден зі вказаних досліджуваних показників не виявився суттєво зміненим порівняно з відповідним за добу досліджу після введення з метою корекції розчину NaCl ( $P > 0,05$ ). Концентрація проміжних продуктів ліпопероксидації на 21 добу досліджу вже була на нормальному рівні, проте, активність ГР, катали та СОД залишалася на меншому рівні, ніж у інтактних щурів ( $P < 0,05$ ). Ще й на 30-й добі досліджу активність СОД виявилася на 25% менше, ніж в контролі ( $P < 0,05$ ).

На 1-й добі післяопікового періоду вміст загального холестерину в мембранах еритроцитів був на 62,6% більше відповідного показника в контрольних вимірюваннях ( $P < 0.05$ , Рис. 2). За таких умов досліджу вміст загальних фосфоліпідів в мембранах еритроцитів виявився на 39,5% менше, ніж такий самий показник в контролі ( $P < 0.05$ , Рис. 3).

Величини досліджуваних показників в групі тварин із

## MEDICINE AND PHARMACY

опіком шкіри, яким вводили розчин NaCl, не розрізнялися суттєво від таких показників у тварин із опіками, яким не здійснювали введення розчин NaCl ( $P > 0,05$ ). Подібна динаміка вмісту холестерину та фосфоліпідів в мембранах еритроцитів реєструвалася протягом 7 діб перебігу патологічного процесу.

Таблиця

**Активність антиоксидантних ферментів в еритроцитах щурів в динаміці термічного ушкодження шкіри на тлі введення фізіологічного розчину**

N	Групи щурів	Вміст досліджуваних речовин (M±m)			
		ГПР, мкмоль/хв/л	ГР, мккат НАДФН/л	Каталаза, мккат/мл/с	СОД, ум. од.
<b>1 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,2±0,4	1,65±0,12	3,9±0,4	2,4±0,3
2	Щури з опіком, n=7	7,8±0,7*	0,49±0,05*	1,9±0,2*	1,1±0,1*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	7,2±0,6*	0,44±0,06*	2,1±0,2*	1,4±0,2*
<b>3 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,1±0,4	1,71±0,13	3,8±0,4	2,3±0,3
2	Щури з опіком, n=7	7,4±0,6*	0,57±0,05*	1,7±0,2*	1,2±0,1*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	6,9±0,6*	0,62±0,06*	2,0±0,3*	1,3±0,2*
<b>7 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,0±0,4	1,69±0,13	3,7±0,4	2,5±0,3
2	Щури з опіком, n=7	5,1±0,5*	0,69±0,06*	1,9±0,2*	1,5±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	4,6±0,4*	0,76±0,07*	2,4±0,2*	1,6±0,2*
<b>14 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=9	3,1±0,4	1,68±0,14	4,1±0,4	2,7±0,3
2	Щури з опіком, n=7	4,3±0,4*	0,81±0,07*	2,3±0,2*	1,8±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	4,1±0,4*	0,87±0,08*	2,7±0,2*	1,8±0,2*
<b>21 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=9	2,9±0,3	1,66±0,13	3,8±0,4	2,6±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,5±0,4	1,17±0,08*	2,7±0,2*	1,7±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,4±0,4	1,27±0,08*	2,9±0,3	2,1±0,2
<b>30 доба</b>					
1	Контроль (інтактні шури), n=9	2,8±0,3	1,63±0,14	3,7±0,4	2,7±0,3
2	Щури з опіком, n=7	3,3±0,3	1,44±0,14	3,2±0,3	1,8±0,2*
3	Щури з опіком + NaCl, n=7	3,1±0,3	1,47±0,11	3,5±0,4	2,4±0,2

Примітки: \* -  $P < 0,05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

## MEDICINE AND PHARMACY

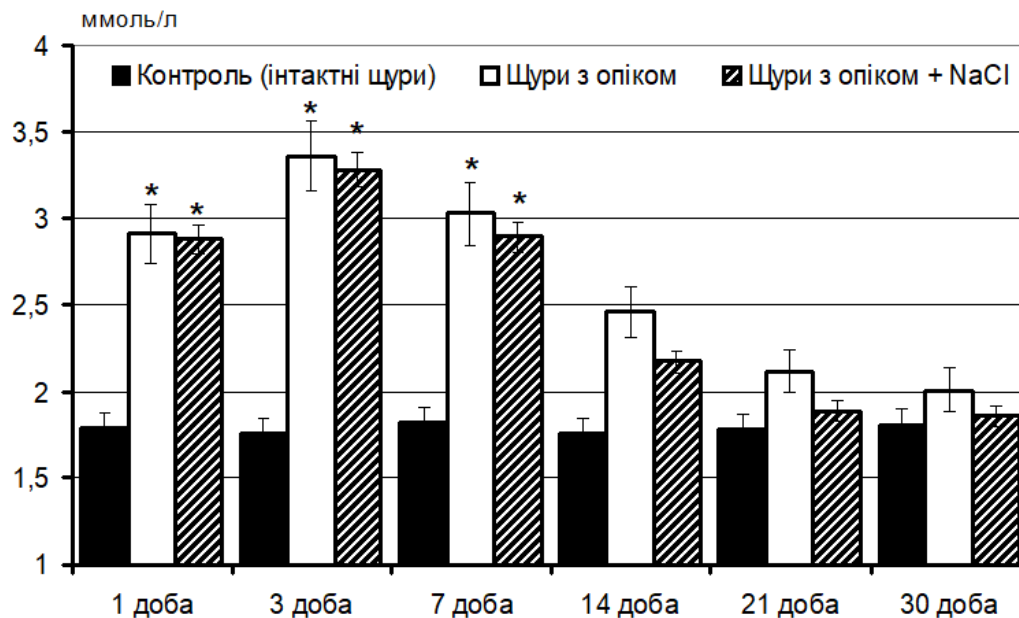


Рисунок 2

**Концентрація загального холестерину у складі мембран еритроцитів щурів в динаміці термічного ушкодження шкіри на тлі введення фізіологічного розчину**

Примітки: \* –  $P < 0.05$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (ANOVA тест)

На 14-й добі дослідження величини всіх досліджуваних показників в групах щурів із опіком шкіри без введення та з введенням розчину NaCl не відрізнялися суттєво від аналогічних даних, які були зареєстровані в контрольних вимірюваннях ( $P > 0,05$ ).

В подальшому до кінця терміну спостереження величини всіх досліджуваних показників в групах щурів із опіком шкіри без введення та з введенням розчину NaCl не відрізнялися суттєво від аналогічних даних, які були відзначені у щурів групи контролю ( $P > 0,05$ ).

Таким чином, у щурів із опіком шкіри реєструються порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» з її зломом у бік гіперактивації накопичення продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів. Подібні зрушення, які є одним із універсальних механізмів гибелі клітин за пероксидним механізмом [3, 5] за умов гіпертермічного ушкоджуючого впливу зареєстровані в крові, в еритроцитах щурів, а також в тканинах щитоподібної та



## MEDICINE AND PHARMACY

підшлункової залози, печінки та нирок. Звичайно, що все відзначене є типовим універсальним патофізіологічним механізмом загибелі клітин, але в даному випадку подібні процеси продемонстровано за умов конкретного гіпертермічного впливу, що, з одного боку, висвітлює патогенетичні механізми перебігу післяопікового періоду, а, з іншого, свідчить про системність процесів ураження, до яких залучені кров, клітини крові та життєво важливі органи.

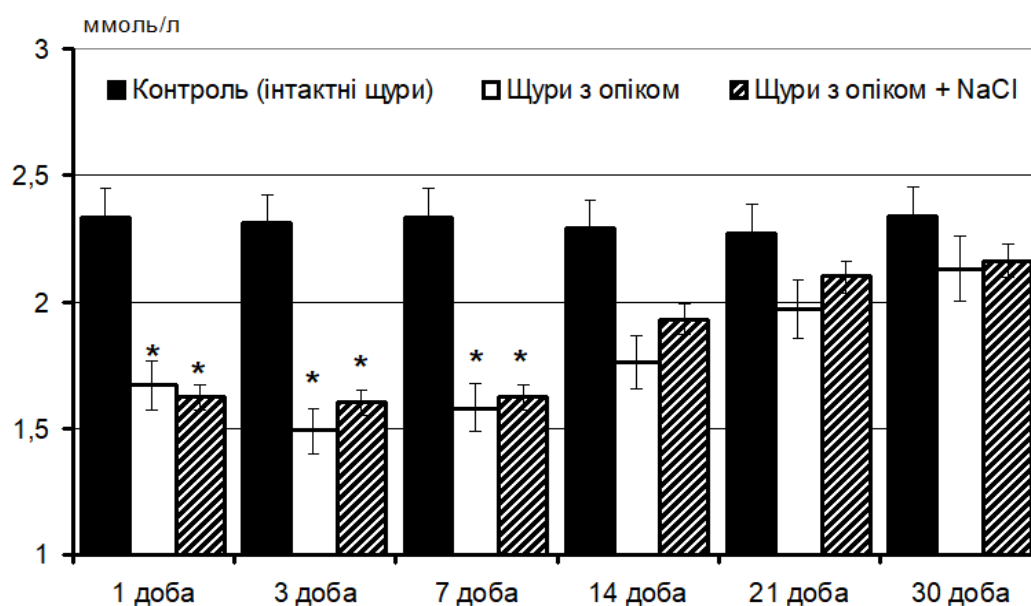


Рисунок 3

**Концентрація загальних фосфоліпідів у складі мембран еритроцитів щурів в динаміці термічного ушкодження шкіри на тлі введення фізіологічного розчину**

Примітки: \* -  $P < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (ANOVA тест)

Цікаво, що аналогічні патогенетичні механізми травматичного і гіпоксичного ураження організму нами були досліджені у тварин з черепно-мозковою травмою, ішемічним інсультом і гострим панкреатитом [6]. Аналізуючи ці попередні результати й ті, що отримані нами зараз, зрозумілими є складні ланцюги патобіохімічних та/або патоморфологічних реакцій, які у своїй сукупності сприяють розвиткові незворотних некротичних змін клітин при гіпертермічному ураженні шкіри. Системність подібного патологічного впливу на організм тварин за відтворених умов підкреслюється тим, що патологічний злам у функціональній системі «перекисне окислення ліпідів -

## MEDICINE AND PHARMACY

антиоксидантний захист» відбувається у крові, у її клітинному апараті, еритроцитах, а також в окремих життєво важливих органах, які мають провідне значення у забезпеченні організму киснем, у детоксикації організму, у запровадженні захисних, адаптаційних, компенсаторних в тому числі й регуляторних впливах.

Отримані дані свідчать, що в динаміці післяопікового процесу суттєво зростає вміст загального холестерину в мембранах еритроцитів та зменшується в них вміст фосфоліпідів. Відзначені зміни в крові щурів із опіком шкіри свідчать про формування функціонально неповноцінних видів еритроцитів та про наявність деструктивних змін у їх мембранах, оскільки в динаміці післяопікового періоду нами встановлено суттєве зниження вмісту фосфоліпідів – основного ліпідного матеріалу як строми еритроцитів, так і їх мембран.

Вираженість деструктивних процесів стосовно вмісту структурних ліпідних компонентів клітин мембран набуває вірогідних значень вже після 24 год після нанесення гіпертермічного впливу на шкіру тварин та отримує максимальної величини на 3 добу післяопікового періоду. Вказані досліджувані показники нормалізувалися лише після 7-ї доби патологічного процесу, що підтверджує отримані нами патоморфологічні, імунологічні та біохімічні результати [4, 7] та свідчить про певну мобілізації адаптаційних та/або компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Важливо відзначити, що незважаючи на те, що гіповолемія та гіпогідратація вважаються загальними процесами, характерними для опіків, застосування нами фізіологічного розчину не виявилось ефективним в корегуючому плані для нормалізації процесів антиоксидантного захисту.

**Висновки.** В еритроцитах щурів із опіком шкіри рееструються глибинні порушення активності функціональної системи «перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист» з її полумкою у бік гіперактивації накопичення продуктів ліпопероксидації та спряженим пригніченням активності антиоксидантних ферментів.

В динаміці післяопікового процесу в крові щурів суттєво зростає вміст загального холестерину в мембранах еритроцитів та суттєво зменшується в них вміст фосфоліпідів. Отримані дані вважаємо експериментальним доказом провідної патогенетичної ролі деструкції мембран еритроцитів та їх залучення до механізмів гіпертермічного впливу на організм тварин.



## MEDICINE AND PHARMACY

### References:

- [1] Военно-польова хірургія. Ред. Я.Л. Заруцький, В.Я. Білий. Київ : ФЕНІКС, 2018. 544.
- [2] Shandra AA, Godlevsky LS, Vastyanov RS. Epileptic and antiepileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation. Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy. Ed. by Feng Ru Tang. Singapore : Research Signpost, 2009. 99-120.
- [3] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
- [4] Тирон ОІ, Вастьянов РС. Деструкція мембран еритроцитів в патогенезі термічного ушкодження щитоподібної залози. Вісник морської медицини. 2023; 1(98): 162-170.
- [5] Keck M, Herndon D.H, Kamolz L.P., Frey M, Jeschke M.G. Pathophysiology of burns. Wien. Med. Wochenschr. 2009; 159: 327-336.
- [6] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Быльський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9) :285-304.
- [7] Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. World of Medicine and Biology. 2022; 4(82): 246-251.