

4. Calabrese F., Rossetti A.C., Racagni G., Gass P., Riva M.A., Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:430.

5. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220: 223-250

6. Martínez-Levy G.A., Cruz-Fuentes C.S. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system. *Yale J Biol Med.* 2014; 87(2):173-186.

7. Sun J., Li J., Cheng G., Sha B., Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Paediatr.* 2012; 101(8):316-320.

8. Chalak L.F., Sánchez P., Adams-Huet B., Laptook A.R., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. Biomarkers for Severity of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Outcomes in Newborns Receiving Hypothermia Therapy. *J Pediatr.* Mar 2014; 164(3): 468-474.

9. Huang T.L., Lin C.C. Advances in biomarkers of major depressive disorder. *Adv Clin Chem.* 2015; 68:177-204.

Authors

Bazarnyi Vladimir V.
Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health
Professor, PhD
Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repin str., 3
vlad-bazarnyi@yandex.ru

Volkhina Svetlana A.
Sysert central district hospital
MD, deputy chief doctor
Russian Federation, 624022, Sysert, Communny str., 71
volhina-cr@b@mail.ru

Mikhaylova Eugenia Y.
Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health
Postdoctoral Student
Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repin str., 3
e-nuevo@mail.ru

УДК 616.36-089.87-005.1-008:616.127

Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О.

ИЗМЕНЕНИЕ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Российская Федерация

Резюме. В эксперименте на 64 беспородных крысах-самцах была проведена оценка параметров системы регуляции агрегатного состояния крови в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени. Интегративную оценку гемостатического потенциала в различные сроки после операции проводили методом низкочастотной пьезотромбоэластографии цельной крови из хвостовой вены. Изменения гемостатического потенциала в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени носили стадийный характер. Была выявлена стадия гиперкоагуляции — через 1 и 3 часа после операции; стадия нарастающей гипокоагуляции с истощением антикоагулянтной системы — через 6 часов после операции; стадия гипокоагуляции с гиперактивацией фибринолиза — через 12 часов и 1 сутки после операции; стадия нормокоагуляции (восстановления) — на 3-и и 7-е сутки после операции. Таким образом, выявленный паттерн гемостаза послеоперационного периода является предиктором синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Учитывая наличие блокады микроциркуляции, данные изменения агрегатного состояния крови являются одним из патогенетических факторов повреждения миокарда с последующим формированием синдрома малого сердечного выброса в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени.

Ключевые слова: миокард, гемостаз, предельно допустимая резекция печени, гиперкоагуляция, гипокоагуляция

Введение

В ранее проведенных нами исследованиях было выявлено развитие ишемии миокарда с последующим формированием синдрома низкого сердечного выброса в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени у крыс [1, 2]. Известно, что поддержание адекватной тканевой перфузии и метаболизма на должном уровне зависит не только от параметров системной гемодинамики, но и от функционального состояния микроциркуляторного русла и реологических свойств крови [3]. В связи с этим, представляется актуальной следующая цель исследования: оценить изменение агрегатного состояния крови в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени в эксперименте и определить вклад реологических нарушений в формирование недостаточности кровообращения.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на 64 сертифицированных беспородных белых крысах-самцах массой 272 ± 24 г, выращенных в

виварии Омской государственной медицинской академии, с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение №5 к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. N 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных») и согласно положительному заключению Этического комитета ОмГМА. Объем выборки для получения достоверных результатов, рассчитанный по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [4], составил 8 животных. Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром (ОАО «Медхимпром», Россия). У 56 животных проводили атипичную предельно допустимую резекцию 80% массы печени. Контрольную группу составили 8 наркотизированных, неоперированных крыс.

Интегративную оценку функционального состояния гемостаза в различные сроки после операции проводили методом низкочастотной пьезотромбоэластографии цельной крови на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (Россия). Забор крови объемом 0,5 мл осуществляли из хвостовой вены непосредственно в кювету прибора, прогретую до 37°C. Исследование крови проводили *ex tempore*. Расчет параметров исследования производили с помощью специализированной компьютерной программы ИКС «ГЕМО-3».

Определение гемостатического потенциала включало оценку следующих параметров [5]:

- агрегационной активности тромбоцитов и других форменных элементов крови: t_1 — время реакции; ИКК — интенсивность контактной коагуляции,
- тромбиновой активности: КТА — константа тромбиновой активности; ИКД — интенсивность коагуляционного драйва,
- ИПС — интенсивности полимеризации сгустка,
- времени свертывания крови — t_3 ,
- МА — максимальной амплитуды сгустка,
- времени формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка — t_5 ,
- КСПА — коэффициента суммарной противосвертывающей активности,
- ИРЛС — интенсивности ретракции и лизиса сгустка.

Также рассчитывали интегральный индекс тромбоэластографии (ИИТ), который позволяет дифференцировать гипо- и гиперкоагуляционные процессы [6]. Объем кровопотери рассчитывали гравиметрическим методом [7]. Восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) в интра- и послеоперационном периоде не проводили.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Результаты представлены в виде медианы (Me) с нижним (LQ) и верхним (HQ) квантилями. Определение значимости различий проведено с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Из 56 животных в различные сроки после операции умерло 9 животных, что составило 16%. Средний объем кровопотери составил $3,5 \pm 1$ мл, что не превышает 30% ОЦК крысы [8].

Из данных, представленных в Таблице, следует, что статистически значимые различия параметров системы гемостаза опыте по сравнению с контролем наблюдались во всех ее звеньях: сосудисто-тромбоцитарном, коагуляционном, противосвертывающем и фибринолитическом.

Через 1 и 3 часа после операции гемостатический потенциал характеризовался гиперагрегацией форменных элементов крови, которая определялась уменьшением t1, отсутствием ИКК; структурной и хронометрической гиперкоагуляцией с формированием более плотного сгустка, что определялось увеличением МА, уменьшением времени свертывания и времени формирования сгустка. Склонность к гиперкоагуляции подтверждалась снижением величины ИТТ. Процесс фибриногенеза был усилен на всех этапах: амплификации (увеличение КТА), пропагации (увеличение ИКД), полимеризации (увеличение ИПС), стабилизации (снижение t5). Выявлено угнетение активности противосвертывающей системы (КСПА) через 3 часа после операции. Суммарная фибринолитическая активность (ИРЛС) крови была снижена.

В исследовательских точках 6, 12 часов и 1 сутки после резекции печени параметры системы РАСК претерпевали кардинальные изменения: наблюдалась гипоагрегация форменных элементов крови, которая определялась увеличением t1, уменьшением ИКК; структурная и хронометрическая гипокоагуляция, сопровождавшаяся формированием рыхлого сгустка, что подтверждалось снижением МА, увеличением времени свертывания и времени формирования сгустка. Склонность к гипокоагуляции соотносилась с увеличением ИТТ. Наблюдалось угнетение фибриногенеза на всех этапах (уменьшение КТА, ИКД, ИПС, увеличение t5). Регистрировалось снижение суммарной противосвертывающей активности (КСПА). Фибринолитическая активность крови (ИРЛС) была резко усиленной.

На 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода статистически значимых различий в параметрах тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза не отмечалось. Показатель ИТТ свидетельствовал о нормокоагуляции. Фибринолитическая активность крови оставалась усиленной, но имела тенденцию к снижению.

Полученные данные демонстрируют, что изменения гемостатического потенциала в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени носили стадийный характер. Определялась стадия гиперкоагуляции — через 1 и 3 часа после операции; стадия нарастающей гипокоагуляции с истощением антикоагулянтной системы — через 6 часов после операции; стадия гипокоагуляции с гиперактивацией фибринолиза — через 12 часов и 1 сутки после операции; стадия нормокоагуляции (восстановления) — на 3-и и 7-е сутки после операции. Таким образом, выявленный паттерн гемостаза послеоперационного периода является предиктором синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [6].

Как известно, хирургическая агрессия при обширных оперативных вмешательствах сопровождается массивным механическим повреждением тканей, гипоксией смешанного генеза, кровопотерей, которые являются одними из ключевых факторов развития системной воспалительной реакции [7, 9, 10]. В условиях хирургического стресса и системного воспаления происходит вывобождение большого количества тканевого тромбопластина, гиперпродукция провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, что реализуется генерализованным повреждением эндотелия, протромботическим изменением каскада свертывания и активацией коагуляции. Внутрисосудистая коагуляция быстро блокирует микроциркуляторное русло, что приводит к прогрессиру-

Таблица. Параметры агрегатного состояния крови в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени у крысы, Me [LQ; HQ]

Показатель	Этапы наблюдения							
	контроль	1 час	3 часа	6 часов	12 часов	1 сут	3 сут	7 сут
t1, мин	1,2 [0,5; 1,5]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,15]*	1,6 [1,5; 1,7]^	2,3 [2,3; 2,6]*^	2,7 [1,9; 3,5]*	1,5 [1,0; 2,1]	1,3 [0,9; 1,8]
ИКК, о.е.	-16,9 [-19,0; -12,7]	0,0 [-13,4; 0,0]*	0,0 [-3,8; 0,0]*	-24,0 [-27,1; -14,7]^	-30,1 [-34,0; -21,1]*	-35,3 [-45,6; -23,8]*	-25,5 [-34,7; -21,5]	-22,3 [-27,9; -14,8]
КТА, о.е.	15,6 [12,9; 20,3]	27,1 [22,6; 30,7]*	32,5 [27,9; 36,8]*	11,1 [7,6; 21,4]^	10,1 [8,8; 11,8]	8,9 [8,1; 10,0]*	11,9 [9,6; 16,5]	17,0 [15,3; 19,0]
ИКД, о.е.	12,8 [10,6; 21,6]	24,8 [16,7; 38,2]	28,9 [20,8; 34,5]*	7,5 [6,1; 12,8]^	6,9 [4,5; 9,0]*	5,5 [3,4; 8,3]*	12,3 [7,2; 22,0]^	13,1 [11,3; 18,7]
ИПС, о.е.	4,7 [4,1; 5,8]	8,1 [6,2; 8,5]*	13,0 [9,5; 14,0]*	2,9 [1,4; 4,7]^*	2,7 [2,1; 3,3]*	1,9 [0,8; 4,1]*	3,3 [2,6; 3,6]*	4,4 [2,5; 5,4]
t3, мин	10,7 [7,7; 13,7]	6,7 [6,1; 7,9]	5,3 [5,0; 5,7]^*	14,5 [12,6; 17,4]^	17,0 [15,0; 17,5]*	17,6 [16,2; 18,3]*	12,4 [9,5; 13,4]^	10,1 [8,6; 11,7]
МА, о.е.	331,5 [319,7; 413,3]	443,0 [431,7; 469,0]*	405,0 [393,3; 410,0]^	308,0 [287,3; 316,7]^*	285,0 [274,7; 296,5]*	209,0 [188,5; 241,3]*^	315,5 [295,3; 401,7]^	313,5 [282,2; 333,0]
t5, мин	34,5 [28,4; 37,0]	22,2 [13,5; 27,5]*	19,7 [16,9; 23,6]*	40,6 [35,7; 43,7]^	48,9 [43,9; 55,6]*^	56,7 [41,5; 66,2]*	36,5 [34,3; 39,1]^	36,0 [30,1; 38,5]
КСПА, о.е.	3,5 [2,4; 4,4]	3,3 [2,3; 3,8]	1,8 [1,5; 2,8]*^	1,6 [1,5; 1,8]*	1,5 [1,1; 2,3]*	1,3 [0,8; 2,8]	3,0 [2,1; 9,5]^	2,7 [2,1; 7,6]
ИРЛС, %	2,0 [1,3; 2,2]	0,8% [-0,7; 1,6]	0,8% [0,0; 1,4]*	4,7 [3,9; 4,9]^*	7,3 [6,1; 7,5]*^	12,2 [7,7; 22,7]*	9,2 [7,7; 11,3]*	6,4 [5,4; 8,1]*
ИТТ, мин2/о.е.	1,0 [0,6; 1,5]	0,4 [0,3; 0,7]*	0,4 [0,3; 0,6]*	1,4 [1,0; 1,7]^*	1,9 [1,4; 2,6]*^	2,8 [2,3; 3,3]*^	0,8 [0,5; 1,3]^	1,1 [0,8; 1,4]

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контролем; ^ — достоверность различий по сравнению с предыдущим сроком

нию тканевой гипоксии, формированию очагов ишемии и некроза в органах-мишенях с интенсивным кровоснабжением и развитию полиорганной недостаточности [11].

Печень, как объект вмешательства хирурга, имеет большое емкостное русло за счет двойного кровоснабжения, участвует в синтезе физиологических про- и антикоагулянтов. Во время обширной резекции печени происходит удаление значительной части функционирующей паренхимы, что сопровождается снижением синтетической функции печени, а также снижением элиминации печени профибринолитических факторов и развитием печеночной коагулопатии в рамках пострезекционной печеночной недостаточности [12]. Типичной реакцией системы гемостаза на оперативное вмешательство на печени является активация фибринолиза [13]. Разнонаправленность нарушений в системе гемостаза при резекциях печени может объясняться еще и тем, что органы брюшной полости обладают как высокой тромбопластической, так и фибринолитической активностью [14]. Таким образом, при обширных операциях на печени имеются предпосылки для дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом и закономерного изменения агрегатного состояния крови в ранние сроки послеоперационного периода.

Общепризнано, что основной причиной послеоперационных осложнений и летальности у некардиохирургических пациентов являются проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы [15, 16]. Недостаточность кровообращения после обширных хирургических вмешательств может быть обусловлена как снижением сократительной способности миокарда, так и экстракардиальными факторами, которые, в свою очередь, могут быть следствием волемиических нарушений, изменений кислотно-щелочного состояния, реологии крови [17] и др.

Для морфологической картины миокарда при реологических нарушениях характерны множественные фибрин-эритроцитарные тромбы, сладжи эритроцитов в капиллярном и веноулярном отделах микроциркуляторного русла и стромальный (интерстициальный) отек, очаги повреждения кардиомиоцитов [18]. Таким образом, изменения агрегатного состояния крови являются одним из патогенетических факторов развития ишемического повреждения миокарда с закономерным формированием синдрома малого сердечного выброса в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени, что было выявлено нами в эксперименте [1, 2].

Заключение. Изменения гемостатического потенциала в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени носили стадийный характер, начиная уже с 1-го часа послеоперационного периода. Учитывая наличие блокады микроциркуляции, данные изменения агрегатного состояния крови являются одним из патогенетических факторов повреждения миокарда с последующим формированием синдрома малого сердечного выброса в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Изменение показателей электрокардиограммы после предельно допустимой резекции печени у крыс // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 127. № 4. С. 48-52.
2. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Изменение системной гемодинамики после предельно допустимой резекции печени у крыс // Общая реаниматология. 2015. №1. С. 14-21.
3. Пахрова О.А., Гринева М.Р., Иванов С.К., Некоторые аспекты клинических и экспериментальных гемореологических исследований: достижения, новые подходы, перспективы // Вестник Ивановской медицинской академии. 2010. Т.15 специальный выпуск. С. 20-23.
4. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos // Rev. Invest. Clin. 1998. Vol. 50. P. 435-440.
5. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств. Методическое руководство. Томск, 2013. 67 с.
6. Кемеров С.В. Диагностика и лечение при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Казанский медицинский журнал. 2012. Т.93, №2. С. 364-366.
7. Бунятян А.А., Мизиков В.М. (ред.). Анестезиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 1104 с.

8. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа. Головное изд-во. 1983. 383 с.

9. Sato N., Endo S., Ikeda K., Koeda K., Kimura Y., Iwaya T., et al. SIRS in surgical stress // Rinsho Byori. 2000; Jun. 48(6). P. 521-6.

10. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988. 288 с.

11. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Рогальская Е.А. Патогенез послеоперационных коагулопатий // Клиническая физиология кровообращения. 2014. №4. С. 17-24.

12. Шапошников С.А., Синьков С.В., Иванов К.Ф., Заболотских И.Б. Закономерности развития нарушений гемостаза после резекции печени // Общая реаниматология. 2010. VI, 3. С.61-66.

13. Синьков С.В., Шапошников С.А., Заболотских И.Б. Прогнозирование расстройств гемостаза в хирургии // Вестник интенсивной терапии. 2008. №5. С. 202-204.

14. Якушкова С.А., Полин Е.В., Голубцов В.В. Паттерны гемостаза периоперационного периода // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. №9 (123). С. 179-182.

15. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., et al. Association of cardiac troponin, CK-MB and postoperative myocardial ischemia with long-term survival following major vascular surgery // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. P. 1547-1554.

16. Mangano D.T. Adverse outcomes after surgery in the year 2001 a continuing odyssey // Anesthesiology. 1998. Vol. 88. P. 561-564.

17. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // Eur. Heart J. 2009. 30 (22), P. 2769-2812

18. Подоляко В.П., Сергеев В.В., Воскобойникова Е.В., Кузнецов А.А. Патоморфология шоковых изменений как один из критериев давности травмы // Судебно-медицинская экспертиза. 2010. №1. С.10-13.

Авторская справка

Ермолаев Павел Александрович

аспирант кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии

yeramol@inbox.ru

Храмых Татьяна Петровна

д. м. н., заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии

Барская Любовь Олеговна

ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии

ГБОУ ВПО "Омский государственный медицинский университет"

Российская Федерация, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12

Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. **COAGULATION ABNORMALITIES IN EARLY STAGE AFTER MAXIMALLY ALLOWABLE LIVER RESECTION IN RATS**

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract. The parameters of blood coagulation were evaluated in early stage after maximally allowable liver resection in 64 rats by thromboelastography. It was registered 4 stages of changes on hemostatic capacity in the early postoperative period: stage of hypercoagulation – in 1 and 3 hours after surgery; stage of increasing hypocoagulation with depression of anticoagulation system in 6 hours after surgery; stage of hypocoagulation with hyperactivation of fibrinolysis in 12 hours and 1 day after surgery; stage of normocoagulation (recover) – in 3 and 7 days after surgery. Thus, the identified pattern of hemostasis in postoperative period is a predictor of disseminated intravascular coagulation. Given the blockade of microcirculation these coagulation abnormalities are one of the pathogenetic factors of myocardial injury with the subsequent

formation of low cardiac output in the early stage after maximally allowable liver resection.

Keywords: myocardium, hemostasis, maximally allowable liver resection, hypercoagulation, hypocoagulation

REFERENCES

1. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. Changes of parameters of the electrocardiogram after the maximum permissible resection of the liver in rats. *Sibirskiy medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2014. Vol. 127, №4. P. 48-52 (in Russian).
2. Ermolaev P.A., Khramykh T.P., Barskaya L.O. Systemic hemodynamic changes after maximally allowable liver resection in rats. *Obshchaya reanimatologiya*. 2015. №1. P. 14-21 (in Russian).
3. Pahrova O.A., Grineva M.R., Ivanov S.K. Some aspects of clinical and experimental hemorheological studies: achievements and new approaches, perspectives. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2010. Vol.15 special edition. P. 20-23 (in Russian).
4. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negatovos. *Rev. Invest. Clin.* 1998. Vol. 50. P. 435-440.
5. Tyutrin I.I., Udut V.V., Shpisman M.N. Low frequency piezothromboelastography in the diagnosis of hemostatic disorders. *Manual. Tomsk*, 2013. 67 p. (in Russian).
6. Kemerov S.V. Diagnosis and treatment of the syndrome of disseminated intravascular coagulation. *Kazanskiy meditsinskij zhurnal*. 2012. Vol. 93, №2. P. 364-366 (in Russian).
7. Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. (ed.). *Anesthesiology: national manual*. Moscow: GEOTAR-Media. 2011. 1104 p. (in Russian).
8. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zahariya E.A., Zapadnyuk B.V. *Laboratory animals. Breeding, keeping and experimental usage*. Kiev: Vyshcha shkola. 3-rd ed. 1983. 383 p. (in Russian).
9. Sato N., Endo S., Ikeda K., Koeda K., Kimura Y., Iwaya T., et al. SIRS in surgical stress // *Rinsho Byori*. 2000; Jun. 48(6). P. 521-6.
10. Ryabov G.A. *Hypoxia of critical states*. Moscow: Meditsina, 1988. 288p. (in Russian).
11. Samsonova N.N., Klimovich L.G., Rogalskaya E.A. The pathogenesis of postoperative coagulopathy. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrascheniya*. 2014. №4. C. 17-24 (in Russian).
12. Shaposhnikov S.A., Sinkov S.V., Ivanov K.F., Zabolotskih

I.B. Regularities of development of disorders of hemostasis after liver resection. *Obshchaya reanimatologiya*. 2010. VI, 3. P.61-66 (in Russian).

13. Sinkov S.V., Shaposhnikov S.A., Zabolotskih I.B. Prediction of disorders of hemostasis in surgery. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2008. №5. P. 202-204 (in Russian).

14. Yakushkova S.A., Polin E.V., Golubtsov V.V. The patterns of perioperative hemostasis // *Kubanskiy nauchnyy meditsinskij vestnik*. 2010. №9 (123). P. 179-182 (in Russian).

15. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., et al. Association of cardiac troponin, CK-MB and postoperative myocardial ischemia with long-term survival following major vascular surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. P. 1547-1554.

16. Mangano D.T. Adverse outcomes after surgery in the year 2001 a continuing odyssey. *Anesthesiology*. 1998. Vol. 88. P. 561-564.

17. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2009. 30 (22), P. 2769-2812.

18. Podolyako V.P., Sergeev V.V., Voskoboinikova E.V., Kuznetsov A.A. Pathomorphology of shock changes as one criteria of injury time. *Sudebno meditsinskaya ekspertiza*. 2010. №1. P.10-13 (in Russian).

Authors

Ermolaev Pavel A.
postgraduate, Department of topographic anatomy and operative surgery
yermol@inbox.ru

Khramykh Tatyana P.
Doctor of Medical Sciences, Head, Department of topographic anatomy and operative surgery

Barskaya Lyubov O.
assistant, Department of topographic anatomy and operative surgery

Omsk State Medical University
Russian Federation, 644043, Omsk, Lenin str., 12

УДК 612.11.3

Захаров Ю.М., Мельников И.Ю., Тишевская Н.В., Шевяков С.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА В ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКАХ КОСТНОГО МОЗГА

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, Российская Федерация

Резюме: Эритропоэз у человека и млекопитающих протекает в эритробластических островках (ЭО), представленных «коронами» эритроидных клеток, окружающих макрофаги костного мозга. Регуляция эритропоэза ЭО осуществляется гормональной (эритропоэтин плазмы крови), симпатической нервной и иммунной (Т-лимфоциты) системами, а также аутокринными и паракринными механизмами, функционирующими в эритробластических островках по принципу положительной и отрицательной обратных связей. Эритропоэтин увеличивает аффинность колониеобразующих единиц эритроцитарных к макрофагам костного мозга, что влечет за собой рост числа ЭО в костном мозге или в культуре, усиливает пролиферацию и дифференцировку эритробластов, стимулирует секрецию макрофагами ЭО эндогенного эритропоэтина и гликозаминогликанов, способствуя формированию эритропоэтического микроокружения, а также подавляет апоптоз эритрокариоцитов в ЭО. Снижение потребности тканей в кислороде запускает адаптивные ответы клеточных элементов ЭО, что приводит к торможению эритропоэза: снижается чувствительность макрофагов костного мозга к эритропоэтину, замедляется образование новых ЭО, уменьшается митотическая активность их эритроидных клеток, тормозится продукция эндогенного эритропоэтина и гликозаминогликанов центральными макрофагами ЭО, резко активизируется синтез тормозящих эритропоэз цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6.

Ключевые слова: эритробластический островок, регуляция эритропоэза, эритропоэз, цитокины, эритропоэтин, гликозаминогликаны, макрофаги, Т-лимфоциты

Эритропоэз у человека и млекопитающих протекает в эритробластических островках (ЭО), формирующихся после комплексации колониеобразующих единиц эритроцитарных (КОЕ) (или проэритробластов) с макрофагами костного мозга [1, 2, 3, 4]. Последовательные удвоения исходной клетки (КОЕ или проэритробласта) 1:2:4:8:16:32 создают эритроидную «корону» ЭО. Кинетику образования ЭО и эритропоэз в короне ЭО характеризует предельная нами классификация ЭО. ЭО с последовательностью удвоения клеток 1:2:4:8 мы относим к ЭО 1 класса (ЭО1), «корона» которых представлена проэритробластами, эритробластами или базофильными нормобластами с общим числом пролиферативно активных клеток не более 8; после удвоения 8:16 образуются ЭО 2 класса (ЭО2), клетки «короны» которых представлены базофильными или ранними полихроматофильными нормобластами с числом пролиферативно активных клеток от 9 до 16; ЭО с последовательностью удвоения клеток 16:32 составляют ЭО 3 класса (ЭО3), в «короне» которых содержатся клетки, преимущественно не способные к делению (поздние полихроматофильные нормобласты, оксифильные нормобласты, а также ретикулоциты) с общим числом ядросодержащих клеток не более 16. В «коро-