

**ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ОБЕЗЬЯН  
ПРИ ГЕМОЭКСФУЗИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ**

Хашиг Н.Э., Баркая В.С., Козинец Г.И., Джелиева З.Н., Косиченко Л.П.,  
Елистратова Ж.В., Чалукия С.А., Барцыц Э.М., Барцыц С.Ч.  
Институт экспериментальной патологии и терапии АН Абхазии, Сухум, Абхазия  
Гематологический научный центр, Москва, Россия

Влиянию эксфузии крови на организм млекопитающих, в том числе человека, посвящено много работ. Этой проблемой занимались такие видные ученые, как А.А.Богомолец, А.А.Богдасаров, Н.А.Федоров и другие [Филатов, 1973]. В их исследованиях освещены различные аспекты феномена кровопотери. Один из актуальных аспектов этих исследований – оценка реакции организма доноров на кровопотерю. Работы имели большое практическое значение в связи с широким распространением в СССР активного донорства. Важно было установить характер изменений и сроки восстановления гемопоза у доноров с целью регламентирования повторной дачи ими крови.

Из литературы известно, что у людей (доноров) содержание гемоглобина, эритроцитов изменяется с первых же часов после эксфузии (400-500 мл). Снижение уровня гемоглобина прогрессирует до пятого дня (до 10 г%), затем его количество медленно нарастает. Соответственно уменьшается количество эритроцитов, достигая минимальных значений также к пятому дню. К исходным значениям показатели гемоглобина и эритроцитов приходят к 15-м – 30-м суткам после эксфузии. Особенно ярко по данным литературы реагируют на кровопотерю молодые формы эритроцитов – ретикулоциты. С 3-го дня они нарастают параллельно с падением гемоглобина и эритроцитов, достигая максимума к 13-у дню, в дальнейшем возвращаются к норме к 27-у дню. Изменения гематокрита отмечали лишь при больших и продолжительных кровопотерях (Рапопорт, 1973, [Филатов, 1973]).

Сегодня система донорства претерпела существенные изменения: число доноров резко сократилось, поэтому существуют определенные трудности с обеспечением медицинских учреждений кровью и её компонентами. Возникло предположение о возможности сокращения сроков восстановления гемопоза у доноров медикаментозными средствами. Это позволило бы обосновать более частую дачу крови донорами. Естественно, такой подход требует экспериментальной проверки. Следует отметить, что опыты по гемоексфузии выполнены в основном на таких животных, как собаки, кролики, крысы. Работ на обезьянах в доступной литературе нами не найдено. Поэтому представляет несомненный интерес проведение аналогичных экспериментов на обезьянах – животных, близких к человеку по многим биологическим параметрам.

В настоящей работе, выполняемой совместно с Гематологическим научным центром (Москва), изучалась динамика ряда лабораторных показателей после гемоексфузии (10-20% ОЦК) и возможность их коррекции введением гемостимулирующих препаратов (железо, витамины В<sub>12</sub> и С, глюкоза).

В пробах крови животных определяли количество эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, лейкоцитов, содержание сывороточного железа, общего белка, билирубина. Исследовали также показатели белковых фракций и гемостаза (время свертывания, аутокоагуляционный тест (АКТ), протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, тромбиновое время). В пунктатах костного мозга животных исследовали динамику его клеточного состава (соотношение красного и белого ростков), а также

проводили цитогенетическое исследование клеток костного мозга. Исследуемые показатели определяли по общепринятым методикам ([Цынка, 2001, Ослопов, 2002], Балуда и др., 1980).

Опыты проведены на пяти обезьянах: трех павианах гамадрилах (самцы массой 13-15 кг) и двух макаках резусах (самцы массой 5-7 кг). Некоторые из них (павианы гамадрилы) подвергались повторным кровопусканиям после нормализации показателей крови. Эксфузия крови у животных осуществлялась трехкратно с интервалом 3 или 7 дней. Опытным животным сразу после гемоксфузии вводили указанные выше гемостимулирующие средства. Препарат железа феррум-ЛЕК вводился внутримышечно в дозе 50-100 мг, а витамин В<sub>12</sub> (200-500  $\mu$ ), 5% раствор витамина С (4 мл), 40% глюкоза и физиологический раствор вводили внутривенно с учетом изъятого объема крови. Контрольному животному вводили только физиологический раствор.

Результаты экспериментов представлены графически и в виде таблиц, приводимых ниже. Как видно из рис. 1, содержание гемоглобина как у опытной обезьяны, так и в контроле уменьшается с первых же дней после эксфузии крови и достигает минимальных значений на 11-е сутки. Однако в опыте на фоне введения указанных препаратов снижение этого показателя менее выражено, и восстановление исходного уровня происходит быстрее, чем в контроле.

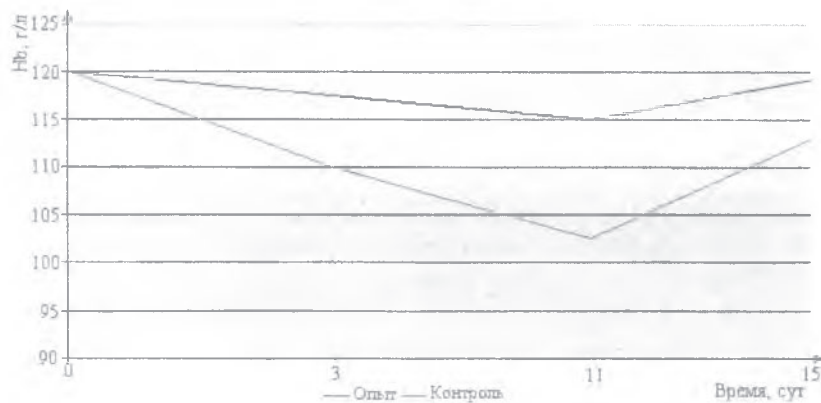


Рис. 1. Показатели гемоглобина

Положительное влияние гемостимулирующих препаратов отчетливо прослеживается по динамике содержания ретикулоцитов (рис. 2). Их количество у опытной обезьяны с первого дня после гемоксфузии достигает пика к 11-м суткам и остается на высоком уровне вплоть до 15-х суток. В то же время в контроле прослеживается незначительный ретикулоцитоз на 3-и сутки с последующим значительным его убыванием к 15-му дню после начала эксперимента.

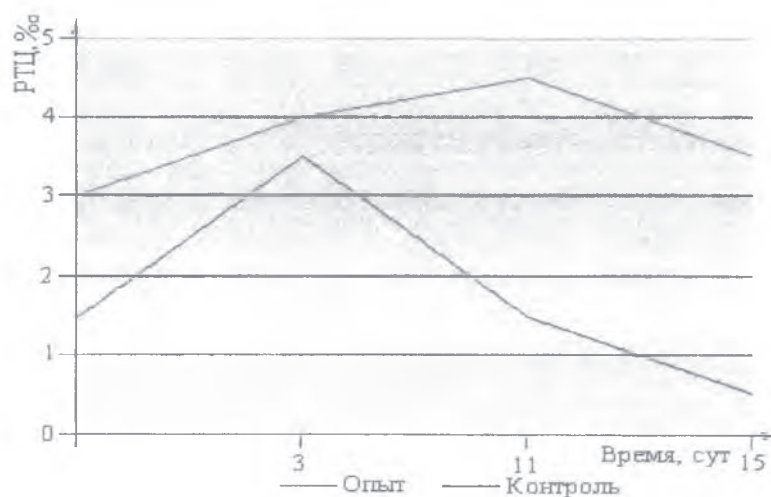


Рис. 2. Показатели ретикулоцитов

Такой же эффект наблюдается и в динамике эритроцитов. Как видно из рис. 3, у опытного животного повышение количества эритроцитов наблюдается в течение первых трех суток с последующим снижением до исходных значений к 15-му дню от начала эксперимента. В контроле, напротив, к 11-му дню уровень эритроцитов приближается к минимальному значению и более медленно достигает фоновых показателей (15-е сутки).

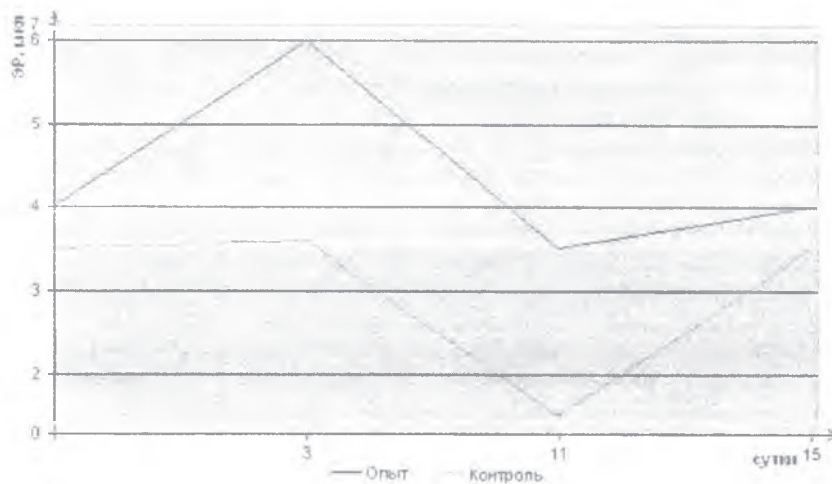


Рис. 3. Динамика содержания эритроцитов

Гематокритное число (рис. 4) в опыте незначительно снижается на третьи сутки, к 11-м восстанавливается до исходного уровня и в последующие дни существенно не меняется. В то же время в контроле прослеживается резкое снижение этого показателя вплоть до 11-го дня, приближаясь к исходным значениям к 15-м суткам.

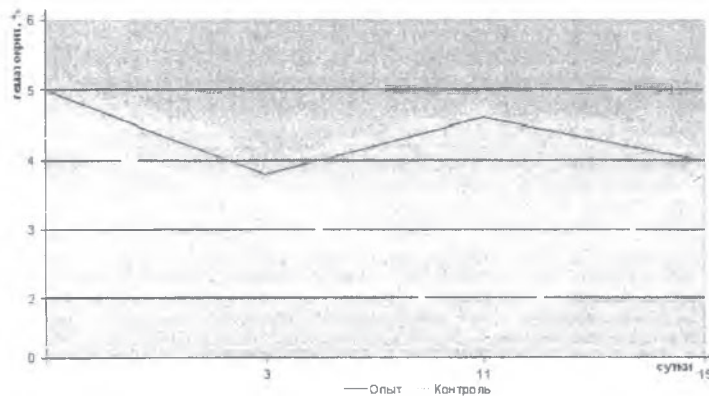


Рис. 4. Показатели гематокрита

Что касается содержания сывороточного железа, то заметной разницы между опытом и контролем по этому показателю выявить не удалось (рис. 5). Отмеченное снижение у обоих животных (опыт и контроль) и дальнейшая динамика содержания железа вплоть до 24-х суток наблюдения практически укладывается в физиологическое его колебание. Не исключено, что это является результатом нарушения процессов гемоглобинизации и насыщения ядерных форм эритроцитов (эритро-нормобласты) железом. Возможно, имеет значение и то, что при эксфузии крови происходит разрушение (гемолиз) части эритроцитов и тем самым пополняется резерв железа в организме. Наиболее вероятно, что это обусловлено спецификой организма обезьян и других диких животных (наличие больших запасов железа в организме).

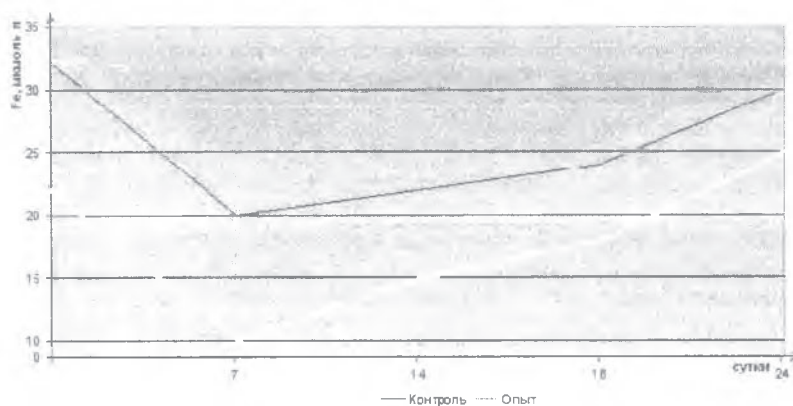


Рис. 5. Динамика содержания сывороточного железа

В эксперименте, как отмечено выше, исследовали также состояние гемостаза. Данные представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

## Показатели гемостаза (контроль)

Дата обследования	Время свертывания, мин	АКТ, %			Протромбиновый индекс, %	Тромбиновое время, с	Фибриноген, мг%
		А	МА	ИИТ			
22.06.04*	3,0	44,0	51	1,8	88	11,0	350
29.06.04*	4,0	29,5	70	2,6	80	10,0	450
06.07.04	2,0	24,5	44	1,9	94	12,0	350
09.07.04	3,0	36,0	54	2,2	88	12,5	400
15.07.04	3,5	41,0	47	1,8	106	12,0	300

Таблица 2

## Показатели гемостаза (опыт)

Дата обследования	Время свертывания, мин	АКТ, %			Протромбиновый индекс, %	Тромбиновое время, с	Фибриноген, мг%
		А	МА	ИИТ			
22.06.04*	4,00	41,0	59	1,6	88	13,0	350
29.06.04*	4,50	36,0	65	1,5	80	10,0	300
06.07.04	3,00	31,5	54	2,0	88	11,5	300
09.07.04	3,50	19,5	56	1,8	88	13,0	350
15.07.04	3,75	29,5	49	1,8	94	12,0	250

\* Фоновые показатели

Как видно из этих таблиц, колебания показателей гемостаза, как в опыте, так и в контроле однонаправлены: они носят гиперкоагуляционную тенденцию. На это указывает укорочение времени свертывания, изменения максимальной активности (МА) в аутокоагуляционном тесте, увеличение протромбинового индекса. Эти изменения кратковременны, и уже к 3-й неделе наблюдений показатели нормализуются. В целом можно сказать, что существенных изменений в динамике показателей гемостаза в эксперименте не выявлено.

*Результаты биохимических исследований.* Наряду с исследованием сывороточного железа в соответствии с планом эксперимента, как было указано выше, у обезьян изучался ряд биохимических показателей в динамике в условиях эксфузии крови и возможность её медикаментозной коррекции. Как показал анализ полученных данных, каких-либо заметных изменений этих параметров ни в ранние, ни в поздние периоды после эксфузии выявить не удалось. Так, содержание общего белка в крови контрольных и опытных обезьян во все сроки наблюдения определялось в пределах 72 – 80 г/л, уровень общего билирубина – 1-10 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки составляла 31-80 мкмоль/л, т.е. такие показатели укладываются в физиологические нормы. Существенных изменений не отмечено и в динамике белковых фракций крови (альбумины, α-, β-, γ-глобулины).

*Цитогенетическое исследование клеток костного мозга.* Метафазный метод анализа показал, что эксфузия крови у животных в обозначенных объемах не влияла на изменение наследственных структур клеток. Аберрации хромосом, как в опыте, так и в контроле сохранялись на уровне спонтанных значений во все сроки наблюдения и составляли 0,5 – 1,2 аберраций на 100 клеток. В то же время у части животных также независимо от условий эксперимента прослеживалось повышенное содержание

полиплоидных клеток. Этот феномен, по-видимому, обусловлен усиленной регенерацией клеток красного ряда (реакция на кровопотерю), сопровождающейся задержкой деления клеток. На значительную активацию эритропоэза после гемозксфузии указывает заметное увеличение в пунктате костного мозга эритроидных элементов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гемозксфузия у обезьян в объемах 10-20% циркулирующей крови сопровождается изменениями преимущественно эритропоэза. Эти нарушения согласуются с клиническими наблюдениями, но у обезьян они менее глубоки и не столь продолжительны, как у людей (доноров). Несколько неожиданной оказалась слабая реакция на кровопотерю содержания железа в крови, несмотря на то, что животные за 7 дней до опыта и в процессе обследования получали пищу с минимальным содержанием железа. Видимо, для обезьян и для диких животных вообще характерно наличие в организме больших запасов железа. Вместе с тем отмечается значительная активация красного ростка костного мозга в ответ на гемозксфузию. При этом генетический анализ не выявил увеличения у обезьян спонтанного уровня аберраций хромосом в клетках костного мозга. При этом, однако, у животных наблюдалось достоверное увеличение количества полиплоидных клеток. Из исследуемых лабораторных тестов обращает внимание гиперкоагуляционная направленность показателей гемостаза и незначительные изменения уровня общего белка, белковых фракций, билирубина. Вместе с тем на фоне умеренного изменения эритропоэтической функции костного мозга у подопытных животных отчетливо прослеживается положительное действие на гемопоз препаратов (железо, витамины В<sub>12</sub> и С, глюкоза). Вводимые препараты не вызывали отрицательного влияния на организм животных. Сохранялась высокая двигательная активность, хорошая поедаемость корма, отсутствовали изменения по органам (печень, селезенка, кожные покровы и др.). После проведения дополнительных экспериментов будут сделаны выводы о возможности применения упомянутого комплекса для коррекции гемозксфузии у людей (доноров).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Балуда В.Л., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 313 с.
- Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи (под ред. Т.Ф.Цынка). Ростов на Дону: Феникс, 2001 С. 9-16.
- Клиническая лабораторная диагностика (под ред. В.Н.Ослопова и др.). М.: МЕДпресс-информ, 2002. С. 7-12.
- Рапопорт М.Ю. Кровопускание. Л.: Медгиз, 1948. С. 10, 31-32, 47-52.
- Руководство по применению крови и кровезаменителей (под ред. А.Н.Филатова). М: Медицина, 1973. С. 7, 108-111, 345-347.