

© МИХАЙЛИЧЕНКО М. И., ШАПОВАЛОВ К. Г., МУДРОВ В. А.

УДК: 616-092.19

DOI: 10.20333/2500136-2020-2-74-79

Влияние кальпротектина на активность межклеточных взаимодействий при местной холодовой травме

М. И. Михайличенко, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Установить динамику активности лимфоцитарно-пластиночных взаимодействий в зависимости от экспрессии сывороточного кальпротектина у пациентов с локальной холодовой травмой.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с местной холодовой травмой III–IV степени нижних конечностей. Пострадавшие распределялись на 3 группы, в зависимости от уровня поражения тканей. Забор крови осуществлялся в позднем реактивном периоде и периоде гранулирования и эпителизации. Измерение уровня кальпротектина выполнялось при помощи мультиплексного анализа крови набором реагентов фирмы Biomedical. Определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводилось по методу, предложенному Ю. А. Витковским с соавт. (1999). Подсчитывали показатель ЛТА, как число ЛТА на сто лимфоцитов. Степень адгезии оценивали, как среднее число тромбоцитов, адгезированных на лимфоцитах.

Результаты. В исследуемых группах больных с отморожениями нижних конечностей зарегистрировано увеличение показателя сывороточного кальпротектина. Значение уровня кальпротектина прямо пропорционально объему пораженных тканей. Установлено, что у пострадавших с местной холодовой травмой повышается процент и степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Активность лимфоцитарно-пластиночных взаимодействий повышается при увеличении объема пораженных тканей.

Заключение. Выявленное повышение уровня сывороточного кальпротектина у пациентов с местной холодовой травмой, вероятно, связано с активацией и дегрануляцией лейкоцитов. Активированные формы клеток белой крови взаимодействуют с кровяными пластинками, реализуют ферментативный взрыв в очаге альтерации и перифокально, провоцируют дисфункцию эндотелия. Реализующийся и нарастающий феномен лимфоцитарно-пластинчатых взаимодействий создает фундамент для начинающейся репарации, проникая в межклеточное пространство. Установленные изменения в инкреции сывороточного кальпротектина и межклеточных взаимодействий прямо пропорционально объему пораженных тканей.

Ключевые слова: местная холодовая травма, сывороточный кальпротектин, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, дисфункция эндотелия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Михайличенко МИ, Шаповалов КГ, Мудров ВА. Влияние кальпротектина на активность межклеточных взаимодействий при местной холодовой травме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(2):74-79. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-74-79

The effect of calprotectin on intercellular interaction activity in case of local cold injury

M. I. Mikhailichenko, K. G. Shapovalov, V. A. Mudrov

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research is to establish the dynamics of lymphocyte-platelet interactions activity depending on serum calprotectin expression in patients with local cold injury.

Material and methods. The study included 60 patients with local cold injury of lower extremities of III – IV degree. The victims were divided into 3 groups depending on the level of tissue injury. Blood sampling was carried out in the late reactive period and in the period of granulation and epithelization. Calprotectin level was measured by means of multiplex blood test with a set of reagents from Biomedical. Determination of lymphocyte-platelet adhesion (LPA) was carried out according to the method proposed by Yu. A. Vitkovsky et al. (1999). The LPA index was calculated as a number of LPA per one hundred of lymphocytes. The adhesion level was evaluated as the average number of platelets adhered to lymphocytes.

Results. In the studied groups of patients with frostbite of lower extremities, an increase in serum calprotectin was recorded. Calprotectin level is directly proportional to the volume of affected tissues. It was found that in patients with local cold injury, the percentage and lymphocyte-platelet adhesion level increases. The activity of lymphocyte-platelet interactions increases with the increase in the volume of affected tissues.

Conclusion. The revealed increase in serum calprotectin level in patients with local cold injury is probably connected with leukocytes activation and their degranulation. Activated forms of white blood cells interact with blood platelets, lead to enzymatic explosion in alteration focus and perifocally, provoke endothelial dysfunction. The ongoing and growing phenomenon of lymphocyte-platelet interactions create foundation for the beginning of repair, penetrating into the interstitial space. The established changes in serum calprotectin increment and intercellular interactions are directly proportional to the volume of the affected tissues.

Key words: local cold trauma, serum calprotectin, lymphocyte-platelet adhesion, endothelial dysfunction.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Mikhailichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA. The effect of calprotectin on intercellular interaction activity in case of local cold injury. *Siberian Medical Review*. 2020;(2):74-79. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-74-79

Достижения современной медицины и лабораторной диагностики, обусловленные разработкой и внедрением в практику новейших молекулярно-клеточных технологий, способствуют резкому увеличению диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов, что расширяет спектр

изучаемых биомаркеров при большинстве патологических состояний и совершенствует подходы к диагностике и прогнозированию их течения.

В последнее десятилетие получены новые сведения о патогенетических механизмах криоповреждения. Показана основополагающая роль дисфункции

эндотелия при местной холодовой травме (МХТ) [1, 2]. Детализация патофизиологических процессов позволила выявить некоторые новые биологические маркеры криоповреждения, что качественно повлияло на подходы к прогнозированию течения местной холодовой травмы [2]. Убедительно обоснована идея о неразрывности происходящих процессов гемостаза и иммунитета как при местной холодовой травме, так и при других патологических состояниях [1]. Выявленные изменения интерпретируются с точки зрения патологии и «негативизма», хотя установленные в последнее время новые звенья патогенеза заставляют усомниться в «биологической нецелесообразности» происходящих процессов [1, 2, 3].

Перспективным маркером в изучении патогенеза криотравмы является кальпротектин, который имеет чрезвычайно большое количество биологических эффектов. Кальпротектин (КП, MRP8/14, L1-протеин) относится к семейству лейкоцитарных белков S100. L1-протеин содержит цинк-связывающие домены, обладая антимикробной активностью. MRP8/14 – внутриклеточный белок фактически всего пула лейкоцитов, в цитозоле которых его содержание значительно и составляет 40–60 % общего количества внутриклеточных белков. Кальпротектин – эндогенный лиганд toll-подобного рецептора 4; оказывает провоспалительный эффект на эндотелиальные клетки, фагоциты *in vitro* и способствует развитию воспалительных реакций *in vivo* [6, 7]. КП является важным медиатором большого количества регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация и дегрануляция тромбоцитов, фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации, а также дифференцировки клеток [6, 7, 9].

Воспаление играет важную роль в патогенезе местной холодовой травмы [1]. При этом формирующийся тромбоз в очаге альтерации и перифокальных тканях является основным субстратом большинства неблагоприятных событий, связанных с осложнением криоповреждения. Постоянная дегрануляция тромбоцитов способствует адгезии новых порций кровяных пластинок, формируется порочный круг [2]. Известно, что одним из компонентов терапии пациентов с местной холодовой травмой являются дезагреганты, в частности аспирин. [3]. Однако появились сведения о широкой изменчивости антитромбоцитарного эффекта аспирина, что, скорее всего, отражает влияние генетических, биологических и клинических факторов [4, 5].

Недавние исследования показали, что повышенные уровни воспалительных маркеров, например, высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и интерлейкина-6 (IL-6), могут модифицировать агрегацию тромбоцитов и снижать эффективность антиагрегантов [15]. Однако влияние уровней кальпротектина на агрегацию тромбоцитов у пациентов с местной холодовой травмой не исследовалось.

В настоящее время КП рассматривается как потенциальный острофазный маркер при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях. Получены данные, подтверждающие важную роль MRP8/14 при артрите, ожирении, сахарном диабете 2-го типа, сердечно-сосудистых катастрофах и ряде других заболеваний [5-8]. Однако, в современной литературе отсутствуют исследования данного биомаркера у пациентов с МХТ, в связи с этим изучение его метаболизма способствует расширению представлений о патогенезе криоповреждения.

Особую роль в понимании патогенеза многих заболеваний занимают межклеточные взаимодействия, в частности, феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной коагрегации, описанный Б. И. Кузником, Ю. А. Витковским и А. В. Солповым (2002). Авторами показано, что все форменные элементы крови способны взаимодействовать между собой. В частности, все виды лейкоцитов способны агрегировать с тромбоцитами [3]. Более того, кровяные пластинки, активируясь, могут присоединять к себе эритроциты, усугубляя тканевую гипоксию. Появление агрегатов не только может приводить к нарушению микроциркуляции, но и способствовать повреждению сосудистой стенки, развитию эндотелиальной дисфункции. Требуется дальнейшее исследование механизмов регуляции лимфоцитарно-тромбоцитарной кооперации при местной холодовой травме.

Цель исследования: установить динамику активности лимфоцитарно-пластиночных взаимодействий в зависимости от экспрессии сывороточного кальпротектина у пациентов с локальной холодовой травмой.

Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов (35 мужчин и 25 женщин) с отморожениями III–IV степени нижних конечностей. Пострадавшие распределялись на 3 группы в зависимости от уровня поражения тканей: 1-я группа – только пальцев стоп (n=20), 2-я группа – поражение распространялось до предплюсно-плюсневого сочленения (n=22), у 3-й группы зона пострадавших тканей распространялась на более проксимальные отделы нижней конечности (n=18). Забор крови осуществлялся в позднем реактивном периоде (5-е сутки с момента отморожения) и периоде гранулирования и эпителизации (30-е сутки). В зависимости от массива поражения тканей показатели сопоставлены на 5 сутки с момента травмы. Измерение уровня кальпротектина выполнялось при помощи мультиплексного анализа крови набором реагентов фирмы Biomedical. Средний возраст пострадавших составил 40 [38,81; 42,19] лет.

Определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводилось по методу, предложенному Ю. А. Витковским с соавт. (1999). Подсчитывали показатель ЛТА, как число ЛТА на сто лимфоцитов. Степень адгезии оценивали, как среднее число тромбоцитов, адгезированных на лимфоцитах.

Все пациенты находились на лечении в краевом ожоговом центре на базе городской клинической больницы №1 г. Читы с холодовой травмой нижних конечностей в период с 2018 по 2019 год.

В контрольную группу вошли относительно здоровые добровольцы, возраст которых составил 34 [30,29; 37,17] лет (n=30).

Все пострадавшие и добровольцы дали письменное добровольное информированное согласие, исследование произведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Из исследования исключены больные с выраженной соматической патологией: неспецифическими воспалительными процессами различной локализации, облитерирующими заболеваниями артерий, периферическими нейропатиями, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, алиментарным истощением и ожирением, лица с физической алкогольной и наркотической зависимостью.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США). Основываясь на численность исследуемых групп менее 50, оценка нормальности распределения признаков проведена при помощи критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличающееся от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей $Me [Q_1; Q_3]$. При интерпретации показателей в динамике на разных сроках наблюдения при множественных сравнениях и оценке уровня значимости использовался W-критерий Уилкоксона. Оценка статистической значимости различий показателей проведена за счет сравнения критического и рассчитанного значений критерия Н Краскела-Уоллиса и последующим определением уровня значимости p. Учитывая выявление различий при сравнении исследуемых групп с помощью критерия Краскела-

Уоллиса для более точного описания наблюдаемых тенденций использован критерий U Манна-Уитни, позволяющий оценить разницу показателей при сравнении групп попарно, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p, критический уровень значимости (p) принимался меньшим 0,05. Для определения степени параллелизма между изучаемыми показателями и объемом пораженных тканей использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Исходя из полученного значения r определена теснота связи по шкале Чеддока и ее направление (прямая или обратная).

Результаты и обсуждение

В ходе наших исследований установлено, что уровень сывороточного кальпротектина увеличился относительно группы контроля во все периоды криоповреждения.

В позднем реактивном периоде у пострадавших с местной холодовой травмой уровень кальпротектина в сыворотке крови в 4,6 раза выше относительно группы контроля (p = 0,001), на 30 сутки криоповреждения – значение кальпротектина в 4,5 раза превосходило контрольные показатели (p = 0,001) (табл. 1).

У пациентов в позднем реактивном периоде местной холодовой травмы процент ЛТА относительно контроля повышался в 1,3 раза (p = 0,021), причем степень адгезии возрастала в 1,5 раза (p = 0,018). В периоде гранулирования и эпителизации у пострадавших с криотравмой процент адгезии относительно контроля больше в 1,2 раза (p = 0,019), а степень адгезии – в 1,7 раза (p = 0,015).

У больных с отморожениями только пальцев конечностей процент ЛТА повышался в 1,3 раза (p = 0,021), а степень адгезии – в 1,5 раза (p = 0,018) (табл. 2).

Установлено, что у пациентов 2-й группы относительно контроля способность тромбоцитов к адгезии с лимфоцитами возрастала в 1,6 раза (p < 0,001), причем среднее число пластинок, которые участвовали в розеткообразовании, увеличивалось в 2,1 раза

Таблица 1

Содержание кальпротектина в сыворотке крови и лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пострадавших с местной холодовой травмой в разные периоды криоповреждения (Me [Q1; Q3])

Table 1

Serum calprotectin and lymphocyte-platelet adhesion in patients with local cold trauma at different periods of cryodamage (Me [Q1; Q3])

Исследуемые группы	L1-протеин (ng/ml)	Процент ЛТА	Степень ЛТА
Контроль (n = 30)	184,69 [174,42; 217,53]	14,00 [12,92; 14,53]	2,03 [1,99; 2,02]
Пострадавшие с МХТ (5 сутки) (n = 60)	870,45 [858,57; 924,49] p = 0,001	18,03 [14,89; 19,22] p = 0,021	2,97 [2,59; 3,43] p = 0,018
Пострадавшие с МХТ (30 сутки) (n = 60)	864,59 [802,88; 997,59] p = 0,001, p ₁ = 0,752	17,21 [16,59; 17,89] p = 0,019, p ₁ = 0,6	3,41 [2,92; 3,82] p = 0,015, p ₁ = 0,46

Примечание: p – статистическая значимость разницы показателей относительно контроля; p₁ – статистическая значимость разницы показателей относительно значений на 5-е сутки с момента криоповреждения.

Note: p – statistical significance of difference in indicators regarding to control; p₁ – statistical significance of difference in indicators regarding to the values on the 5-th day from the moment of cryodamage.

($p < 0,001$). Кроме того, по сравнению с показателями пострадавших с минимальным объемом пораженных низкими температурами тканей, процент ЛТА повышался в 1,2 раза ($p_1 = 0,019$), а степень адгезии возрастала в 1,4 раза ($p_1 = 0,015$) (табл. 2).

У больных с максимальным объемом поражения тканей холодом, по сравнению с контрольными значениями, способность лимфоцитов и пластинок к адгезии увеличивалась в 3 раза ($p < 0,001$), а степень адгезии – в 3,5 раза ($p < 0,001$). Относительно пациентов с минимальной тяжестью отморожения процент ЛТА повышался в 2,3 раза ($p_1 < 0,001$), а среднее число пластинок, участвовавших в розеткообразовании, увеличивалось в 2,3 раза ($p_1 < 0,001$). Наконец, по сравнению с параметрами больных 2-й группы способность лимфоцитов к адгезии с тромбоцитами возрастала в 1,8 раза ($p_2 < 0,001$), а степень адгезии – в 1,7 раза ($p_2 < 0,001$) (табл. 2).

Выявлено, что уровень кальпротектина, процент лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и ее степень коррелируют с тяжестью холодовой травмы ($N = 136,6$, $df = 3$, $p < 0,0001$) (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с местной холодовой травмой отмечено резкое повышение уровня сывороточного кальпротектина и лимфоцитарно-

тромбоцитарных коагратов во всех исследуемых группах и в динамике. Неблагоприятным фактором является то, что в крови определяются коаграты с 4-6 тромбоцитами, которые, вне всякого сомнения, усугубляют ишемию тканей зоны повреждения.

Современные научные направления нацелены именно на профилактику осложнений и снижение рецидивов большинства катастроф, как эндогенного генеза, так и вследствие экзогенных травм [2, 10]. Доказано, что местная холодовая травма практически всегда протекает с наличием поздних осложнений [1, 2, 3], связанных с нарушениями микроциркуляции, в генезе которых существенную роль играют тромбоциты, их гликопротеиновые рецепторы (Gp) и прочие активирующие трансмембранные белки вещества, такие как сывороточный кальпротектин.

В исследованиях А. Kuhnla, М. Reinthaler (2019), о функциях тромбоцитов у практически здоровых лиц в молодом возрасте, показано, что во время своего старения циркулирующие тромбоциты становятся все более активными и изменяют свой агрегационный потенциал, что ранее было названо «истощением тромбоцитов» [10]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что в кровотоке функционально не все кровяные пластинки одинаковы. Возможно, часть из них

Таблица 2
Содержание кальпротектина в сыворотке крови и лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пострадавших с местной холодовой травмой в зависимости от объема пораженных тканей (Me [Q1; Q3])

Table 2

Serum calprotectin and lymphocyte-platelet adhesion in patients with local cold injury, depending on the volume of affected tissue (Me [Q1; Q3])

Исследуемые группы	L1-протеин (ng/ml)	Процент ЛТА	Степень ЛТА
Контроль (n = 30)	184,69 [174,42; 217,53]	14,0 [12,92; 14,53]	2,03 [1,99; 2,02]
1 группа (n = 20)	448,75 [419,53; 471,99] $p < 0,0001$	18,03 [14,89; 19,22] $p = 0,021$	2,97 [2,59; 3,43] $p = 0,018$
2 группа (n = 22)	643,45 [601,18; 665,84] $p < 0,0001$, $p_1 < 0,0001$	22,01 [20,41; 23,62] $p < 0,001$, $p_1 = 0,019$	4,19 [3,69; 4,41] $p < 0,001$, $p_1 = 0,015$
3 группа (n = 18)	870,45 [858,57; 924,49] $p < 0,0001$, $p_1 < 0,0001$, $p_2 < 0,0001$	41,02 [37,7; 46,2] $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$	7,41 [6,68; 8,13] $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость разницы показателей относительно контроля; p_1 – статистическая значимость показателей относительно 1 группы больных; p_2 – статистическая значимость разницы показателей относительно 2 группы больных.

Note: p – statistical significance of difference in indicators regarding to control; p_1 – statistical significance of indicators regarding to 1-st group of patients; p_2 – statistical significance of difference in indicators regarding to the 2-nd group of patients.

Таблица 3
Взаимосвязь между содержанием кальпротектина, активностью лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и уровнем поражения нижних конечностей

Table 3

Relationship between the content of calprotectin, lymphocyte-platelet adhesion activity and level of lower extremities injury

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость	Сила связи по шкале Чеддока
Содержание кальпротектина	0,838	$< 0,0001$	Высокая прямая
Процент ЛТА	0,862	$< 0,0001$	Высокая прямая
Степень ЛТА	0,929	$< 0,0001$	Высокая прямая

представлена именно «истощенными» формами, которые и реализуют неадекватные процессы воспаления и тромбообразования, а метаболиты и хемокины, поступающие в кровяной ток в ходе их дегрануляции, создают предпосылки для затяжного тромбообразования и воспаления. Этот факт подтверждает предположение Б. И. Кузника и Ю. А. Витковского (2012) о клеточной сепарации в области дуги аорты. По мнению авторов, «полноценные» и молодые кровяные клетки распределяются в бассейн головного мозга, при этом оставшиеся – на периферию [3].

Немаловажным фактором является и механическое внутрисосудистое напряжение сдвига в активации тромбоцитов [11, 12]. Известно, что у всех пациентов с местной холодовой травмой изменены скоростные показатели кровотока ввиду отека мягких тканей в очаге повреждения и перифокально. Эти факты подтверждены нашими инструментальными тестами [2, 3]. Н. Lee, К. Lee (2017) исследовали влияние сдвиговой активации тромбоцитов на агрегацию эритроцитов. Авторы установили, что тромбоциты, активированные высоким напряжением сдвига, выделяют вещества, которые могут влиять на гемореологические характеристики, способствуя образованию коагратов не только с лейкоцитами, но и с эритроцитами [11]. Вероятно, эти явления могут быть результатом увеличения силы клеточной адгезии на мембранах красных кровяных пластинок за счет секретируемых веществ из активированных тромбоцитов.

Ввиду вовлечения в процесс тромбообразования у пациентов с МХТ эритроцитов, эти форменные элементы выпадают из кровообращения и не в состоянии реализовать свои основные функции, провоцируя нарастающую гипоксию и метаболический стресс в очаге повреждения. Что опять же подтверждено инструментальными исследованиями [3] и особенностями течения последствий отморожений. Нарушение функциональной составляющей эритроцита – это лишь верхушка айсберга формирующихся биологически последовательных реакций и дистальной альтерации. Известно, что эритроциты могут адгезировать на своей поверхности лишь активированные лейкоциты, экспрессирующие тканевый фактор [3, 14]. Активированные лейкоциты выделяют большое количество протеолитических ферментов, разрушающие мембраны окружающих клеток, в том числе тромбоцитов и эритроцитов. При этом в кровяной ток попадают новые порции кальпротектина, тканевый фактор и микровезикулы, на мембране которых реализуется тромбообразование [3, 4, 12, 13], снижающее скорость кровотока и напряжение сдвига в очаге альтерации.

Также необходимо указать, что активированные в ходе межклеточных взаимодействий лейкоциты способны повреждать клеточную мембрану ввиду активации свободно-радикальных процессов. В частности, миелопероксидаза, выделяемая активными лейкоцитами, способствует образованию в лейкоцитах

хлорноватой кислоты и перераспределению активных форм кислорода, усугубляя цитотоксическую активность последних [3, 4, 14, 17]. Не исключено, что именно подавление гликолиза и метаболический стресс, опосредованно через межклеточные взаимодействия и инкрецию L1-протеина, запускают каскад патологических процессов у пациентов с местной холодовой травмой, реализуя порочный круг и затяжное, неадекватное течение репаративных процессов у пациентов с отморожениями.

Сравнительно недавно показано, что повышенный уровень кальпротектина положительно коррелировал с агрегацией и активацией тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [15]. Причем авторы связывают именно повышение уровня сывороточного белка с последующей активацией тромбоцитов, провоцирующий неблагоприятные коронарные события. Не исключается, что высокие уровни кальпротектина ассоциированы с побочным эффектом аспирина. Авторы предположили, что именно дезагреганты провоцируют повышенное содержание сывороточного кальпротектина у пациентов с ИБС [15, 16, 17]. Механизм данного феномена до конца не установлен. Возможно, у проводимой дезагрегантной терапии есть и нежелательные эффекты, которые, вероятно, способны провоцировать в будущем неблагоприятные последствия как у пациентов с отморожениями, так и с другой патологией.

Таким образом, о роли исследованных межклеточных взаимодействий и об опосредующих эти отношения веществах при холодовой травме складывается неоднозначное мнение. С одной стороны, формирующиеся коагрегаты способствуют нарушению микроциркуляции и ферментативному взрыву перифокально, что, безусловно, пагубно сказывается на течении и прогнозе криотравмы. С другой стороны – клеточные агрегаты создают необходимые условия для миграции форменных элементов в межклеточное пространство для реализации процессов репарации.

Заключение

1. У пациентов с местной холодовой травмой уровень сывороточного кальпротектина повышен на 5 и 30 сутки с момента криотравмы. Концентрация L1-протеина в крови при отморожениях статистически значимо возрастает при увеличении массива пораженных тканей.

2. У пострадавших с криотравмой повышена адгезивная способность лимфоцитов с тромбоцитами во все периоды криоповреждения. Выявлена прямая высокая сильная связь по шкале Чеддока между уровнем холодового поражения конечности, концентрацией кальпротектина и активностью лимфоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий.

Литература/ References

1. Шаповалов КГ, Томина ЕА, Михайличенко МИ, Витковский ЮА. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарной

адгезии, цитокинов и эндотелиальной дисфункции в патогенезе повреждения холодом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; (1): 39–40. [Shapovalov KG, Tomina EA, Witkowski YA. The Role of lymphocyte-platelet adhesion, cytokines and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cold injuries. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2009; (1): 39-40. (In Russian)]

2. Кузник БИ, Витковский ЮА, Солпов АВ, Роднина ОС, Порушничак ДЕ, Порушничак ЕБ. Лейкоцитарно-тромбоцитарно-эритроцитарные взаимоотношения в различных бассейнах сосудистого русла у больных хронической формой ИБС. *Забайкальский медицинский вестник*. 2012; (2): 92-100. [Kuznik BI, Vitkovsky YA, Solpov AV, Rodnina OS, Porushnichak DE, Porushnichak EB. Leukocyte-platelet-erythrocyte relationships in various basins of the vascular bed in patients with chronic IHD. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2012; (2): 92-100. (In Russian)]

3. Зубаиров ДМ, Зубаирова ЛД. Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009. 167 с. [Zubairov DM, Zubairova LD. Microvesicles in blood, function and their role in thrombosis. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 167 p. (In Russian)]

4. Михайличенко МИ, Шаповалов КГ. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019; 18(2): 4-11. [Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Microcirculatory disorders in the pathogenesis of local cold trauma. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019; 18(2): 4-11. (In Russian)] DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

5. Шаповалов КГ, Сизоненко ВА, Бурдинский ЕН. Изменения сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожении нижних конечностей. *Вестник хирургии им. Грекова*. 2008; (3): 67-68. [Shapovalov KG, Sizonenko VA, Burdinski EN. Changes in vascular tone and indicators of microcirculation in frostbite of the lower extremities. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2008; (3): 67-68. (In Russian)]

6. Ometto F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, Doria A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Experimental biology and medicine / Society for Experimental Biology and Medicine*. 2017; 242(8): 859-873. DOI: 10.1177/1535370216681551

7. Kopec-Medrek M, Widuchowska M, Kucharz E. Calprotectin in rheumatic diseases: a review. *Reumatologia*. 2016;54(6):306-309. DOI: 10.5114/reum.2016.64907

8. Morrow DA, Wang Y, Croce K, Sakuma M, Sabatine MS, Gao H, Pradhan AD, Healy AM, Buros J, McCabe CH, Libby P, Cannon CP, Braunwald E, Simon DI. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *American Heart Journal*. 2008;155(1):49-55. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.018

9. Peng WH, Jian WX, Li HL, Hou L, Wei YD, Li WM, Xu YW. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;(10):41. DOI: 10.1186/1475-2840-10-41

10. Cacciari B, Crepaldi P, Cheng CY, Bossi E, Spalluto G, Federico S, Jacobson KA, Cattaneo M. Structure Activity Relationship of 4-Amino-2-thiopyrimidine Derivatives as Platelet Aggregation Inhibitors. *Medicinal Chemistry*. 2019; 15(8): 863-872. DOI: 10.2174/1573406415666190208124534

11. Elaskalani O, Khan I, Morici M, Matthysen C, Sabale M, Martins RN, Verdile G, Metharom P. Oligomeric and fibrillar amyloid beta 42 induce platelet aggregation partially through GPVI. *Platelets*. 2018;29(4):415-420. DOI: 10.1080/09537104.2017.1401057

12. Kuhnla A., Reinthaler M., Braune S., Maier A., Pindur G., Lendlein A., Jung F. Spontaneous and induced platelet aggregation in apparently healthy subjects in relation to age. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019; 71(4): 425-435. DOI: 10.3233/CH-199006

13. Lee H, Lee K, Lee BK, Priezhev AV, Shin S. Effect of shear-induced platelet activation on red blood cell aggregation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2017; 66(2): 97-104. DOI: 10.3233/CH-16191

14. Ekawa K, Marumo M, Wakabayashi I. Inhibition by Ethanol of Shear Stress-Induced Formation of Platelet Thrombi in Whole Blood. *Alcohol*. 2019;54(1):13-18. DOI: 10.1093/alcalc/gy081

15. Scavone M, Bozzi S, Mencarini T, Podda G, Cattaneo M, Redaelli A. Platelet Adhesion and Thrombus Formation in Microchannels: The Effect of Assay-Dependent Variables. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3): E750. DOI: 10.3390/ijms21030750

16. Tang X, Fuchs D, Tan S, Trauelsen M, Schwartz TW, Wheelock CE, Li N, Haeggström JZ. Activation of metabolite receptor GPR91 promotes platelet aggregation and transcellular biosynthesis of leukotriene C4. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. DOI: 10.1111/jth.14734

17. Larsen SB, Grove EL, Pareek M, Kristensen SD, Hvas AM. Calprotectin and platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One*. 2015;10(5):12-59. DOI: 10.1371/journal.pone.0125992

18. Colberg L, Cammann C, Greinacher A, Seifert U. Structure and function of the ubiquitin-proteasome system in platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; (3). DOI: 10.1111/jth.14730

Сведения об авторах

Михайличенко Максим Игоревич, ассистент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39 «А»; тел.: +79145222922; e-mail: angelo999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Шаповалов Константин Геннадьевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39 «А»; e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Мудров Виктор Андреевич, к.м.н., доцент, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39 «А»; <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Author information

Maxim I. Mikhailichenko, Assistant, Chita state medical academy; Address: 39a, Gorky street, Chita, Russian Federation 672000; Phone: +79145222922; e-mail: angelo999@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Konstantin G. Shapovalov, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department, Chita state medical academy; Address: 39a, Gorky street, Chita, Russian Federation 672000; e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Viktor A. Mudrov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Chita state medical academy; Address: 39a, Gorky street, Chita, Russian Federation 672000; <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Дата поступления 03.02.2020 г.
Дата рецензирования 29.02.2020 г.
Принята к печати 03.03.2020 г.

Received 03 February 2020
Revision Received 29 February 2020
Accepted 03 March 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.