

ВПЛИВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ НА ДИНАМКУ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Левчук Р. Д.

*Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна*

УДК 612.017.1-02:616-005.1:616-001.3
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-8>

ВПЛИВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ НА ДИНАМКУ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Левчук Р. Д.

Вступ. Травма є основною причиною смерті людей віком до сорока п'яти років. Незважаючи на значні здобутки в лікуванні травмованих пацієнтів, дотепер немає відчутної тенденції до зниження летальності внаслідок травм. Як за умов тяжкої травми, так і гіповолемічного пошкодження вроджена імунна відповідь відіграє центральну роль у патофізіології тяжких ускладнень та вторинного пошкодження органів у пацієнтів, які вижили. Однак роль гіповолемії в патогенезі накопичення у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) на тлі черепно-мозкової травми (ЧМТ), тупої травми живота (ТТЖ) та скелетної травми СКТ) вивчена недостатньо.

Мета. З'ясувати вплив гострої крововтрати на динамку імунних реакцій за умов механічної травми різної локалізації

Методи. Експерименти проведено на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар. В умовах тіопентало-натрієвого наркозу у щурів моделювали ЧМТ, ТТЖ та СКТ, стандартизовані за величиною летальності. В окремих групах щурів додатково моделювали гостру крововтрату в обсязі 1,5% від маси тіла. Щурів виводили з експерименту через 3, 7, 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду. В сироватці крові визначали вміст ЦІК.

Результати. Моделювання ЧМТ, ТТЖ і СКТ супроводжується збільшенням концентрації ЦІК у сироватці крові з максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і наступним зниженням, яке до 28 доби експерименту тільки у щурів з ЧМТ і СКТ досягає рівня контролю. Через 7, 14, 21 та 28 діб експерименту показник суттєво більший у групі щурів з ТТЖ, порівняно з іншими дослідними групами. Ускладнення модельованих травм гострою крововтратою в кількості 1,5% від маси тіла сприяє більшому накопиченню ЦІК у крові порівняно зі щурами, яким моделювали саму механічну травму. У щурів з ЧМТ і гострою крововтратою показник досягає максимуму через 7 діб посттравматичного періоду і повертається до рівня контролю через 28 діб. У щурів з ТТЖ і СКТ, ускладнених гострою крововтратою, показник залишається на максимальному рівні протягом 7–14 діб посттравматичного періоду і до закінчення експерименту суттєво більший від рівня контролю. Протягом 3–21 діб посттравматичного періоду показник істотно переважає у щурів з ТТЖ і гострою крововтратою.

Висновки. Механічна травма, незалежно від локалізації, супроводжується накопиченням у сироватці крові ЦІК, що суттєво збільшується на тлі гострої крововтрати, є тривалим в часі і переважає у шурів з ТТЖ.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, тупа травма живота, скелетна травма, гостра крововтрата, імунні комплекси.

UDC 612.017.1-02:616-005.1:616-001.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.24.1-8>

THE EFFECT OF ACUTE BLOOD LOSS ON THE DYNAMICS OF IMMUNE RESPONSES IN CONDITIONS OF MECHANICAL TRAUMA OF VARIOUS LOCALIZATION

Levchuk R. D.

Introduction. Trauma is the leading cause of death in people under the age of forty-five. Despite significant advances in the treatment of traumatized patients, there is still no noticeable tendency toward a decrease in mortality due to trauma. As in the case of severe trauma and hypovolemic injury, the congenital immune response plays a central role in the pathophysiology of serious complications and secondary organ damage in surviving patients. However, the role of hypovolemia in the pathogenesis of circulating immune complexes (CIC) accumulation in the blood against the background of traumatic brain injury (TBI), blunt abdominal trauma (BAT), and skeletal trauma (ST) has not been sufficiently studied.

Purpose. To determine the effect of acute blood loss on the dynamics of immune responses in conditions of mechanical trauma of various localization.

Methods. Experiments were performed on mature male Wistar line rats. Under thiopental sodium anesthesia, rats were subjected to simulated TBI, BAT, and ST, standardized by mortality rate. In some groups of rats, acute blood loss amounting to 1,5% of body weight was additionally simulated. Rats were taken out of the experiment after 3, 7, 14, 21, and 28 days of the post-traumatic period. The content of CIC was determined in blood serum.

Results. Modeling of TBI, BAT, and ST is accompanied by an increase in the concentration of CIC in blood serum, reaching a maximum 7 days after the post-traumatic period and then decreasing, reaching control levels by the 28th day of the experiment only in rats with TBI and ST. After 7, 14, 21, and 28 days of the experiment, the indicator is significantly higher in the group of rats with BAT compared to other experimental groups. Complications of simulated injuries with acute blood loss amounting to 1,5% of body weight contribute to a greater accumulation of CIC in the blood compared to rats that underwent only mechanical trauma. In rats with TBI and acute blood loss, the indicator reaches its maximum 7 days after the post-traumatic period and returns to the control level after the 28th day. In rats with BAT and ST complicated by acute blood loss, the indicator remains at its maximum level for 7–14 days of the post-traumatic period and is significantly higher than the control level by the end of the experiment. During the 3–21 days of the post-traumatic period, the indicator significantly prevails in rats with BAT and acute blood loss.

Conclusions. Mechanical trauma, regardless of localization, is accompanied by an accumulation of CIC in the blood serum, which increases significantly against the background of acute blood loss, is prolonged in time, and prevails in rats with BAT.

Key words: traumatic brain injury, blunt abdominal trauma, skeletal trauma, acute blood loss, immune complexes.

Актуальність та постановка проблеми. Травма є основною причиною смерті людей віком до сорока п'яти років. Щорічно у всьому світі від травм гине понад 6 мільйонів осіб, що становить значну не тільки медичну, але й соціальну проблему [1].

Тяжка травма супроводжується гострим порушенням життєвоважливих функцій організму, що вимагає хірургічного лікування та заходів інтенсивної терапії у спеціалізованих багатопрофільних травматологічних центрах [2]. В сучасних умовах у зв'язку зі збільшенням частоти вогнепальних та мінновибухових уражень механічна травма нерідко поєднується зі гострою крововтратою, яка стає предиктором тяжкості перебігу травматичної хвороби і супроводжується високою смертністю та інвалідністю [3]. Незважаючи на значні здобутки в лікуванні травмованих пацієнтів, дотепер немає відчутної тенденції до зниження летальності внаслідок травм. Все це націлює на поглиблене вивчення патогенезу травматичної хвороби та визначення внеску різних за походженням, локалізацією і тяжкістю травм у сукупність системних порушень, які визначають ефективність лікування та подальшу якість життя.

Як за умов тяжкої травми, так і гіповолемічного пошкодження вроджена імунна відповідь відіграє центральну роль у патофізіології тяжких ускладнень та вторинного пошкодження органів у пацієнтів, які вижили. Вроджений імунітет діє як перша лінія захисту, опосередковуючи швидку реакцію на патогени або сигнали небезпеки. Однак рання та перебільшена активація вродженого імунітету, яка широко поширена у пацієнтів з травматичним та геморагічним шоком призводить до системного запалення, цитокінового шторму, надмірної активації факторів комплементу та імунокомпетентних клітин. У подальшому такі порушення при тяжких травматичних ушкодженнях спричиняють індуковану форму вторинного імунодефіциту, що супроводжується переважним пригніченням функцій клітинної ланки імунної системи та неспецифічних факторів захисту, а також порушенням регуляції цитокін/хемокінової мережі [4].

Крім зростання рівня прозапальних цитокінів у крові реакція на запалення включає підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що складаються з ендогенних антигенів, утворених в результаті некрозу тканин, комплементу та преципітуючих антитіл Ig M, Ig G1, Ig G2 та Ig G3. Утворення та присутність ЦІК у рідинах вважають одним з проявів імунної відповіді організму на надходження антигенів та важливим чинником, що забезпечує імунітет [5].

Однак роль гіповолемії в патогенезі накопичення у крові ЦІК на тлі черепно-мозкової травми (ЧМТ), тупої травми живота (ТТЖ) та скелетної травми (СКТ) вивчена недостатньо.

Мета роботи: з'ясувати вплив гострої крововтрати на динамку імунних реакцій за умов механічної травми різної локалізації

Матеріали та методи. Експерименти проведено на 316 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-220 г. Щурів поділили на сім груп: контрольну та шість дослідних. Нанесення травм проводили в умовах тіопентало-натрієвого наркозу ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$). У дослідній групі 1 моделювали ЧМТ, у дослідній групі 2 – ТТЖ, у дослідній групі 3 – СКТ, які були стандартизовані за рівнем летальності [6].

ЧМТ викликали шляхом одноразового дозованого удару по черепу з енергією $0,375 \text{ Дж}$ [7]. ТТЖ моделювали шляхом нанесення однократного дозованого удару в епігастральну ділянку пристроєм діаметром $2,5 \text{ см}$ з енергією

0,177 Дж·см⁻² [8]. СКТ отримали шляхом дозованого механічного удару по кожному стегну пристроєм з клиновидною насадкою та енергією 0,637 Дж, який викликав закритий перелом стегнових кісток [8].

У дослідних групах 4, 5 та 6 у щурів з ЧМТ, ТТЖ та СКТ додатково викликали гостру крововтрату в об'ємі 1,5% від маси тіла шляхом пересікання стегнової вени. Об'єм крововтрати визначали гравіметричним методом.

Через 3, 7, 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду в умовах наркозу щурів кожної із дослідних груп виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця. Для дослідження брали сироватку крові, в якій за допомогою спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000 (Китай) визначали вміст ЦІК [9]. Щурів контрольної групи тільки вводили у наркоз і виводили з експерименту в аналогічних умовах через 14 діб.

Усі експерименти виконували з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджені із положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Для статистичного аналізу одержаних результатів використовували програмний пакет STATISTICA 10.0 («StatSoft Inc.», США), серійний номер диска VXXR303F737429FA-8. З метою оцінки ступеня відхилення ЦІК сироватки крові у травмованих щурів під впливом гострої крововтрати розраховували середнє відношення індивідуальних величин показника травмованих щурів з гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати. Визначали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ), які представлені в таблицях. Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна-Уїтні.

Результати. Дослідження показали (табл. 1), що за умов ЧМТ (дослідна група 1) вміст ЦІК у сироватці крові порівняно з контролем через 3 доби посттравматичного періоду був статистично вірогідно більшим (на 90,8%, $p < 0,05$). Через 7 діб показник зростав (на 28,2% порівняно з результатом 1 доби, $p < 0,05$), досягав максимуму й у 2,45 раза перевищив контрольну групу ($p < 0,05$). Далі показник поступово знижувався і порівняно з попередніми термінами спостереження ставав статистично вірогідно меншим ($p < 0,05$). Незважаючи на це, через 14 та 21 доби експерименту показник залишався істотно більшим, ніж у контролі (відповідно на 64,6 та 29,3%, $p < 0,05$), а через 28 діб досягав рівня контрольної групи ($p > 0,05$). (табл. 1).

На тлі ТТЖ (дослідна група 2) вміст ЦІК у сироватці крові через 3 доби експерименту у 2,11 раза перевищив рівень контрольної групи ($p < 0,05$). Через 7 діб показник порівняно з результатом попереднього терміну експерименту збільшився на 26,6% ($p < 0,05$), досягав максимальної величини і ставав у 2,67 раза, ніж у контролі ($p < 0,05$). Через 14 діб експерименту показник знижувався, проте відмінності порівняно з результатом 7 доби були статистично не значущими ($p > 0,05$). У подальшому вміст ЦІК у сироватці крові продовжував знижуватися, проте до закінчення експерименту (через 28 діб) не досягав рівня контролю і залишався істотно більшим (на 32,3%, $p < 0,05$).

На тлі СКТ (дослідна група 3) вміст ЦІК у сироватці крові через 3 доби посттравматичного періоду порівняно з контролем підвищувався у 2,00 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Вміст ЦІК у сироватці крові (ум.од.) після моделювання черепно-мозкової травми, тупої травми живота та скелетної травми ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група щурів	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Контроль	65,0 (62,5; 69,8)				
Дослідна група 1 ЧМТ	124,0* (116,0; 130,0) n=9	159,0* ³ (150,0; 164,0) n=9	107,0* ⁷ 96,0; 116,0) n=9	84,0* ^{3,7,14} (77,0; 90,0) n=9	68,0* ^{3,7,14,21} (65,0; 70,0) n=9
Дослідна група 2 ТТЖ	137,0* (130,2 142,2) n=8	173,5* ³ (167,5; 177,8) n=8	155,0* ³ (144,0; 167,5) n=7	115,0* ^{3,7,14} (110,0; 120,0) n=7	86,0* ^{3,7,14,21} (80,0; 88,5) n=7
Дослідна група 3 СКТ	130,0* (122,0; 135,0) n=9	153,0* ³ (150,0; 158,0) n=9	121,0* ⁷ (116,8; 128,3) n=8	94,0* ^{3,7,14} (93,0; 97,0) n=8	70,0* ^{3,7,14,21} (65,8; 77,0) n=8
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₁₋₃	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

- * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05);
- ^{3,7,14,21} – відмінності стосовно результату 3, 7, 14 та 21 діб статистично вірогідні (p<0,05).
- p₁₋₂ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2;
- p₁₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3;
- p₂₋₃ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.

Через 7 діб експерименту показник ставав ще більшим і на 17,7% перевищив результат 3 доби (p<0,05) й у 2,35 раза результат контрольної групи (p<0,05). Далі показник знижувався і через 14 діб експерименту ставав на 20,9 % меншим порівняно з результатом 7 доби (p<0,05), проте залишався на 86,2 % більшим, ніж у контролі (p<0,05). В подальшому показник продовжував знижуватися, проте через 21 експерименту залишався істотно більшим, ніж у контролі – на 44,6% (p<0,05). Через 28 діб посттравматичного періоду відмінності показника порівняно з контрольною групою були статистично не вірогідними (p>0,05).

Порівняння дослідних груп 1, 2 і 3 показало, що через 3 доби посттравматичного періоду відмінності за вмістом ЦІК у сироватці крові між дослідними групами були статистично не вірогідними (p₁₋₂>0,05; p₁₋₃>0,05, p₂₋₃>0,05). Через 7, 14, 21 та 28 діб експерименту вміст ЦІК у сироватці крові виявився суттєво більшим у дослідній групі 2, порівняно з дослідними групами 1 і 3 (p₁₋₂<0,05; p₂₋₃<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що через 7, 14 та 28 діб відмінності вмісту ЦІК у сироватці крові були статистично не значущими (p₁₋₃>0,05), у той же час через 21 добу показник статистично вірогідно переважав у дослідній групі 3, порівняно з дослідною групою 1 (на 11,9%, p₁₋₃<0,05).

На тлі модельованих механічних травм різної локалізації і гострої крововтрати (табл. 2) вміст ЦІК у сироватці крові порівняно з контрольною групою підвищувався. На тлі ЧМТ і гострої крововтрати (дослідна група 4) через 3 доби посттрав-

матичного періоду показник перевищував рівень контролю у 2,00 раза ($p < 0,05$). Через 7 діб показник досягав максимальної величини і був на 26,2% більшим, порівняно з результатом 3 доби ($p < 0,05$) та у 2,63 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). У подальшому показник поступово знижувався й до 28 доби експерименту досягав рівня контролю ($p > 0,05$). Водночас через 14 та 21 доби посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові в цій дослідній групі перевищував рівень контролю відповідно у 2,03 раза та на 60,0%, що виявилось статистично вірогідним ($p < 0,05$).

Після моделювання ТТЖ і гострої крововтрати (дослідна група 5) вміст ЦІК у сироватці крові порівняно з контролем через 3 доби посттравматичного періоду зростав у 2,55 раза ($p < 0,05$). Через 7 діб показник досягав максимуму, на 16,0% перевищив результат 3 доби експерименту ($p < 0,05$) й був у 2,96 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник знаходився і через 14 діб експерименту ($p > 0,05$). Через 21 добу показник знижувався (на 28,6% порівняно з результатом 14 доби, $p < 0,05$), проте залишався у 2,03 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). До 28 доби показник продовжував знижуватися (на 28,8% порівняно з результатом 21 доби, $p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й був на 44,6% більшим ($p < 0,05$).

У дослідній групі 6, в якій моделювали СКТ і гостру крововтрату динаміка вмісту ЦІК у сироватці крові була подібною до дослідної групи 5. Так, через 3 доби посттравматичного періоду показник зростав й у 2,05 раза перевищував рівень контролю ($p < 0,05$). Через 7 діб посттравматичного періоду показник досягав максимуму (на 26,6% перевищив результат 3 доби, $p < 0,05$) й був у 2,82 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$). На такому ж рівні показник залишався і до 14 доби експерименту ($p < 0,05$). Через 21 добу в цій групі відмічали зниження вмісту ЦІК у сироватці крові. Порівняно з результатом 14 доби показник ставав на 29,8% меншим ($p < 0,05$), проте на 84,6% перевищував рівень контролю ($p < 0,05$). До 28 доби посттравматичного періоду показник ще більше знижувався (на 26,7% порівняно з результатом 21 доби експерименту, $p < 0,05$), однак залишався на 35,4% більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп 4, 5 і 6 показало, що через 3, 7, 14 та 21 доби посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові виявився статистично вірогідно більшим у дослідній групі 2, в якій моделювали ТТЖ і гостру крововтрату порівняно з іншими дослідними групами ($p_{4,5} < 0,05$, $p_{5,6} < 0,05$). Якщо через 3 доби посттравматичного періоду у дослідних групах 1 і 3 вміст ЦІК у сироватці крові був практично однаковим ($p_{4,6} > 0,05$), то через 7, 14 та 21 доби посттравматичного періоду показник виявився суттєво більшим у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 1 (відповідно на 7,3, 29,5 та 15,4%, $p_{4-6} < 0,05$). Через 28 діб експерименту показник був статистично вірогідно більшим у дослідних групах 5 і 6 порівняно з дослідною групою 4 (відповідно на 24,5%, $p_{4,5} < 0,05$ та на 16,6%, $p_{5,6} < 0,05$).

Слід зауважити, що амплітуда порушень вмісту ЦІК у сироватці крові на тлі моделювання різних за локалізацією механічних травм, ускладнених гострою крововтратою, порівняно з аналогічними травмами без втрати крові була більшою. Так, на тлі ЧМТ і гострої крововтрати порівняно з моделюванням лише ЧМТ показник через 7 діб посттравматичного періоду виявився більшим на 7,5% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 23,4% ($p < 0,05$), через 21 добу – на 23,8% ($p < 0,05$). Після

моделювання ТТЖ і гострої крововтрати показник був істотно більшим, порівняно зі щурами, яким моделювали лише ТТЖ, у всі досліджувані терміни посттравматичного періоду: через 3 доби – на 21,2% ($p < 0,05$), через 7 діб – на 11,3% ($p < 0,05$), через 14 діб – на 25,0% ($p < 0,05$), через 21 добу – на 14,8% ($p < 0,05$), через 28 діб – на 6,8% ($p < 0,05$). Аналогічно показник був більшим і на тлі СКТ і гострої крововтрати порівняно з нанесенням самої СКТ (відповідно на 11,5, 19,9, 41,2, 27,7 та 25,7%, $p < 0,05$).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦІК у сироватці крові травмованих щурів з гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати (табл. 3) показав, що через 1 добу посттравматичного періоду показник виявився статистично вірогідно більшим у дослідній групі 5: на 11,0% порівняно з дослідною групою 4 ($p_{4-5} < 0,05$) та на 8,0% ($p_{5-6} < 0,05$). Однак, через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду показник став суттєво більшим у дослідній групі 6 порівняно з дослідними групами 4 і 5 ($p_{4-6} < 0,05$, $p_{5-6} < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що через 21 добу посттравматичного періоду показник між дослідними групами статистично вірогідно не відрізнявся ($p_{4-5} < 0,05$; $p_{4-6} > 0,05$; $p_{5-6} > 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що під впливом механічних травм різної локалізації у сироватці крові суттєво зростає вміст ЦІК. Показник у дослідних групах суттєво більший порівняно з контролем вже через 3 доби експерименту, в подальшому зростає і до 7 доби досягає максимуму, а далі поступово знижується і лише у групах, в яких моделювали ЧМТ і СКТ, до 28 доби посттравматичного періоду досягає рівня контролю (табл. 2).

Ці результати підтверджують існуюче положення про те, що під впливом травматичного ушкодження вже у ранній посттравматичний період має місце активація гуморальної імунної відповіді зі збільшенням кількості у крові В-лімфоцитів та імуноглобулінів, що свідчить про активацію та початковий процес антитілогенезу і, як наслідок, підвищення ЦІК [10].

Порівнюючи дослідні групи, встановлено, що найбільший вміст ЦІК у сироватці крові виникає у щурів, яким моделювали ТТЖ, порівняно із травмами іншої локалізації. Очевидно, такі порушення пов'язані зі значним пошкодженням тканин, що має місце під час ТТЖ. За цих умов вивільняється значна кількість тканинного фактора та молекулярних паттернів, пов'язаних з пошкодженням (DAMP), які ініціюють запальну реакцію [11]. У відповідь активізується лімфоїдна тканина кишок, яка стає джерелом імуноглобулінів, спрямованих на елімінацію пошкоджених тканин. Окремі автори вважають, що за цих умов шлунково-кишковий тракт є критичним, але часто недооціненим посередником системного запалення [12].

Разом з тим, накопичення у крові ЦІК при травмі з одного боку пов'язано із тяжкістю пошкодження тканин та активацією імунної системи, а з іншого – здатністю до елімінації комплексів «антиген-антитіло». Враховуючи, що за умов травми має місце сповільнення фагоцитарної активності можна припустити, що модельовані травми супроводжуються також і порушенням фагоцитозу, зокрема внаслідок зниження продукції фагоцитів, їх швидкого руйнування, сповільнення міграції до вогнища ураження, порушення процесу ендцитозу та руйнування чужорідного агента [13].

Таблиця 2

Вплив гострої крововтрати на вміст ЦІК у сироватці крові (ум.од.) після моделювання черепно-мозкової травми, тупої травми живота та скелетної травми, ускладнених гострою крововтратою ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі)

Група щурів	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Інтакtnі	65,0 (62,5; 69,8)				
Дослідна група 4 ЧМТ + крововтрата	135,5* (127,0; 142,8) n=9	171,0*#3 (169,8; 177,5) n=9	132,0*#7 (126,5; 137,5) n=8	104,0*#3,7,14 (97,2; 107,2) n=8	75,5#3,7,14,21 (68,0; 82,5) n=8
Дослідна група 5 ТТЖ + крововтрата	166,0*# (163,5; 167,8) n=8	192,5*#3 (190,5; 195,0) n=8	185,0*#3 (178,8; 191,2) n=8	132,0*#3,7,14 (129,0; 136,5) n=6	94,0*#3,7,14,21 (91,0; 95,5) n=6
Дослідна група 6 СКТ + крововтрата	145,0*# (141,0; 151,5) n=8	183,5*#3 (178,5; 185,5) n=8	171,0*#3,7 (168,8; 175,0) n=8	120,0*#3,7,14 (111,0; 121,5) n=7	88,0*#3,7,14,21 (83,0; 91,0) n=7
p ₄₋₅	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₄₋₆	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p ₅₋₆	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки:

- * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні (p<0,05);
- # – відмінності стосовно травмованих щурів без гострої крововтрати статистично вірогідні (p<0,05);
- p₄₋₅ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 5;
- p₄₋₆ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 6;
- p₅₋₆ – вірогідність відмінностей між дослідними групами 5 і 6.

Ще більше накопичення ЦІК у крові настає після ускладнення модельованих травм гострою крововтратою. Незважаючи на те, що втрата крові в кількості 1,5% від маси тіла у щура становить приблизно 25% від об'єму циркулюючої крові і належить до крововтрати II класу (втрата крові 15–30%), яка викликає ініціацію компенсаторних механізмів, включаючи симпатичну активацію та тахікардію зі зниженням пульсового тиску та дефіцитом буферних основ від 2 до 6 mEq/L [14], на тлі ЧМТ, ТТЖ і СКТ така крововтрата здатна поглибити порушення концентрації ЦІК у сироватці крові. Порівняно зі щурами без крововтрати, ЧМТ, ускладнена крововтратою, супроводжується статистично значущим збільшенням показника через 7, 14 та 21 добу посттравматичного періоду. На тлі ТТЖ і СКТ, поєднаних з крововтратою, показник стає статистично вірогідно більшим у всі терміни посттравматичного періоду. Очевидно, при впливі на імунну систему має місце ефект сумації патогенних механізмів як механічної травми, так і гострої крововтрати. Не можна виключити і вплив швидкості крововтрати, яка при пересікання стенової вени триває 3–5 хв.

Таблиця 3

Динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦІК в сироватці крові травмованих щурів з гострою крововтратою в обсязі 1,5% від маси тіла до середньої величини травмованих щурів без крововтрати ((Me (LQ;UQ)) – медіана (нижній і верхній квартилі))

Група щурів	Термін обстеження				
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Дослідна група 4 ЧМТ + крововтрата	1,09 (1,02; 1,15)	1,08 (1,07; 1,12)	1,23 (1,18; 1,29)	1,24 (1,16; 1,28)	1,11 (1,00; 1,21)
Дослідна група 5 ТТЖ + крововтрата	1,21 (1,19; 1,22)	1,11 (1,10; 1,15)	1,19 (1,15; 1,23)	1,15 (1,12; 1,19)	1,09 (1,06; 1,11)
Дослідна група 6 СКТ + крововтрата	1,12 (1,08; 1,17)	1,20 (1,17; 1,21)	1,41 (1,39; 1,45)	1,28 (1,18; 1,29)	1,26 (1,19; 1,30)
P_{4-5}	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_{4-6}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P_{5-6}	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Примітки:

1. P_{4-5} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 5;
2. P_{4-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 6;
3. P_{5-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 5 і 6.

Знову ж на тлі ТТЖ і гострої крововтрати абсолютний вміст ЦІК у сироватці крові суттєво більший, ніж у всіх дослідних групах протягом 3–21 діб експерименту. Можна припустити, що ранні компенсаторні механізми кровотечі, які включають симпатичну активацію з подальшим збільшенням частоти серцевих скорочень та периферичної вазоконстрикції, зменшують перфузією шлунково-кишкового тракту [15], що викликає пошкодження ентероцитів та порушення бар'єрної функції кишок і запускає каскад локальних та системних запальних реакцій, в тому числі і посилене утворення ЦІК.

Звертає на себе увагу той факт, що через 7, 14 та 21 доби експерименту інтенсивність накопичення ЦІК у сироватці крові розподіляється так: ЧМТ і крововтрата ← СКТ і крововтрата ← ТТЖ і крововтрата.

Через 28 діб посттравматичного періоду вміст ЦІК у сироватці крові у дослідних групах 5 і 6 практично однакове. Можна припустити, що гостра крововтрата на тлі СКТ, яка включає перелом обох стегнових кісток, суттєво модулює системну реакцію організму на запалення, починаючи з 7 доби посттравматичного періоду. Підтвердженням цьому також є суттєве зростання ступеня підвищення вмісту ЦІК у сироватці крові на тлі СКТ і гострої крововтрати, про що свідчить динаміка середнього відношення індивідуальних величин вмісту ЦІК в сироватці крові травмованих щурів з гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати, яка в цій дослідній групі через 7, 14 та 28 діб посттравматичного періоду суттєво більша, ніж в інших дослідних групах.

Таким чином, механічна травма, незалежно від локалізації, супроводжується накопиченням у сироватці крові ЦІК, що суттєво збільшується на тлі гострої крововтрати, є тривалим в часі і переважає у щурів з ТТЖ. Отримані результати

мають важливе практичне значення, скільки імунні комплекси можуть відкладатися в кровеносних судинах і призводити до тяжких запальних реакцій та пошкодження органів, серед яких особливо страждають нирки, легені, серце, суглоби та шкіра, що вимагає розробки специфічних засобів імунокорекції і потребує подальших поглиблених доклінічних досліджень.

Висновки:

1. Моделювання ЧМТ, ТТЖ і СКТ супроводжується збільшенням концентрації ЦІК у сироватці крові з максимумом через 7 діб посттравматичного періоду і наступним зниженням, яке до 28 доби експерименту тільки у щурів з ЧМТ і СКТ досягає рівня контролю. Через 7, 14, 21 та 28 діб експерименту показник суттєво більший у групі щурів з ТТЖ, порівняно з іншими дослідними групами.

2. Ускладнення модельованих травм гострою крововтратою в кількості 1,5% від маси тіла сприяє більшому накопиченню ЦІК у крові порівняно зі щурами, яким моделювали саму механічну травму. У щурів з ЧМТ і гострою крововтратою показник досягає максимуму через 7 діб посттравматичного періоду і повертається до рівня контролю через 28 діб. У щурів з ТТЖ і СКТ, ускладнених гострою крововтратою, показник залишається на максимальному рівні протягом 7–14 діб посттравматичного періоду і до закінчення експерименту суттєво більший від рівня контролю. Протягом 3–21 діб посттравматичного періоду показник істотно переважає у щурів з ТТЖ і гострою крововтратою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rossiter, N. D. (2022). "Trauma-the forgotten pandemic?". *International orthopaedics*, 46(1), 3–11. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05213-z>.
2. Nauth, A., Hildebrand, F., Vallier, H., Moore, T., Leenen, L., Mckinley, T., & Pape, H. C. (2021). Polyt trauma: update on basic science and clinical evidence. *OTA international: the open access journal of orthopaedics trauma*, 4(1), e116. <https://doi.org/10.1097/OI9.000000000000116>.
3. Quinn, J., Panasenکو, S. I., Leshchenko, Y., Gumeniuk, K., Onderková, A., Stewart, D., Gimpelson, A. J., Buriachyk, M., Martinez, M., Parnell, T. A., Brain, L., Sciuilli, L., & Holcomb, J. B. (2024). Prehospital Lessons from the War in Ukraine: Damage Control Resuscitation and Surgery Experiences from Point of Injury to Role 2. *Military medicine*, 189(1-2), 17–29. <https://doi.org/10.1093/milmed/usad253>.
4. Huber-Lang, M., Lambris, J. D., & Ward, P. A. (2018). Innate immune responses to trauma. *Nature immunology*, 19(4), 327–341. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>.
5. Ziablitsev, S. V., Pishchulina, S. V., Kolesnikova, S. V., & Boris, R. N. (2015). Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury. *Fiziologichnyi zhurnal – Physiological Journal*, 62(1), 68–73. <https://doi.org/10.15407/fz62.01.068>.
6. Левчук, Р. Д. (2024). Порівняльний вплив гострої крововтрати на перебіг черепно-мозкової, скелетної та тупої травми живота. У *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* (с. 83–84). Укрмедкнига. <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17965>.
7. Сушко, Ю. І., Гудима, А. А., & Зачепа, О. А. (2022). Вплив краніоскелетної травми на прояви цитолітичного синдрому в умовах краніоскелетної травми щурів різного віку. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (3), 54–62. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.3.13393>
8. Угляр, Т. Ю., Бадюк, М. І., Гудима, А. А., Салій, М. І., Цимбалюк, Г. Ю., Прохоренко, О. О., & Майка, І. А. (2023) Особливості функціонального стану печінки за умов краніоскелетної травми, поєднаної з тупою травмою живота. *Світ медицини та біології*, (1), 238–242. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-238-242>.
9. Влізло, В. В. (Ред.) (2012) Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві і ветеринарній медицині. Львів : Сполом.

10. Shankar Hari, M., & Summers, C. (2018). Major surgery and the immune system: from pathophysiology to treatment. *Current opinion in critical care*, 24(6), 588–593. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000561>.
11. Relja, B., & Land, W. G. (2020). Damage-associated molecular patterns in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, 46(4), 751–775. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01235-w>.
12. Wrba, L., Palmer, A., Braun, C. K., & Huber-Lang, M. (2017). Evaluation of gut-blood barrier dysfunction in various models of trauma, hemorrhagic shock, and burn injury. *The journal of trauma and acute care surgery*, 83(5), 944–953. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001654>.
13. Anand, T., Reyes, A. A., Sjoquist, M. C., Magnotti, L., & Joseph, B. (2023). Resuscitating the Endothelial Glycocalyx in Trauma and Hemorrhagic Shock. *Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches*, 4(3), e298. <https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000298>.
14. American College of Surgeons. (2025). *Advanced Trauma Life Support (ATLS) Course Manual Final* (11th ed.). Chicago, IL: American College of Surgeons.
15. Fage, N., Asfar, P., Radermacher, P., & Demiselle, J. (2023). Norepinephrine and Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Focus on Renal Hemodynamics. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 4103. <https://doi.org/10.3390/ijms24044103>.

REFERENCES

1. Rossiter N. D. (2022). «Trauma-the forgotten pandemic?». *International orthopaedics*, 46(1), 3–11. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05213-z>.
2. Nauth, A., Hildebrand, F., Vallier, H., Moore, T., Leenen, L., Mckinley, T., & Pape, H. C. (2021). Polytrauma: update on basic science and clinical evidence. *OTA international : the open access journal of orthopaedic trauma*, 4(1), e116. <https://doi.org/10.1097/O19.0000000000000116>.
3. Quinn, J., Panasenko, S. I., Leshchenko, Y., Gumeniuk, K., Onderková, A., Stewart, D., Gimpelson, A. J., Buriachyk, M., Martinez, M., Parnell, T. A., Brain, L., Sciulli, L., & Holcomb, J. B. (2024). Prehospital Lessons from the War in Ukraine: Damage Control Resuscitation and Surgery Experiences from Point of Injury to Role 2. *Military medicine*, 189(1-2), 17–29. <https://doi.org/10.1093/milmed/usad253>.
4. Huber-Lang, M., Lambris, J. D., & Ward, P. A. (2018). Innate immune responses to trauma. *Nature immunology*, 19(4), 327–341. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0064-8>.
5. Ziablitsev, S. V., Pishchulina, S. V., Kolesnikova, S. V., & Boris, R. N. (2015). Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury. *Fiziologichnyĭ zhurnal – Physiological Journal*, 62(1), 68–73. <https://doi.org/10.15407/fz62.01.068>.
6. Levchuk, R. D. (2024) Porivnialnyi vplyv hostroi krovovtraty na perebih cherepno-mozkovoï, skeletnoi ta tupoi travmy zhyvota [Comparative impact of acute blood loss on the course of craniocerebral, skeletal and blunt abdominal trauma]. In *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of clinical and experimental medicine* (pp. 83–84). Ternopil: Ukrmedknyha. <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17965>. [in Ukrainian].
7. Sushko, Yu. I., Hudyma, A. A., & Zachepa, O. A. (2022). Vplyv kranioskeletnoi travmy na proiavy tsytolitychnoho syndromu v umovakh kranioskeletnoi travmy shchuriv riznogo viku [Influence of craniocerebral trauma on the manifestations of cytolytic Syndrome in conditions of craniocerebral trauma in rats of different ages]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L.Ya.Kovalchuka—Hospital Surgery, Journal named by L.Ya.Kovalchuk*, (3), 54–62. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.3.13393>. [in Ukrainian].
8. Uhlyar, T. Y., Badiuk, M. I., Hudyma, A. A., Saliĭ, M. I., Tsymbaliuk, H. Y., Prokhorenko, O. O., & Maika, I. A. (2023). Osoblyvosti funktsionalnogo stanu pechinky za umov kranioskeletnoi travmy, poiednanoi z tupoiu travmou zhyvota [Features of the liver's functional state under conditions of cranio-skeletal injury combined with blunt abdominal trauma]. *Svit medytsyny*

ta biolohii — *World of Medicine and Biology*, (1), 238–242. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-238-242>. [in Ukrainian].

9. Vlizlo, V. V. (Ed.). (2012). *Laboratorni metody doslidzhennia u biolohii, tvarynnytstvi i veterynarnii medytsyni [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine]*. Lviv: Spolom. [in Ukrainian].
10. Shankar Hari, M., & Summers, C. (2018). Major surgery and the immune system: from pathophysiology to treatment. *Current opinion in critical care*, 24(6), 588–593. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000561>.
11. Relja, B., & Land, W. G. (2020). Damage-associated molecular patterns in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society*, 46(4), 751–775. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01235-w>.
12. Wrba, L., Palmer, A., Braun, C. K., & Huber-Lang, M. (2017). Evaluation of gut-blood barrier dysfunction in various models of trauma, hemorrhagic shock, and burn injury. *The journal of trauma and acute care surgery*, 83(5), 944–953. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001654>.
13. Anand, T., Reyes, A. A., Sjoquist, M. C., Magnotti, L., & Joseph, B. (2023). Resuscitating the Endothelial Glycocalyx in Trauma and Hemorrhagic Shock. *Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches*, 4(3), e298. <https://doi.org/10.1097/AS9.0000000000000298>.
14. American College of Surgeons. (2025). *Advanced Trauma Life Support (ATLS) Course Manual Final* (11th ed.). Chicago, IL: American College of Surgeons.
15. Fage, N., Asfar, P., Radermacher, P., & Demiselle, J. (2023). Norepinephrine and Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Focus on Renal Hemodynamics. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 4103. <https://doi.org/10.3390/ijms24044103>.

Дата першого надходження статті до видання: 07.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.01.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 26.01.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу (CC BY 4.0)