

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

В. В. Моррисон — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии им. А. А. Богомольца, профессор, доктор медицинских наук; **А. Ю. Божедомов** — ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, кандидат медицинских наук; **А. В. Моррисон** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры кожных и венерических болезней, доцент, кандидат медицинских наук.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN BURN INJURY

V. V. Morrison — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Pathological Physiology, Professor, DSc; **A. Yu. Bozhedomov** — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Associate Professor of Department of Pathological Physiology and Clinical Pathological Physiology, PhD; **A. V. Morrison** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Skin and Venereal Diseases, Associate Professor, PhD.

Дата поступления — 04.02.2019 г.

Дата принятия в печать — 13.06.2019 г.

Моррисон В. В., Божедомов А. Ю., Моррисон А. В. Эндотелиальная дисфункция при термической травме. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (2): 377–379.

Цель: оценить уровень маркеров эндотелиальной дисфункции при термической травме различной тяжести. **Материал и методы.** В исследование включены 57 пациентов. Изучено содержание васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), общего эндотелина, метаболитов оксида азота (NO), установлено количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в динамике развития ожоговой болезни. **Результаты.** При термической травме в крови возрастает, по сравнению с контролем, содержание маркеров повреждения эндотелия, максимально выраженное на 7–15-е сутки. Так, на 7-е сутки при тяжелой и крайне тяжелой термической травме уровень VEGF превышает контрольные значения более чем в 50 раз, а уровень эндотелина, NO и количество ЦЭК возросли в 3–5 раз. **Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о повреждении эндотелиальной выстилки при термической травме.

Ключевые слова: термическая травма, маркеры эндотелиальной дисфункции.

Morrison VV, Bozhedomov AYU, Morrison AV. Endothelial dysfunction in burn injury. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (2): 377–379.

Objective: to estimate the level of markers of endothelial dysfunction in burn injury of various severities. **Material and Methods.** 57 patients were included in the study. The level of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin, nitric oxide metabolites (NO), and the amount of circulating desquamated endothelial cells were determined in the dynamics of burn injury development. **Results.** In burn injury there was an increased amount of endothelial dysfunction markers in blood, which is highly expressed on the 7–15th day. Moreover on the 7th day in case of severe and extremely severe burn injury the level of VEGF was increased over 50 times while the amount of endothelin, nitric oxide metabolites and circulating desquamated endothelial cells becomes higher in 3–5 times. **Conclusion.** The research outcomes have proved the damage of endothelial lining in burn injury.

Key words: burn injury, endothelial dysfunction markers.

Введение. Проблема ожогов остается чрезвычайно актуальной в современной медицине из-за роста их распространенности, сложностей патогенеза термической травмы и высокой летальности [1, 2]. Ожоговая болезнь приводит к формированию тяжелых расстройств гемодинамики, интенсификации свободно-радикального окисления, выбросу цитокинов, возникновению дистрофических процессов, нарушению функции органов и систем, вплоть до развития полиорганной недостаточности. Одним из ведущих механизмов развития полиорганной недостаточности является системное повреждение эндотелия сосудов [3–5].

Маркерами дисфункции эндотелия признаны эндотелин, оксид азота (NO), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF). Высокоспецифичным маркером состояния эндотелия является количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови [6–8].

Цель: оценить уровень биомаркеров эндотелиальной дисфункции при термической травме различной тяжести.

Материал и методы. В исследование были включены 33 пациента, находившихся на стационарном лечении в Саратовском центре термических поражений. В основу рандомизации групп наблюдения положены общеизвестные принципы оценки тяже-

сти термической травмы, включающие определение площади ожоговой поверхности, глубины ожога, индекса Франка (ИФ).

Больные разделены на две группы: 1) со среднетяжелой термической травмой (ИФ < 90 баллов); 2) с тяжелой и крайне тяжелой термической травмой (ИФ ≥ 90 баллов). Группы сопоставимы по полу, возрасту и различались только по тяжести полученной термической травмы (при среднетяжелой травме ИФ = 51,6 ± 3,35; при тяжелой ИФ = 113,0 ± 8,6).

Исследования проводили в следующие сроки с момента получения термической травмы: 1-е сутки (период ожогового шока), 3-и сутки (период выхода из ожогового шока), 7-е сутки (период интоксикации), 15-е сутки (период очищения ран от некротических тканей и их инфицирования), 30 суток (период эпителизации).

Контролем служили образцы крови 24 здоровых доноров.

Определение содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови проводили с использованием количественных иммуноферментных тестов на анализаторе Stat Fax 2100 при помощи реактивов следующих производителей: VEGF с помощью наборов реактивов фирмы Biosource, Europe S.A. (Бельгия), общего эндотелина — фирмы Biomedica Gruppe (Австрия). Уровень нитритов и нитратов как показателя содержания оксида азота определяли с помощью реактива Грисса. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) ис-

Показатели поражения эндотелия у больных со среднетяжелой и тяжелой термической травмой

Показатель	Группа	Контроль	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	15-е сутки	30 суток
Эндотелин, фмоль/мл	1-я		2,7±0,4	2,2±0,3	2,4±0,3	2,4±0,4	2,2±0,3
	2-я	0,42±0,1	3,0±0,9	3,3±1,1	2,6±0,7	2,7±0,6	2,1±0,5
	p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ЦЭК, ×104/л	1-я		4,5±1,1	5,2±1,4	7,0±1,0	6,5±0,9	3,2±0,5
	2-я	2,8±0,5	2,7±0,7	4,1±0,9	8,6±2,0	8,6±2,3	4,9±1,3
	p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
NO, мкмоль/л	1-я		53,6±6,7	64,2±5,0	52,7±6,0	61,3±8,1	
	2-я	27,2±3,5	92,9±8,1	97,0±6,8	81,8±6,7	70,9±8,2	
	p		<0,001	<0,001	<0,01	>0,05	
VEGF, пг/мл	1-я		230,0±65,3	346,5±86,6	547,7±147,1	528,9±102,0	487,3±87,3
	2-я	28,7±3,6	714,9±154,7	653,6±107,5	1585,6±287,8	1025,8±128,3	834,2±288,6
	p		<0,001	<0,02	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание: p — достоверность различий между первой и второй группами.

следовали по методике J. Hladovec в модификации Н. Н. Петрищева с применением фазово-контрастной микроскопии [9].

Статистический анализ проводился с использованием параметрических методов на персональном компьютере с вычислением средних значений, ошибки среднего для выборок с нормальным распределением. Достоверность различий оценивали при помощи t-теста Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. Количество всех маркеров повреждения эндотелия во все сроки после получения термической травмы значительно возрастает по сравнению с контролем (таблица).

Концентрация VEGF у больных с тяжелой и крайне тяжелой термической травмой на всех этапах наблюдения была значительно выше, чем у больных со среднетяжелой травмой. Максимальные изменения наблюдались к 7-м суткам, когда концентрация VEGF в 1-й группе превышала контрольные значения в 20 раз, а во 2-й группе более чем в 50 раз. На 30-е сутки его уровень у больных с тяжелой и крайне тяжелой термической травмой несколько понизился по сравнению с 7-ми сутками, но все же существенно превышал контрольные значения.

Концентрация эндотелина в крови в обеих группах превышала контрольные значения на всех этапах исследования, но не обнаружено значимых отличий его содержания у больных с различной тяжестью ожоговой травмы.

Содержание метаболитов оксида азота возрастает уже на стадии шока и сохраняется на высоком уровне в течение всего времени наблюдения. Изменения более выражены при тяжелой ожоговой травме.

Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток достоверно возрастает спустя 7–15 суток, однако не выявлено существенных отличий у больных с различной тяжестью термической травмы.

Обсуждение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что эндотелий при термической травме подвергается выраженному неблагоприятному воздействию. Можно констатировать, что тяжесть эндотелиальной дисфункции при ожогах зависит от тяжести полученной термической травмы и повышение в крови маркеров эндотелиальной дис-

функции достигает максимума на 7–15-е сутки с момента получения травмы.

Результаты наших исследований свидетельствуют о значительном возрастании концентрации в крови метаболитов оксида азота в течение всего времени наблюдения. Важная роль оксида азота в патогенезе ожоговой травмы подтверждается фактом, что как активация, так и торможение продукции NO увеличивает летальность крыс при экспериментальном ожоге [10]. С избытком оксида азота связывают развитие септического состояния и полиорганной недостаточности при тяжелых ожогах. При высоких концентрациях оксида азота образуется токсичный пероксинитрит, который обладает цитотоксическим действием и приводит к развитию апоптоза в эндотелиальных клетках [3,7].

Как первичный мессенджер, NO регулирует продукцию эндотелием эндотелина, одного из основных показателей развития эндотелиальной дисфункции [8]. Результаты наших исследований показали, что содержание эндотелина у всех больных и во все сроки наблюдения значительно превышало показатели контрольной группы и сочеталось с резким возрастанием концентрации метаболитов оксида азота.

Указанные изменения сочетаются в возрастанием в десятки раз концентрации VEGF, индуцирующим экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и образование NO. VEGF, являющийся одним из адаптивных факторов, принимает участие в индукции и регуляции ангиогенеза, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и эпителизацию ран при ожогах [11].

Прямым клеточным маркером повреждения и ремоделирования эндотелиальной выстилки сосудов является возрастание содержания десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови. Уровень ЦЭК является отражением системного повреждения эндотелия, указывает на повышение процессов апоптоза и некроза в нем [12]. На 7–15-е сутки наблюдается не только максимальное повышение количества ЦЭК, но и наличие в препаратах конгломератов десквамированных клеток, что указывает на тяжелое повреждение эндотелиальной выстилки [13].

Полученные данные подтвердили результаты ранее проведенных исследований об увеличении количества ЦЭК в крови в динамике развития ожоговой болезни [14].

Некротические и апоптотические процессы в эндотелии, отражаемые содержанием в крови ЦЭК, являются ведущими в патогенезе полиорганной недостаточности. Больные с повышенным уровнем ЦЭК имели большую вероятность развития этого осложнения [5, 15].

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о повреждении эндотелиальной выстилки при термической травме.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — В.В. Моррисон; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — А.Ю. Божедомов, А.В. Моррисон.

References (Литература)

1. Alekseev AA, Tyurnikov Yul. Statistical indicators of the work of burn hospitals in the Russian Federation for 2009. *Combustiology* 2011; 4. URL: www.burn.ru. Russian (Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2009 год. *Комбустиология* 2011; 4. URL: www.burn.ru (электронный ресурс)).
2. Sokolov VA, Skvortsov YuR. Foreign burn statistics. *Emergency* 2011; 3: 58–61. Russian (Соколов В.А., Скворцов Ю.Р. Зарубежная статистика ожогов. *Скорая медицинская помощь* 2011; 3: 58–61).
3. Cakir B, Yegen BC. Systemic responses to burn injury. *Turk J Med Sci* 2004; 34: 215–26.
4. Shapiro NI, Schuetz P, Yano K, et al. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis. *Critical Care* 2010; 14 (5): 182–93.
5. Morrison VV, Bozhedomov AYU, Simonyan MA, Morrison AV. Systemic inflammatory response and cytokine profile in the dynamics of burn disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (2): 229–32. Russian (Моррисон В.В. Божедомов А.Ю. Симонян М.А. Моррисон А.В. Системный воспалительный ответ и цитокиновый профиль в динамике развития ожоговой болезни. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (2): 229–32).
6. Ferrata N, Gerber HP, Le Couter J. The biology VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–76.
7. Lapshina LA, Kravchun PG, Titova AYU, Glebova OV. The significance of the determination of nitrite-nitratas as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology. *Ukrainian Medical Chronicle* 2009; 6 (74): XI–XII.

URL: <http://www.umj.com.ua/article/2939/>. Russian (Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Титова А.Ю., Глебова О.В. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии. *Украинский медицинский часопис* 2009; 6 (74): XI–XII. URL: <http://www.umj.com.ua/article/2939/>)

8. Petrishev NN, Vlasov TD. Typical forms of endothelial dysfunction. In: Chereshev VA, Litvitsky PD, Tsygan VN, eds. *Clinical Pathophysiology*. St. Petersburg: Special Lit, 2012; p. 166–79. Russian (Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Типовые формы дисфункции эндотелия. В кн.: *Клиническая патофизиология*/под ред. В.А. Черешнева, П.Д. Литвицкого, В.Н. Цыгана. СПб.: СпецЛит, 2012; с. 166–79).
9. Petrishev NN, Berkovich OA. The diagnostic value of determining desquamated endotheliocytes in the blood. *Clinical laboratory diagnosis* 2001; 1: 50–2. Russian (Петрищев Н.Н., Беркович О.А. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиоцитов в крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 2001; 1: 50–2).
10. Zilan A, Cetinkale O, Kiran B, et al. The role of supplementation or inhibition of nitric oxide production in burn injury to reduce ischemic damage. *Ulus Travma Derg* 2003; 9 (3): 169–75.
11. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res* 2009; 153 (2): 347–58.
12. Vlasov TD, Petrishev NN. Endothelial dysfunction: Causes, mechanisms and pharmacological correction. In: *Physiology and pathophysiological endothelium*. St. Petersburg: SPbGMU, 2003; 4–38. Russian (Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. В кн.: *Физиология и патофизиология эндотелия*. СПб.: СПбГМУ, 2003; с. 4–38).
13. Dubas IA, Nemtsov ML, Akulenok AV. The number of circulating endothelial cells in patients with arterial hypertension of II degree in the treatment of certain ACE inhibitors. In: *Materials of the 66th All-Russian Scientific Conference n. a. N.I. Pirogov*. Tomsk, 2007; p. 182–4). Russian (Дубас И.А., Немцов М.Л., Акуленок А.В. Число циркулирующих эндотелиальных клеток у больных артериальной гипертензией II степени при лечении некоторыми ингибиторами АПФ. В кн.: *Материалы Всероссийской 66-й научной конференции им. Н.И. Пирогова*. Томск, 2007; с. 182–4).
14. Foresta C, Schipilliti M, De Toni L. Blood levels, apoptosis, and homing of the endothelial progenitor cells after skin burns and escharectomy. *J Trauma* 2011; 70 (2): 459–65.
15. Kung CT, Su CM, Chen CT, et al. Circulating endothelial progenitor cells may predict outcomes in adult patients with severe sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta* 2016; 455: 1–6. DOI: 10.1016/j.cca.2016.01.015.

УДК 616.43:616.08:616.003.93

Оригинальная статья

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖИВОТНЫХ С АБСОЛЮТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИНСУЛИНА ПРИ БИОСТИМУЛЯЦИИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КОЖНОГО ЛОСКУТА

Э.Б. Попыхова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, кандидат биологических наук; **А.Н. Иванов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заведующий отделением лабораторной диагностики, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доктор медицинских наук; **Т.В. Степанова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **Е.А. Проница** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, доктор медицинских наук; **Д.Д. Лагутина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории.

THE RELATION OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ANIMALS WITH ABSOLUTE INSULIN DEFICIENCY AT BIOSTIMULATION BY AUTOTRANSPLANTATION OF THE SKIN FLAP

E.B. Popukhova — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Senior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory, PhD; **A.N. Ivanov** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Laboratory Diagnostics Department, Chief Research Assistant of Department