

© Коллектив авторов, 2015  
УДК 616.155.291:616:092.9  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10011>  
ISSN – 2073-8137

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ТРОМБОФИЛИЯХ БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Т. П. БОНДАРЬ, А. А. ВЛАСОВ, А. Ю. МУРАТОВА, А. Х. КАДЕ

Северо-Кавказский государственный университет, Ставрополь, Россия

## STATE OF HEMATOPOIESIS IN THROMBOPHILIA OF PREGNANT FEMALE RATS (EXPERIMENTAL STUDY)

BONDAR T. P., VLASOV A. A., MURATOVA A. Yu., KADE A. H.

North-Caucasian State University, Stavropol, Russia

В работе приведены результаты изучения показателей периферической крови и миелограммы у крыс линии Вистар при физиологически протекающей беременности и на экспериментальной модели гиперкоагуляции. Крысы были разделены на группы: 1 – 21 взрослая самка – крысы с физиологически протекающей беременностью и родами; 2 – крысы с беременностью и родами, протекающими в условиях экспериментальной гиперкоагуляции (крысы получали метионин 0,6–0,7 мг на фоне ограничения питьевого режима) – 21 взрослая самка; контрольная группа – 7 взрослых небеременных самок крыс. Исследование животных проводили в день родов. У крыс 1 группы выявлено повышение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови. В миелограмме наблюдается повышение незрелых клеток эритроидного ряда, мегакариоцитов и индексов созревания клеток, что указывает на активизацию эритро-тромбоцитарного ростка кроветворения и свидетельствует о готовности организма к физиологической кровопотере в родах. У крыс 2 группы выявлено увеличение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови. В миелограмме отмечается достоверное понижение интенсивности гемопоэза, что свидетельствует о компенсаторном угнетении активности красного костного мозга при усилении тромбообразования.

*Ключевые слова:* беременные крысы, гемопоэз, гиперкоагуляция, тромбофилия

The paper presents the results of a study of peripheral blood and myelogram in Wistar rats with physiological pregnancy and in an experimental model of hypercoagulability. The rats were divided into groups: 1–21 adult females - rats with normal pregnancy and delivery; 2 – rats with pregnancy and delivery occurring in experimental hypercoagulability (rats received 0.6–0.7 mg of methionine with restriction of drinking regime) – 21 adult females; control group – 7 nonpregnant adult female rats. Animal subjects were researched in the day of delivery. Group 1 rats showed increase in the number of erythrocytes, thrombocytes and leukocytes in the peripheral blood. In myelogram the increase of immature erythroid cells, megakaryocytes and maturation indices is observed, indicating the increased red blood platelet hemopoietic stem and shows the willingness of the body to physiological blood loss during delivery. Group 2 rats showed an increase in the number of erythrocytes, thrombocytes and leukocytes in the peripheral blood. In myelogram there was a significant decrease in the intensity of hematopoiesis, indicating the inhibition of the compensatory activity of the red bone marrow in the amplification of thrombotic events.

*Key words:* pregnant rats, hematopoiesis, hypercoagulation, thrombophilia

**Т**ромботические осложнения создают реальную угрозу жизни и здоровью матери и плода и определяют рост материнской и перинатальной смертности. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5–6 раз [3]. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной

системы за счет развития резистентности к активированному протеину С и снижения уровней протеина S. Торможение фибринолиза при беременности связано с увеличением экспрессии ингибитора активатора плазминогена 1 типа на эндотелии, повышением уровней антиплазмина и ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином, продукцией трофобластомплазминогена 2 типа. В течение беременности выявляется прогрессивное увеличение уровней продуктов

**деградации фибрина, в частности D-димера [2]. Таким образом, одновременно наблюдается активация коагуляции и усиленная продукция фибрина, а также усиление деградации фибрина, что свидетельствует о формировании во время беременности компенсированного ДВС-синдрома. Другими факторами, способствующими формированию протромботического потенциала, являются венозный стаз вследствие нарушения венозного оттока под давлением беременной матки и снижение тонуса вен в условиях физиологического избытка гестагенов [1].**

С одной стороны, эволюционное значение физиологической гиперкоагуляции состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах, с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях она может способствовать развитию тромботических осложнений, особую роль в развитии которых играет функциональное состояние тромбоцитов [3].

Установленные различия количественных и морфо-функциональных параметров Тр периферической крови при нормально протекающей беременности и с клиническими проявлениями тромбозов явились поводом для изучения состояния костного мозга. При этом определенные трудности составляет то, что многократное лабораторное обследование беременных женщин, включающее стерильную пункцию и исследование костного мозга, не корректно. В связи с вышеуказанным, создание экспериментальной модели гиперкоагуляции у беременных самок крыс с последующим исследованием показателей миелограммы делает настоящее исследование актуальным. Правомочность использования крыс в эксперименте обусловлена наиболее близкой гемохориальной плацентацией данных грызунов к плацентации человека.

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей гемопоэза в периферической крови и костном мозге у крыс линии Вистар при физиологически протекающей беременности и на экспериментальной модели гиперкоагуляции.

**Материал и методы.** Для достижения поставленных в работе задач были исследованы белые крысы линии Вистар, полученные из питомника лабораторных животных Российской академии медицинских наук Рапполово (Санкт-Петербург). При проведении лабораторного эксперимента мы полностью соблюдали международные принципы декларации о гуманном отношении к животным, используемым в научных целях, изложенные в современных рекомендациях Европейских независимых комитетов по вопросам этики и Рекомендации Комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований, принятые в Женеве в 2000 г.

В соответствии с целью и задачами исследования крысы разделены на 3 группы. Первую группу составили 21 взрослая самка – крысы с физиологически протекающей беременностью и родами. Вторая группа – крысы с беременно-

стью и родами, протекающими в условиях экспериментальной гиперкоагуляции – 21 взрослая самка. Контрольная группа – 7 взрослых небеременных самок крыс. Исследование животных проводили в день родов.

Взрослых самок крыс на 3–4 сутки после спаривания и установления наличия беременности кольпоцитоскопическим методом распределяли в группы: крысы 1 группы получали обычный рацион питания и находились на свободном питьевом режиме. Крысы 2 группы в течение всей беременности получали сухой корм и метионин, растворенный в объеме воды, составляющем 2/3 от нормального суточного объема. Метионин назначали в суточной дозе, рассчитанной в зависимости от массы животного (0,6–0,7 мг) после установления факта наличия беременности, на фоне ограничения питьевого режима (28–30 мл в сутки). Доказательством (критерием) гиперкоагуляции у крыс в данной группе явились уменьшение длительности кровотечения по Дьюку (5 мин. 55 сек.), а также укорочение АПТВ до  $15,7 \pm 0,3$  секунд, по сравнению с данными животных с физиологически протекавшей беременностью. Крысы 3 группы получали обычный рацион питания и находились на свободном питьевом режиме.

Для выявления изменений в периферическом кровотоке исследовали показатели клеточного состава крови (PLT – количество тромбоцитов в крови; RBC – количество эритроцитов в крови; WBC – количество лейкоцитов в крови) с помощью автоматического гематологического анализатора MEDONIKM-SERIES (Швеция).

Для оценки состояния гемопоэза беременных крыс в целом в условиях гиперкоагуляции, проводили исследование миелограммы. Исследование костномозговых элементов – миелограмма – отражает процессы пролиферации и дифференцировки отдельных ростков кроветворения, его клеточный состав и функциональное состояние. Для исследования костного мозга проводят пункцию грудины с последующим цитологическим анализом мазков пунктата.

После взятия костного мозга готовились мазки. Требования к приготовлению мазков такие же, как к препаратам крови. Мазки высушивали на воздухе, маркировали и окрашивали по Романовскому – Гимзе. Миелограмма представляет собой процентное соотношение всех кроветворных клеток костного мозга. Так как костный мозг крайне полиморфный, поэтому для адекватной оценки костномозгового кроветворения подсчет производился на 500 клеток.

Статистическую обработку данных в нашей работе проводили с использованием методов параметрического анализа и пакета Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение.** При изучении показателей клеточного состава периферической крови и данных миелограммы у экспериментальных животных в выделенных группах были установлены некоторые закономерности. Результаты приведены в таблице.

Таблица

**Сравнение показателей интенсивности гемопоэза в группах экспериментальных животных (X±m)**

Показатели, ед. измерения	1 группа n=21	2 группа n=21	Контрольная группа, n=7
PLT, 10 <sup>9</sup> /л	508±20*	588,9±17**	416±18
RBC, 10 <sup>9</sup> /л	6,4±0,2	6,7±0,2	5,5±0,2
WBC, 10 <sup>9</sup> /л	6,7±0,6*	10,1±0,6**	6,1±0,6
Недифференцированные бласты	0,8±0,06	0,60±0,03	0,70±0,01
Промиелоциты	5,2±0,7*	4,4±0,2**	4,60±0,02
Миелоциты	6,2±0,4*	5,6±0,6**	5,80±0,03
Метамиелоциты	5,1±0,2*	2,1±0,1**	4,2±0,3
Палочко-ядерные нейтрофилы	20,1±0,3	16,7±0,8	18,6±0,5
Сегментоядерные нейтрофилы	27,1±0,7	21,7±0,7	25,1±1,1
Эозинофилы всех генераций	6,9±0,5*	3,3±0,2**	5,8±0,3
Лимфоциты	13,2±1,5*	17,8±1,1**	11,2±0,5
Моноциты	9,1±1,0	10,6±0,4	8,0±0,5
Эритроциты	0,7±0,1*	0,1±0,1**	0,4±0,1
Пронормобласт	5,1±0,1*	3,5±0,4**	4,0±0,5
Нормобласты оксифильные	2,6±0,4*	3,3±0,2**	2,1±0,3
Базофильные	2,1±0,2	1,5±0,1	1,6±0,5
Полихроматофильные	12,6±0,7	10,7±0,6	11,7±0,07
Мегакариоциты	6,0±0,2*	4,0±0,3**	5,5±0,2
Плазматические клетки	1,0±0,3	0,5±0,1	0,10±0,01
Лейкоэритробластическое соотношение	5,6±0,3	5,0±0,3	5,5±0,4
Индекс созревания нейтрофилов	1,1±0,1	0,3±0,4	0,8±0,1
Индекс созревания эритробластов	1,0±0,1	0,6±0,2	0,7±0,1

\* Достоверность различий 1 группы и контроля.

\*\* Достоверность различий 2 группы и контроля.

Как видно из таблицы, в группе здоровых беременных самок крыс в день родов выявлена повышенная активность гемопоэза по сравнению с данными группы небеременных самок. Активизация гемопоэза выражалась в повышении количества тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови ( $p \leq 0,01$ ), а также повышением содержания метамиелоцитов, палоч-

коядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов всех генераций, эритроцитов и мегакариоцитов в пунктате костного мозга крыс при беременности.

Изучение показателей гемопоэза у крыс при экспериментальной гиперкоагуляции в день родов позволило установить, что в крови крыс при гиперкоагуляции по сравнению с данными небеременных крыс отмечается достоверное повышение количества тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов. По данным анализа костного мозга у крыс выявлено угнетение миелоидного роста костного мозга по сравнению с данными здоровых небеременных крыс. Так, наблюдается достоверное понижение содержания недифференцированных бластов, метамиелоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов всех генераций. При анализе эритроцитарно-тромбоцитарного роста наблюдается достоверное снижение показателей, в особенности: эритроцитов на 75 %. При этом отмечается выраженное угнетение мегакариопоэза – уменьшение доли мегакариоцитов на 28 % по сравнению с данными здоровых небеременных крыс. Также установлено понижение клеточных соотношений и индексов созревания эритроцитов и лейкоцитов (табл.).

**Заключение.** Таким образом, экспериментальным путем установлено, что у крыс при физиологически протекающей беременности в день родов выявлено достоверное повышение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови. В миелограмме наблюдается достоверное повышение незрелых клеток эритроидного ряда, мегакариоцитов и индексов созревания клеток, что указывает на активизацию эритро-тромбоцитарного роста и свидетельствует о готовности организма к физиологической кровопотере в родах. У крыс при экспериментальной гиперкоагуляции в день родов выявлено достоверное увеличение количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови. В миелограмме отмечается достоверное понижение интенсивности гемопоэза, что свидетельствует о компенсаторном угнетении активности красного костного мозга при усилении тромбообразования.

**Литература**

1. Бондарь, Т. П. Влияние лекарственных препаратов на состояние тромбоцитарного гемостаза у лабораторных животных / Т. П. Бондарь, А. Ю. Муратова, Г. Ю. Шаталова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 4. – С. 24–33.
2. Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике /

А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Л. М. Смирнова и др. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 1056.

3. Nowak-Gottl, U. Thrombophilia in the young / U. Nowak-Gottl, K. Kurnik // Hamostaseologie. – 2008. – Vol. 28, № 1–2. – P. 16–20.

**References**

1. Bondar T. P., Muratova A. Y., Shatalova G. Y. *Meditsinsky vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2011;4:24-33.
2. Makatsariya A. D., Bitsadze C. O., Smirnov L. M., Akinshina S. C., Baimuradov S. M. *Trombogemorragiches-*

kiye oslozhneniya v akushersko – ginekologicheskoy praktike. M.:OOO «Medical information Agency». 2011. P. 1056.

3. Nowak-Gottl U., Kurnik K. *Hamostaseologie*. 2008;28(1-2):16-20.

**Сведения об авторах:**

Бондарь Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, профессор, директор института живых систем, заведующая кафедрой медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем СКФУ; тел: (8652)355068; e-mail: tatiana\_bond\_st@mail.ru.

Власов Александр Александрович, аспирант кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем СКФУ; тел: (8652)355068; e-mail: Alecs-aspirini@yandex.ru.

Муратова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем СКФУ; тел: (8652)355068; e-mail: anna.murato@yandex.ru.

Каде Азамат Халидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Института живых систем СКФУ; тел: (8612)624031, (8612)625976; e-mail: akh\_kade@mail.ru

© Коллектив авторов, 2015

УДК 614.083.22.09.201.09.27.2.33/99

DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10012>

ISSN – 2073-8137

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КРАСНОЙ КАЙМЫ ГУБ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

С. В. СИРАК, Е. В. ЩЕТИНИН, Е. М. КИРЖИНОВА, О. Н. ИГНАТИАДИ,  
М. К. ДЕМУРОВА, М. Ю. ВАФИАДИ

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

## HEMODYNAMICS AND FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM OF THE RED BORDER OF THE LIPS IN NORM AND AT PATHOLOGY (CLINICAL ASPECTS)

SIRAK S. V., SHCHETININ E. V., KIRZHINOVA E. M., IGNATIADI O. N.,  
DEMUROVA M. K., VAFIADI M. Yu.

Stavropol State Medical University, Russia

Изучены особенности гемодинамики и адаптационные возможности кровеносных сосудов губ с помощью эхографических исследований при хейлитах. Под наблюдением находилось 120 больных в возрасте от 16 до 77 лет. Использовались традиционные и разработанные авторами способы местной терапии. Для определения степени восстановления кровообращения в бассейне а. labialis inferior и а. labialis superior проводилось их дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием кровотока. При анализе значений доплеровского сдвига частот у больных хейлитами установлено достоверное улучшение основных характеристик ультразвукового исследования, отражающих кровоснабжение губ. Увеличение пульсационного индекса, объемной скорости кровотока и систоло-диастолического соотношения указывают на значительное улучшение тонуса, периферического сопротивления, эластических свойств красной каймы губ в результате проведенного лечения.

*Ключевые слова: гемодинамика, заболевания красной каймы губ, ультразвук*

The article is devoted to the study of the characteristics of hemodynamics and adaptive capacity of the blood vessels of the lips using ultrasound studies in cheilitis. Under supervision there were 120 patients aged from 16 to 77 years. We used traditional and developed methods of local therapy. To determine the degree of recovery of blood circulation in a. labialis inferior and a. labialis superior duplex scanning with color Doppler mapping of blood flow were performed. When analyzing the values of Doppler shift of frequencies in patients with cheilitis we established statistically significant improvement of the main characteristics of the ultrasound reflecting the blood supply of lips. The increased pulsation index, volumetric blood flow velocity and systole-diastolic ratio indicate a significant improvement in tone, peripheral resistance, elastic properties of the red portion of the lips as a result of the treatment.

*Key words: hemodynamics, diseases of the red portion of the lips, ultrasound*