

ЛАНТАН- И ПОТОК-ИНДУЦИРОВАННАЯ АГРЕГАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ

*А.Н. Поповичева**

*Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр
(г. Нижний Новгород)

В патогенезе различных заболеваний важное место занимают структурные и функциональные нарушения эритроцитов, приводящие к изменению их гемореологических параметров (деформируемости и агрегации). При ожоговой болезни уже с первых часов после травмы отмечаются значительные расстройства гемостаза и микроциркуляции крови. Это связано, в частности, с усилением агрегации эритроцитов. Целью исследования было изучение взаимосвязи между спонтанной и индуцированной лантаном агрегацией эритроцитов при ожоговой болезни. Использовали кровь здоровых доноров и больных на 3-и сутки, а также на 7-е и 14-е сутки после термической травмы. Установлено, что для индуцирования агрегации эритроцитов в острые периоды ожоговой болезни требуется значительно меньшая концентрация лантана, чем в норме. В течение 7 сут после ожога индуцированная агрегация усиливается, а на 14-е сутки – снижается. Спонтанная агрегация эритроцитов ожоговых больных остается повышенной в течение всего срока исследования. Учитывая различные механизмы спонтанной и лантан-индуцированной агрегации эритроцитов, можно полагать, что использование лантана в качестве индуктора агрегации дает возможность выявить улучшение мембранных свойств эритроцитов к 14-м суткам после термической травмы и тем самым оценить эффективность проводимой терапии. Кроме того, исследование процесса не только спонтанной, но и индуцированной агрегации эритроцитов позволяет уточнить механизм развития гиперагрегационного синдрома при ожоговой болезни.

Ключевые слова: спонтанная агрегация эритроцитов, индуцированная агрегация эритроцитов, лантан, ожоговая болезнь.

Многочисленными исследованиями показано, что при различных заболеваниях происходят нарушения структурных и функциональных свойств эритроцитов [1–4]. Это влияет на их основные гемореологические параметры: эритроциты становятся менее деформабельными, нарушается их агрегация. Изменение гемореологических свойств эритроцитов – ос-

Ответственный за переписку: Поповичева Александра Николаевна, адрес: 603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18/1; e-mail: alexandra.popovichus@yandex.ru

Для цитирования: Поповичева А.Н. Лантан- и поток-индуцированная агрегация эритроцитов при ожоговой болезни // Журн. мед.-биол. исследований. 2017. Т. 5, № 4. С. 66–74. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.4.66

новная причина нарушений микроциркуляции и гемостаза.

Одним из заболеваний, в патогенезе которого ведущую роль играют расстройства микроциркуляции, является ожоговая болезнь, особенно ее острый период [5, 6]. Известно, что при этом развивается выраженная внутрисосудистая агрегация эритроцитов (сладж-синдром), приводящая к усилению анемии, повышению свертываемости и вязкости крови [7]. Усиление внутрисосудистой агрегации эритроцитов отмечено в опытах *in vivo* на брыжеек обожженных крыс [8]. Такие же данные получены при исследовании микроциркуляции в конъюнктиве глазного яблока [9].

Однако в литературе имеются лишь единичные сообщения об изменении спонтанной (поток-индуцированной) агрегации эритроцитов при ожоговой травме [10, 11]. Известно, что процесс агрегации эритроцитов определяется двумя типами биофизических и физико-химических факторов: свойствами плазмы и свойствами самих эритроцитов (главным образом компонентов мембран) [12]. В работах [10, 11] для исследования агрегации используются эритроциты, ресуспендированные в плазме, поэтому с помощью реоскопа, сконструированного по принципу Н. Schmid-Schönbein et al. [13], можно оценить общий вклад этих факторов в изменение эритроцитарной агрегации. Исследований, в которых прослеживалась бы зависимость агрегации эритроцитов главным образом от свойств клеток при ожоговой болезни, в доступной литературе мы не встретили.

Применение лантана в качестве индуктора агрегации позволяет регистрировать влияние изменения состояния мембран эритроцитов (истощение по АТФ, обработка протеолитическими ферментами) на агрегацию эритроцитов [14]. Известно, что ожоговая травма приводит к значительным структурным и функциональным нарушениям свойств эритроцитов [15]. При этом происходит заметное уменьшение количества дискоцитов и возрастает содержание клеток с измененной мембраной – эхиноцитов

и сфероцитов [16]. Эксперименты *in vitro* показывают, что нарушение формы эритроцитов приводит к изменению их агрегации [17, 18]. В связи с вышесказанным можно предположить, что лантан может быть с успехом использован в качестве индуктора агрегации эритроцитов при ожоговой болезни для оценки состояния их мембран.

Цель исследования – изучение взаимосвязи между спонтанной и индуцированной агрегацией эритроцитов при ожоговой болезни.

Материалы и методы. Для исследования использовали кровь 15 здоровых доноров (возраст от 23 до 65 лет; контроль) и 14 больных в острый период ожоговой болезни (возраст от 20 до 77 лет, 2-я и 3-я степень, площадь ожога от 20 до 87 % поверхности тела). Все пациенты получали стандартную однотипную терапию.

Исследования проводили на 3-и сутки, а также на 7-е и 14-е сутки после травмы. Кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,8 %-й раствор цитрата натрия (в соотношении 9:1). Бестромбоцитарную плазму получали путем центрифугирования стабилизированной крови в течение 20 мин при 3000 об./мин. Тромбоцитарно-лейкоцитарную пленку удаляли, а эритроциты трижды промывали в физиологическом растворе.

Спонтанную (поток-индуцированную) агрегацию эритроцитов в аутологичной плазме изучали на реоскопе [13] в нашей модификации [19]. В данном приборе две плоскопараллельные пластины вращаются навстречу друг другу. В центре нижней пластины имеется цилиндрическое углубление размером 90 мкм. При контакте верхней и нижней пластин между ними образуется камера, в которую помещают взвесь эритроцитов в плазме. Процесс агрегации эритроцитов регистрировали на самописце (по изменению оптической плотности) после гидродинамического перемешивания взвеси клеток и остановки прибора. Для оценки процесса агрегации применяли следующие показатели: степень агрегации Ma – максимальная амплитуда агрегатограммы (мм); скорость агрегации A_{40} – амплитуда агре-

гатограммы через 40 с после начала процесса агрегации (мм).

Индукцированную агрегацию эритроцитов проводили на лазерном анализаторе марки 230LA-2 производства НПФ «Биола» (Россия). Для изучения агрегации предварительно готовили суспензию эритроцитов: 0,05 мл отмытых эритроцитов ресуспендировали в 10 мл трис-HCl буфера. В качестве индуктора агрегации эритроцитов использовали $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ («Sigma», США). Маточный раствор лантана (6,4 мМ) готовили на физиологическом растворе. В день определения растворы лантана приготавливали на забуференном физиологическом растворе. Предварительно прибор калибровали по двум точкам. При этом светопропускание образца эритроцитарной суспензии принимали за 0 %, а светопропускание раствора буфера – за 100 %. При изучении агрегации в кювету прибора вносили 0,9 мл суспензии эритроцитов и включали магнитную мешалку. Кювету помещали в термостатируемую (37 °С) ячейку прибора. Через 30 с после начала перемешивания в кювету добавляли 0,1 мл предварительно разведенного раствора хлористого лантана с конечными концентрациями 40, 80, 160 и 320 мкМ. Скорость вращения мешалки составляла 900 об./мин. Процесс лантан-индуцированной агрегации эритроцитов оценивали по степени агрегации (максимальная амплитуда агрегатограммы Ма) и скорости агрегации (амплитуда агрегатограммы через 90 с после добавления индуктора).

Количественные показатели прошли проверку на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (пакет программ «Statistica 6.0»). Нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Проверка показала, что распределение во всех выборках отличается от нормального. В качестве средневыборочной характеристики использовали медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_1 - Q_3). Результаты исследования обработаны методами непараметрической статистики для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, – крите-

риями Манна–Уитни (сравнение двух несвязанных выборок) и Вилкоксона (сравнение двух связанных выборок). Для выявления взаимосвязей между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ (метод Спирмена). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенные исследования показали, что в острый период ожоговой болезни наблюдается значительное усиление агрегации эритроцитов под влиянием лантана (табл. 1). Установлено, что свежевыделенные эритроциты крови здоровых доноров начинали агрегировать лишь при 80 мкМ лантана. Эритроциты 5 ожоговых больных из 14 на 3-и сутки после травмы агрегировали уже при 40 мкМ лантана; на 7-е сутки после ожога агрегация сохранялась; на 14-е сутки после травмы агрегация эритроцитов полностью отсутствовала. При концентрации лантана 80 мкМ агрегация эритроцитов при сроке ожога до 7 сут наблюдалась у всех больных и не отличалась от контроля; к 14-м суткам после ожога агрегация эритроцитов снижалась, однако статистически значимых отличий от контроля получено не было из-за большого разброса показателей.

При индуцировании процесса агрегации 160 мкМ лантана у всех ожоговых больных наблюдалось значительное увеличение степени агрегации по сравнению с контролем; к 14-м суткам агрегация эритроцитов статистически значимо снижалась ($p < 0,05$) по сравнению с более ранними сроками после ожога, но значений контроля не достигала. Использование более высокой концентрации лантана (320 мкМ) вызывало агрегацию эритроцитов примерно в той же степени, что и при 160 мкМ.

При концентрации лантана 40 мкМ агрегация начиналась позднее 90 с, поэтому выявить ее скорость не удавалось (см. табл. 1). При концентрации лантана 80 мкМ скорость агрегации у ожоговых больных, так же как и ее степень, не отличалась от нормы.

Скорость агрегации эритроцитов ожоговых больных при 160 мкМ лантана была увеличена;

Таблица 1

ЛАНТАН-ИНДУЦИРОВАННАЯ АГРЕГАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ (КОНТРОЛЬ) И ОЖОГОВЫХ БОЛЬНЫХ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ, %

Концентрация лантана, мкМ	Контроль (n = 15)	Ожоговые больные (n = 14), период после травмы		
		3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
<i>Степень агрегации</i>				
40	0	0 (0-6,81)*	0 (0-20,25)*	0
80	32,40 (16,40-39,10)	28,88 (5,41-33,20)	36,75 (0-40,20)	16,05 (0-21,38)
160	31,70 (20,35-41,60)	51,10 (45,00-60,80)*	57,03 (48,90-60,47)*	44,05 (41,50-49,10)*•■
320	32,90 (25,3-36,1)	49,40 (41,50-56,90)*	48,40 (41,82-57,60)*	53,80 (37,23-60,15)
<i>Скорость агрегации</i>				
40	0	0	0	0
80	5,35 (1,73-8,18)	3,12 (0-9,32)	3,75 (0-15,10)	2,39 (0-4,93)
160	11,75 (7,34-14,30)	12,28 (9,16-18,60)	20,83 (12,48-23,23)**	12,35 (11,10-19,80)•
320	14,90 (10,20-17,00)	17,48 (15,40-21,10)*	22,89 (18,53-31,65)**	18,90 (15,65-25,35)*

Примечание. Статистическая значимость отличий $p < 0,05$: * – по сравнению с контролем (критерий Манна–Уитни); • – между данными 7-х суток и данными 3-их суток (критерий Вилкоксона); • – между данными 14-х суток и данными 7-х суток (критерий Вилкоксона); ■ – между данными 14-х суток и данными 3-их суток (критерий Вилкоксона).

наиболее выраженным это повышение становилось к 7-м суткам после ожога; к 14-м суткам скорость агрегации статистически значимо снижалась ($p < 0,05$) по сравнению с данными 7-х суток. При индуцировании агрегации 320 мкМ лантана скорость этого процесса у ожоговых больных возрастала, однако статистически значимо скорость агрегации увеличивалась к 7-м суткам после травмы по сравнению с данными 3-их суток; отмечалась тенденция к снижению скорости агрегации к 14-м суткам после ожога.

Исследование спонтанной агрегации эритроцитов выявило значительное возрастание не только степени, но и скорости этого процесса у пациентов в острый период ожоговой болезни (табл. 2, см. с. 70).

Обсуждение. При многих патологических процессах, в т. ч. и при ожоговой болезни, возрастает количество эхиноцитарных форм эритроцитов [16]. Показано, что образование эхиноцитов сопровождается выходом на внешнюю поверхность мембраны эритроцитов липида фосфатидилсерина, обладающего сильным отрицательным зарядом [20]. Лантаноиды имеют повышенное сродство к фосфатидилсерину [21]. Учитывая вышесказанное, можно полагать, что усиление лантан-индуцированной агрегации эритроцитов в течение 7 сут после травмы обусловлено взаимодействием лантана с областями отрицательного заряда на мембранах эритроцитов.

Таблица 2

СПОНТАННАЯ АГРЕГАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ (КОНТРОЛЬ) И ОЖОГОВЫХ БОЛЬНЫХ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Показатель агрегации	Контроль (n = 15)	Ожоговые больные (n = 14), период после травмы		
		3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Ma, мм	90,00 (84,00-92,00)	97,00 (87,00-114,00)*	103,00 (86,00-121,50)*	110,00 (102,00-120,00)*
A ₄₀ , мм	55,50 (52,50-58,50)	70,50 (53,00-86,00)*	80,00 (69,50-89,00)*	81,00 (70,00-83,00)*

Примечание: * – статистическая значимость отличий по сравнению с контролем $p < 0,05$ (критерий Манна–Уитни).

Известно, что термическая травма сопровождается резкой активацией свободнорадикального окисления, приводящей к развитию окислительного стресса [22]. Окислительным стрессом, в свою очередь, инициируется апоптоз эритроцитов (эриптоз). Характерными чертами этого процесса являются сморщивание клеток и появление фосфатидилсерина на их внешней поверхности [23]. Применение антиоксиданта этопозида блокирует экстернализацию фосфатидилсерина [24]. Хорошо известен положительный эффект применения антиоксиданта реамберина на функциональную и метаболическую активность клеток, тканей и органов при лечении ряда патологий (диабет, акушерский сепсис, деструктивные формы панкреатита) [25]. Использование реамберина в терапии ожоговой болезни показало, в частности, поддержание баланса системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система» и кислотно-щелочного состояния¹. При лечении всех обследованных больных реамберин также применялся. В нашей работе на 14-е сутки после травмы отмечалось снижение лантан-индуцированной агрегации эритроцитов по сравнению с данными 3-их суток. Такой результат, по нашему мнению, может быть связан со стабилизацией мембраны эритроцитов при применении антиоксидантной терапии.

Исследование спонтанной агрегации эритроцитов в острый период ожоговой болезни показа-

ло значительное усиление этого процесса, что соответствует данным литературы [26]. Интересно отметить, что к 14-м суткам после травмы снижения спонтанной агрегации (в отличие от индуцированной лантаном) не происходило. В работах [27, 28] показано, что после ожога наблюдается значительное повышение уровня фибриногена в крови. Доказано, что увеличение концентрации фибриногена в плазме крови – важнейший фактор, обуславливающий усиление агрегации эритроцитов при ожоговой болезни [29].

Отмечено, что в период ожогового шока и ранней токсемии агрегация эритроцитов (как спонтанная, так и индуцированная) резко усиливается. Поскольку при изучении спонтанной агрегации использовалась смесь эритроцитов и плазмы, а для исследования индуцированной – только суспензия эритроцитов, можно заключить, что в острый период ожоговой болезни на агрегацию эритроцитов влияют как плазменные, так и клеточные факторы. Выявлены высокие корреляционные связи между скоростью спонтанной агрегации и скоростью индуцированной лантаном (в дозе 160 и 320 мкМ) агрегации эритроцитов на 7-е сутки после травмы ($r = 0,60$ и $r = 0,36$ соответственно). К 14-м суткам после ожога индуцированная лантаном агрегация эритроцитов снижалась, однако показатели спонтанной агрегации оставались высокими. Можно полагать, что к этому сроку именно плазменные факторы игра-

¹Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: практ. рекомендации. СПб., 2008. 36 с.

ют доминирующую роль в агрегации эритроцитов. Кроме того, исследование процесса не только спонтанной, но и индуцированной агрегации эритроцитов позволило уточнить механизм развития гиперагрегационного синдрома при ожоговой болезни.

Выводы:

1. В период ранней токсемии агрегация эритроцитов (как индуцированная, так и спонтанная) значительно увеличивается.

2. Установлено, что для индуцирования агрегации эритроцитов в острые периоды ожоговой болезни требуется значительно меньшая концентрация лантана, чем в норме.

3. Показано, что к 14-м суткам после ожога индуцированная лантаном агрегация эритроцитов снижается, однако спонтанная агрегация остается значительно повышенной. Выявлены высокие корреляционные связи между скоростью спонтанной агрегации и скоростью индуцированной лантаном (в дозе 160 и 320 мкМ) агрегации эритроцитов на 7-е сутки после травмы.

4. Использование лантана в качестве индуктора агрегации дает возможность выявить улучшение мембранных свойств эритроцитов к 14-м суткам после термической травмы и тем самым оценить эффективность проводимой терапии.

Список литературы

1. Шилов А.М., Авиалумов А.С., Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Полеицук О.И. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16, № 4. С. 200–204.
2. Кодин А.В., Березин М.В., Березина А.М., Архипова С.Л., Лутай А.В., Пахрова О.А., Гринева М.Р., Акайзин Э.С. Нарушения реологических свойств эритроцитов у больных стенокардией напряжения III функционального класса в сочетании с гипертонической болезнью и их коррекция // Вестн. Иванов. мед. акад. 2008. Т. 13, № 1-2. С. 40–45.
3. Зарубина Е.Г., Милякова М.Н. Изменения мембран эритроцитов у больных инфарктом миокарда // Казан. мед. журн. 2002. Т. 83, № 1. С. 20–22.
4. Камзеев В.Д., Соколова А.А., Рейхерт Л.И., Быченко С.М., Кичерова О.А., Маркина О.Л., Замятина Е.А. Мембрано-дестабилизирующие процессы и состояние антиоксидантной защиты в эритроцитах больных рассеянным склерозом // Казан. мед. журн. 2005. Т. 86, № 5. С. 375–379.
5. Lippi G., Ippolito L., Cervellin G. Disseminated Intravascular Coagulation in Burn Injury // Semin. Thromb. Hemost. 2010. Vol. 36, № 4. P. 429–436.
6. Milner S.M., Bhat S., Gulati S., Gherardini G., Smith C.E., Bick R.J. Observations on the Microcirculation of the Human Burn Wound Using Orthogonal Polarization Spectral Imaging // Burns. 2005. Vol. 31, № 3. P. 316–319.
7. Литвицкий П.Ф. Экстремальные состояния: шок // Вопр. совр. педиатрии. 2010. Т. 9, № 4. С. 85–93.
8. Штыхно Ю.М., Недошивина Р.В. Нарушение микроциркуляции, уровень токсемии и функциональное состояние при ожоговом шоке // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1977. № 3. С. 10–14.
9. Исаченкова О.А., Левин Г.Я. Детоксикационная терапия при ожоговой болезни с помощью гипербарической оксигенации // Травматология и ортопедия России. 1996. № 1. С. 9–13.
10. Егорихина М.Н., Изумрудов М.Р., Гайнутдинова Л.И. Агрегация эритроцитов в острый период ожоговой болезни // Тромбоз, гемостаз и реология. 2007. № 1 (29). С. 56–63.
11. Levin G.Y., Egorihina M.N. Aggregation of Erythrocytes in Burn Disease // Int. J. Burns Trauma. 2011. Vol. 1, № 1. С. 34–41.
12. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood Rheology and Hemodynamics // Semin. Thromb. Hemost. 2003. Vol. 29, № 5. P. 435–450.
13. Schmid-Schönbein H., von Gosen J., Heinich L., Klose H.J., Volger E. A Counter-Rotating “Rheoscope Chamber” for Study of the Microrheology of Blood Cell Aggregation by Microscopic Observation and Microphotometry // Microvasc. Res. 1973. Vol. 6, № 3. P. 366–376.
14. Шереметьев Ю.А., Суслов Ф.Ю. Использование ионов лантана для оценки состояния мембран эритроцитов // Гематология и трансфузиология. 1993. № 5. С. 35–36.

15. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Колосова М.В., Новицкий В.В. Типовая реакция периферического звена эритрона при патологических процессах // Бюл. сиб. медицины. 2002. Т. 1, № 1. С. 29–35.
16. Saavedra A.P., Warth J.A., Burke J.F., Norton K.J., Gelfand J.A. Increased Dense Erythrocytes in Flame-Burned Patients // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2013. Vol. 53, № 4. P. 349–356.
17. Reinhart W.H., Singh A., Straub P.W. Red Blood Cell Aggregation and Sedimentation: The Role of the Cell Shape // Br. J. Haematol. 1989. Vol. 73, № 4. P. 551–556.
18. Ramakrishnan S., Grebe R., Singh M., Schmid-Schönbein H. Aggregation of Shape-Altered Erythrocytes: An *in vitro* Study // Curr. Sci. 1999. Vol. 77, № 6. P. 805–808.
19. Устройство для исследования агрегации тромбоцитов: пат. 2278381 Рос. Федерация: МПК G01N33/48 / Г.Я. Левин, А.П. Модин, С.Ю. Кудрицкий, Л.Н. Соснина; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Министерства здравоохранения Российской Федерации». Заявл. 11.01.2005, опубл. 20.06.2006, Бюл. № 5.
20. Schwarz S., Deuticke B., Haest C.W.M. Passive Transmembrane Redistribution of Phospholipids as Determination of Erythrocyte Shape Change. Studies on Electroporated Cells // Mol. Membr. Biol. 1999. Vol. 16, № 3. С. 247–255.
21. Ermakov Y.A., Kamarajau K., Sengupta K., Sukharev S. Gadolinium Ions Block Mechanosensitive Channels by Altering the Packing and Lateral Pressure of Anionic Lipids // Biophys. J. 2010. Vol. 98, № 6. С. 1018–1027.
22. Horton J.W. Free Radicals and Lipid Peroxidation Mediated Injury in Burn Trauma: The Role of Antioxidant Therapy // Toxicology. 2003. Vol. 189, № 1-2. С. 75–88.
23. Lang K.S., Lang P.A., Bauer C., Duranton C., Wieder T., Huber S.M., Lang F. Mechanisms of Suicidal Erythrocyte Death // Cell Physiol. Biochem. 2005. Vol. 15, № 5. С. 195–202.
24. Tyurina Y.Y., Serinkan F.B., Tyurin V.A., Kini V., Yalowich J.C., Schroit A.J., Fadeel B., Kagan V.E. Lipid Antioxidant, Etoposide, Inhibits Phosphatidylserine Externalization and Macrophage Clearance of Apoptotic Cells by Preventing Phosphatidylserine Oxidation // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279, № 7. P. 6056–6064.
25. Яковлев А.Ю., Улитин Д.Н. Реамберин: результаты клинических исследований в хирургии и интенсивной терапии за последние пять лет (обзор) // Мед. алфавит. Неотлож. медицина. 2012. № 3. С. 54–58.
26. Егорихина М.Н., Левин Г.Я. Обоснование использования эфферентной терапии для коррекции гемореологических и гемостазиологических нарушений в острый период ожоговой болезни // Скорая мед. помощь. 2011. Т. 12, № 3. С. 13–17.
27. Божedomов А.Ю., Гуманенко Е.К., Моррисон В.В. Различия клинико-лабораторных показателей больных с разными исходами термической травмы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11: Медицина. 2013. Вып. 4. С. 137–144.
28. Преснякова М.В., Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г. Нарушения системы гемостаза в острый период ожоговой болезни // Тромбоз, гемостаз и реология. 2005. № 3(23). С. 44–51.
29. Егорихина М.Н. Действие факторов плазмы на агрегацию клеток крови в норме и патологии (на модели термической травмы): автореф. дис. ... канд. биол. наук. Н. Новгород, 2011. 26 с.

References

1. Shilov A.M., Avshalumov A.S., Sinitsina E.N., Markovskiy V.B., Poleshchuk O.I. Izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Changes in Blood Rheological Properties in Patients with Metabolic Syndrome]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2008, vol. 16, no. 4, pp. 200–204.
2. Kodin A.V., Berezin M.V., Berezina A.M., Arkhipova S.L., Lutay A.V., Pakhrova O.A., Grineva M.R., Akayzin E.S. Narusheniya reologicheskikh svoystv eritrotsitov u bol'nykh stenokardiey napryazheniya III funktsional'nogo klassa v sochetanii s gipertonicheskoy boleznyu i ikh korrektsiya [Disorders of Erythrocyte Rheological Properties in Patients with Stenocardia of Tension (III Functional Class) in Combination with Hypertensive Disease and Their Correction]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*, 2008, vol. 13, no. 1-2, pp. 40–45.
3. Zarubina E.G., Milyakova M.N. Izmeneniya membran eritrotsitov u bol'nykh infarktomyokarda [Changes of Erythrocyte Membranes in Patients with Myocardial Infarction]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2002, vol. 83, no. 1, pp. 20–22.
4. Kamzееv V.D., Sokolova A.A., Reykhert L.I., Bychenko S.M., Kicherova O.A., Markina O.L., Zamyatina E.A. Membrano-destabiliziruyushchie protsessy i sostoyaniye antioksidantnoy zashchity v eritrotsitakh bol'nykh rasseyannym sklerozom [Peculiarities of Membrane-Destabilising Processes and the Antioxidant Defence Status of Erythrocytes in Patients with Multiple Sclerosis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2005, vol. 86, no. 5, pp. 375–379.

5. Lippi G., Ippolito L., Cervellin G. Disseminated Intravascular Coagulation in Burn Injury. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2010, vol. 36, no. 4, pp. 429–436.
6. Milner S.M., Bhat S., Gulati S., Gherardini G., Smith C.E., Bick R.J. Observations on the Microcirculation of the Human Burn Wound Using Orthogonal Polarization Spectral Imaging. *Burns*, 2005, vol. 31, no. 3, pp. 316–319.
7. Litvitskiy P.F. Ekstremal'nye sostoyaniya: shok [Extreme States: A Shock]. *Voprosy sovremennoy pediatrii*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 85–93.
8. Shtykhno Yu.M., Nedoshivina R.V. Narushenie mikrotsirkulyatsii, uroven' toksemii i funktsional'noe sostoyanie pri ozhogovom shoke [Disturbance of Microcirculation, Level of Toxemia and Functional State in Burn Shock]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 1977, no. 3, pp. 10–14.
9. Isachenkova O.A., Levin G.Ya. Detoksikatsionnaya terapiya pri ozhogovoy bolezni s pomoshch'yu giperbaricheskoy oksigenatsii [Detoxication Therapy for Burn Disease with the Help of Hyperbaric Oxygenation]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 1996, no. 1, pp. 9–13.
10. Egorikhina M.N., Izumrudov M.R., Gaynutdinova L.I. Agregatsiya eritrotsitov v ostryy period ozhogovoy bolezni [Erythrocyte Aggregation During the Acute Period of Burn Disease]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 2007, no. 1, pp. 56–63.
11. Levin G.Y., Egorikhina M.N. Aggregation of Erythrocytes in Burn Disease. *Int. J. Burns Trauma*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 34–41.
12. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood Rheology and Hemodynamics. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2003, vol. 29, no. 5, pp. 435–450.
13. Schmid-Schönbein H., von Gosen J., Heinrich L., Klose H.J., Volger E. A Counter-Rotating “Rheoscope Chamber” for Study of the Microrheology of Blood Cell Aggregation by Microscopic Observation and Microphotometry. *Microvasc. Res.*, 1973, vol. 6, no. 3, pp. 366–376.
14. Sheremet'ev Yu.A., Suslov F.Yu. Ispol'zovanie ionov lantana dlya otsenki sostoyaniya membran eritrotsitov [Use of Lanthanum Ions for Assessment of the State of Erythrocyte Membranes]. *Gematologiya i transfuziologiya*, 1993, no. 5, pp. 35–36.
15. Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Kolosova M.V., Novitskiy V.V. Tipovaya reaktsiya perifericheskogo zvena eritrona pri patologicheskikh protsessakh [Typical Reaction of Peripheral Link of Erythron in the Pathological Processes]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, 2002, vol. 1, no. 1, pp. 29–35.
16. Saavedra A.P., Warth J.A., Burke J.F., Norton K.J., Gelfand J.A. Increased Dense Erythrocytes in Flame-Burned Patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2013, vol. 53, no. 4, pp. 349–356.
17. Reinhart W.H., Singh A., Straub P.W. Red Blood Cell Aggregation and Sedimentation: The Role of the Cell Shape. *Br. J. Haematol.*, 1989, vol. 73, no. 4, pp. 551–556.
18. Ramakrishnan S., Grebe R., Singh M., Schmid-Schönbein H. Aggregation of Shape-Altered Erythrocytes: An *in vitro* Study. *Curr. Sci.*, 1999, vol. 77, no. 6, pp. 805–808.
19. Levin G.Ya., Modin A.P., Kudritskiy S.Yu., Sosnina L.N. *Ustroystvo dlya issledovaniya agregatsii trombotsitov* [Device for the Study of Platelet Aggregation]. Patent RF no. 2278381, 2006.
20. Schwarz S., Deuticke B., Haest C.W.M. Passive Transmembrane Redistribution of Phospholipids as Determination of Erythrocyte Shape Change. Studies on Electroporated Cells. *Mol. Membr. Biol.*, 1999, vol. 16, no. 3, pp. 247–255.
21. Ermakov Y.A., Kamarajau K., Sengupta K., Sukharev S. Gadolinium Ions Block Mechanosensitive Channels by Altering the Packing and Lateral Pressure of Anionic Lipids. *Biophys. J.*, 2010, vol. 98, no. 6, pp. 1018–1027.
22. Horton J.W. Free Radicals and Lipid Peroxidation Mediated Injury in Burn Trauma: The Role of Antioxidant Therapy. *Toxicology*, 2003, vol. 189, no. 1-2, pp. 75–88.
23. Lang K.S., Lang P.A., Bauer C., Duranton C., Wieder T., Huber S.M., Lang F. Mechanisms of Suicidal Erythrocyte Death. *Cell Physiol. Biochem.*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 195–202.
24. Tyurina Y.Y., Serinkan F.B., Tyurin V.A., Kini V., Yalowich J.C., Schroit A.J., Fadeel B., Kagan V.E. Lipid Antioxidant, Etoposide, Inhibits Phosphatidylserine Externalization and Macrophage Clearance of Apoptotic Cells by Preventing Phosphatidylserine Oxidation. *J. Biol. Chem.* 2004, vol. 279, no. 7, pp. 6056–6064.
25. Yakovlev A.Yu., Ulitin D.N. Reamberin: rezul'taty klinicheskikh issledovaniy v khirurgii i intensivnoy terapii za poslednie pyat' let (obzor) [Reamberin: Results of Clinical Trials in Surgery and Intensive Care for the Last Five Years (Review)]. *Meditsinskiy alfavit. Neotlozhnaya meditsina*, 2012, no. 3, pp. 54–58.

26. Egorikhina M.N., Levin G.Ya. Obosnovanie ispol'zovaniya efferentnoy terapii dlya korrektsii gemoreologicheskikh i gemostaziologicheskikh narusheniy v ostryy period ozhogovoy bolezni [Substantiation of the Use of Efferent Therapy for Correcting Haemoreological and Haemostasiological Disorders in the Acute Period of Burn Injury]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'*, 2011, vol. 12, no. 3, pp. 13–17.

27. Bozhedomov A.Yu., Gumanenko E.K., Morrison V.V. Razlichiya kliniko-laboratornykh pokazateley bol'nykh s raznymi iskhodami termicheskoy travmy [Differences in Clinico-Laboratory Parameters in Patients with Different Outcomes of Thermal Trauma]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 11: Meditsina*, 2013, no. 4, pp. 137–144.

28. Presnyakova M.V., Sidorkina A.N., Sidorkin V.G. Narusheniya sistemy gemostaza v ostryy period ozhogovoy bolezni [Disturbances of the Hemostatic System in the Acute Period of Burn Disease]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 2005, no. 3, pp. 44–51.

29. Egorikhina M.N. *Deystvie faktorov plazmy na agregatsiyu kletok krovi v norme i patologii (na modeli termicheskoy travmy)* [The Effect of Plasma Factors on the Blood Cells Aggregation in Health and Disease (on the Model of Thermal Trauma)]. Nizhny Novgorod, 2011. 26 p.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.4.66

*Aleksandra N. Popovicheva**

*Privolzhsky Federal Research Medical Centre
(Nizhny Novgorod, Russian Federation)

LANTHANUM- AND FLOW-INDUCED ERYTHROCYTE AGGREGATION AT BURN DISEASE

Structural and functional abnormalities in erythrocytes changing their hemorheological parameters (deformability and aggregation) occupy an important place in the pathogenesis of various diseases. In burn disease, from the first hours after the injury, significant disorders of hemostasis and microcirculation are observed. This is partly due to increased erythrocyte aggregation. This paper aimed to study the relationship between spontaneous and lanthanum-induced erythrocyte aggregation in burn disease. We used the blood of healthy donors and patients in the first three days and on the 7th and 14th day following the thermal trauma. It was established that much lower lanthanum concentration is required to induce erythrocyte aggregation in acute periods of burn disease than in healthy subjects. During the first 7 days after the burn, induced aggregation increases, while on the 14th day, it decreases. Spontaneous erythrocyte aggregation in burn patients remained elevated throughout the study period. Taking into account the difference in the mechanisms of spontaneous and lanthanum-induced erythrocyte aggregation, we can assume that the use of lanthanum as aggregation inducer makes it possible to detect improved properties of erythrocyte membrane by the 14th day after thermal trauma and thereby assess the effectiveness of the therapy. In addition, the research into both spontaneous and induced erythrocyte aggregation allows us to clarify the mechanism of hyperaggregation development in burn disease.

Keywords: *spontaneous erythrocyte aggregation, induced erythrocyte aggregation, lanthanum, burn disease.*

Поступила 10.03.2017
Received 10 March 2017

Corresponding author: Aleksandra Popovicheva, *address:* Verkhne-Volzhsкая nab. 18/1, Nizhny Novgorod, 603155, Russian Federation; *e-mail:* alexandra.popovichus@yandex.ru

For citation: Popovicheva A.N. Lanthanum- and Flow-Induced Erythrocyte Aggregation at Burn Disease. *Journal of Medical and Biological Research*, 2017, vol. 5, no. 4, pp. 66–74. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.4.66