

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco642350>

EDN: KFYRYF



Реактивные изменения моноцитарного звена костного мозга в восстановительном периоде после паренхиматозного кровотечения печени

Н.С. Феленко¹, Е.Д. Кубасова¹, Н.А. Шутский¹, С.Л. Кашутин¹, Д.В. Мизгирев¹, Р.В. Кубасов¹, М.В. Каторина¹, А.В. Торопов¹, О.В. Долгих¹, Д.В. Шатов², Н.В. Сухорукова², А.В. Сафроненко², Д.В. Сафонов³, Г.С. Грошилина⁴, Е.А. Кутузова⁴, С.Н. Линченко⁵, А.В. Скляров², Т.В. Остапенко², С.А. Акопянц², К.С. Караханян², С.М. Грошили²

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия;

² Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Таганрог, Россия;

⁴ 1602 военный клинический госпиталь, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Процессы восстановления повреждённых тканей в организме представляют собой достаточно сложную систему последовательно протекающих изменений. Скорость заживления зависит от множества факторов, но ведущим из них считается состояние гуморального ответа. Функциональное состояние клеток моноцитарного звена во многом определяет процессы репарации. В этой связи представляет научный интерес и практическую значимость изучение перестроек регуляторных компонентов в ответ на повреждение ткани.

Цель. Изучение реактивных изменений, заключающихся в пролиферации, дифференцировке и рекрутинге клеток моноцитарного звена костного мозга в восстановительном периоде после паренхиматозного кровотечения печени.

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование *in vivo* на беспородных крысах обоих полов, которым было смоделировано повреждение печени (паренхиматозное кровотечение). В опытной группе лечение сопровождалось включением в терапию ксеногенного биоматериала на основе коллагена из шкуры северного оленя как гемостатического средства. В костном мозге определяли миелограмму с учётом моноцитогаммы. Дифференцировали следующие морфологические варианты: монобласты, промоноциты, собственно моноциты и полиморфно-ядерные моноциты. В связи с ненормальным распределением данных описание переменных проводили с помощью медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Вероятность различий показателей между группами оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (Z). Критический уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью SPSS 13.0 для Windows.

Результаты. На 3-и сутки после моделирования паренхиматозного кровотечения печени реактивные изменения в моноцитарном звене заключались в увеличении уровня промоноцитов с 0,6 до 1,9% ($p < 0,001$), собственно моноцитов — с 1,5 до 4,6% ($p = 0,010$) при неизменённом уровне монобластов (0,8%; $p = 0,850$). На 7-е сутки эксперимента произошло снижение числа промоноцитов и монобластов до 0,8% ($p = 0,006$) и 0,6% ($p = 0,850$) соответственно. На 14-е сутки эксперимента статистически значимых изменений со стороны изучаемых параметров не регистрировали. На 21-е сутки выявлено снижение количества собственно моноцитов до 4,6% ($p = 0,120$), полиморфно-ядерных моноцитов — до 0,2% ($p = 0,990$), промоноцитов — до 0,8% ($p = 0,290$) при неизменном уровне монобластов.

Заключение. Реактивные изменения клеток моноцитарного звена костного мозга после паренхиматозного кровотечения печени заключаются в активации процессов пролиферации и дифференцировки на 3-и сутки. На 7-е сутки увеличивается интенсивность рекрутинга моноцитов из костного мозга в периферическую кровь. Через 3 недели уровни монобластов, промоноцитов и полиморфно-ядерных моноцитов возвращаются к контрольным значениям, тогда как содержание собственно моноцитов сохраняется на высоком уровне.

Ключевые слова: паренхиматозное кровотечение; костный мозг; моноцитарные клетки.

Как цитировать:

Феленко Н.С., Кубасова Е.Д., Шутский Н.А., Кашутин С.Л., Мизгирев Д.В., Кубасов Р.В., Каторина М.В., Торопов А.В., Долгих О.В., Шатов Д.В., Сухорукова Н.В., Сафроненко А.В., Сафонов Д.В., Грошилина Г.С., Кутузова Е.А., Линченко С.Н., Скляров А.В., Остапенко Т.В., Акопянц С.А., Караханян К.С., Грошили С.М. Реактивные изменения моноцитарного звена костного мозга в восстановительном периоде после паренхиматозного кровотечения печени // Экология человека. 2024. Т. 31, № 8. С. 618–627. DOI: 10.17816/humeco642350 EDN: KFYRYF

Рукопись поступила: 28.11.2024

Рукопись одобрена: 10.02.2025

Опубликована online: 05.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco642350>

EDN: KFYRYF

Reactive changes in the monocytic lineage of the bone marrow during the recovery period after parenchymal liver hemorrhage

Nikolay S. Felenko¹, Elena D. Kubasova¹, Nikita A. Shutsky¹, Sergey L. Kashutin¹, Denis V. Mizgirev¹, Roman V. Kubasov¹, Maria V. Katorina¹, Alexander V. Toropov¹, Olga V. Dolgikh¹, Dmitry V. Shatov², Natalia V. Sukhorukova², Andrey V. Safronenko², Dmitry V. Safonov³, Galina S. Groshilina⁴, Elena A. Kutuzova⁴, Sergey N. Linchenko⁵, Artem V. Sklyarov², Tatiana V. Ostapenko², Svetlana A. Akopyants², Karina S. Karakhanyan², Sergey M. Groshilin²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³ Municipal Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Taganrog, Russia;

⁴ 1602 Military Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia;

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Damaged tissue repair in the body is a complex system of sequential changes. The healing rate depends on multiple factors, with the humoral immune response playing a critical role. The functional state of monocytic lineage cells significantly influences tissue regeneration. Therefore, investigating regulatory adaptations in response to tissue injury holds both scientific and clinical significance.

AIM: To examine reactive changes in the proliferation, differentiation, and recruitment of monocytic lineage cells in the bone marrow during the recovery period following parenchymal liver hemorrhage.

MATERIALS AND METHODS: This *in vivo* experimental study was conducted on outbred rats of both sexes, in which liver injury was modeled as parenchymal hemorrhage. In the experimental group, treatment included a xenogeneic biomaterial derived from reindeer skin collagen as a hemostatic agent. Bone marrow myelograms were analyzed, including monocytochrome assessment. The following morphological cell types were differentiated: monoblasts, promonocytes, mature monocytes, and polymorphonuclear monocytes. Due to the non-normal data distribution, variables were described using the median (Me) and quartiles (Q25; Q75). Intergroup differences were assessed using the Kolmogorov–Smirnov test (Z), with statistical significance set at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using SPSS 13.0 for Windows.

RESULTS: On day 3 after modeling parenchymal liver hemorrhage, reactive changes in the monocytic lineage included an increase in promonocytes from 0.6% to 1.9% ($p < 0.001$) and monocytes from 1.5% to 4.6% ($p = 0.010$), whereas monoblast levels remained unchanged at 0.8% ($p = 0.850$). By day 7, promonocyte and monoblast counts declined to 0.8% ($p = 0.006$) and 0.6% ($p = 0.850$), respectively. By day 14, no statistically significant changes were observed. On day 21, a decrease in monocytes (4.6%; $p = 0.120$), polymorphonuclear monocytes (0.2%; $p = 0.990$), and promonocytes (0.8%; $p = 0.290$) was recorded, whereas monoblast levels remained stable.

CONCLUSION: Reactive changes in the monocytic lineage of the bone marrow following parenchymal liver hemorrhage involve activation of proliferation and differentiation processes by day 3. By day 7, the intensity of monocytic recruitment from the bone marrow into peripheral circulation increases. By week 3, monoblast, promonocyte, and polymorphonuclear monocyte levels return to baseline, whereas monocyte levels remain elevated.

Keywords: parenchymal hemorrhage; bone marrow; monocytic cells.

To cite this article:

Felenko NS, Kubasova ED, Shutsky NA, Kashutin SL, Mizgirev DV, Kubasov RV, Katorina MV, Toropov AV, Dolgikh OV, Shatov DV, Sukhorukova NV, Safronenko AV, Safonov DV, Groshilina GS, Kutuzova EA, Linchenko SN, Sklyarov AV, Ostapenko TV, Akopyants SA, Karakhanyan KS, Groshilin SM. Reactive changes in the monocytic lineage of the bone marrow during the recovery period after parenchymal liver hemorrhage. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(8):618–627. DOI: 10.17816/humeco642350 EDN: KFYRYF

Received: 28.11.2024

Accepted: 10.02.2025

Published online: 05.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco642350>

EDN: KFVRYF

肝实质性出血恢复期骨髓单核细胞系统的反应性变化

Nikolay S. Felenko¹, Elena D. Kubasova¹, Nikita A. Shutsky¹, Sergey L. Kashutin¹, Denis V. Mizgirev¹, Roman V. Kubasov¹, Maria V. Katorina¹, Alexander V. Toropov¹, Olga V. Dolgikh¹, Dmitry V. Shatov², Natalia V. Sukhorukova², Andrey V. Safronenko², Dmitry V. Safonov³, Galina S. Groshilina⁴, Elena A. Kutuzova⁴, Sergey N. Linchenko⁵, Artem V. Sklyarov², Tatiana V. Ostapenko², Svetlana A. Akopyants², Karina S. Karakhanyan², Sergey M. Groshilin²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

³ Municipal Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Taganrog, Russia;

⁴ 1602 Military Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia;

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

摘要

论证。损伤组织的修复是复杂且有序的生物过程。其愈合速度受多种因素影响，但其中体液免疫反应被认为是主要因素。单核细胞系统的功能状态在修复过程中起着关键作用。因此，研究组织损伤后调节成分的变化机制具有重要的科学价值和临床意义。

目的。探讨肝实质性出血恢复期骨髓单核细胞系统的增殖、分化及募集的反应性变化。

材料与方法。本研究为体内实验，对象为无特定品系的雄性和雌性大鼠，采用肝实质性出血模型模拟肝损伤。实验组在治疗过程中额外使用驯鹿皮胶原基异种生物材料作为止血剂。研究中对骨髓细胞进行髓象分析，并测定单核细胞比例，区分以下形态学类型：单核母细胞、原单核细胞、单核细胞、多形核单核细胞。由于数据呈非正态分布，采用中位数（Me）和四分位数（Q25；Q75）进行描述，并使用Kolmogorov-Smirnov检验（Z）评估组间差异，统计学显著性水平设定为 $p < 0.05$ 。数据统计分析使用SPSS 13.0 for Windows 软件完成。

结果。术后第3天，单核细胞系统的反应性变化表现为：原单核细胞比例由0.6%升至1.9%（ $p < 0.001$ ）；单核细胞比例由1.5%升至4.6%（ $p = 0.010$ ）；单核母细胞比例保持不变（0.8%， $p = 0.850$ ）。术后第7天，原单核细胞和单核母细胞比例分别下降至0.8%（ $p = 0.006$ ）和0.6%（ $p = 0.850$ ）。术后第14天，所有观察指标均未见显著统计学变化。术后第21天，单核细胞比例下降至4.6%（ $p = 0.120$ ），多形核单核细胞下降至0.2%（ $p = 0.990$ ），原单核细胞下降至0.8%（ $p = 0.290$ ），单核母细胞比例保持不变。

结论。肝实质性出血后，骨髓单核细胞系统经历了一系列动态变化：术后第3天：单核细胞系统活化，细胞增殖和分化增强。术后第7天，单核细胞募集至外周血液的过程加速。术后第3周，单核母细胞、原单核细胞及多形核单核细胞的比例恢复至对照水平，而单核细胞比例仍维持在较高水平。

关键词：肝实质性出血；骨髓；单核细胞系统。

引用本文：

Felenko NS, Kubasova ED, Shutsky NA, Kashutin SL, Mizgirev DV, Kubasov RV, Katorina MV, Toropov AV, Dolgikh OV, Shatov DV, Sukhorukova NV, Safronenko AV, Safonov DV, Groshilina GS, Kutuzova EA, Linchenko SN, Sklyarov AV, Ostapenko TV, Akopyants SA, Karakhanyan KS, Groshilin SM. 肝实质性出血恢复期骨髓单核细胞系统的反应性变化. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2024;31(8):618–627. DOI: 10.17816/humeco642350 EDN: KFVRYF

收到: 28.11.2024

接受: 10.02.2025

发布日期: 05.03.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Повреждение печени обычно сопровождается диффузным и обильным кровотечением. Тяжесть патологии обусловлена отсутствием клапанов в венах, возможностью сосудов печени спадаться, низкой сократительной способностью органа, фибринолитической активностью истекающей жёлчи, что приводит к последующему нарушению функций печени. От скорости наступления гемостаза, процессов регенерации печени и восстановления её функций после повреждения зависит сохранение жизни пациента и качество его жизни [1–3].

Моноциты/макрофаги принимают участие в развитии регенеративного процесса в зоне повреждения путём синтеза и секреции цитокинов и энзимов, кооперации с другими иммунокомпетентными клетками и воздействия на фибробласты. От регуляции пролиферации, дифференцировки и рекрутирования клеток моноцитарного дифферона из костного мозга зависят процессы репарации [4–6].

Исходя из того, что система мононуклеарных фагоцитов представлена монобластами, промоноцитами, собственно моноцитами и макрофагами [7], ключевым моментом является изучение соотношения этих субпопуляций в динамике регенеративного процесса в костном мозге в ходе восстановительного периода после паренхиматозного кровотечения печени.

Согласно современным представлениям, промоноциты, мигрируя из костного мозга в кровь, имеют способность к пролиферации, а после их дифференцировки в моноциты такая способность теряется, поскольку моноциты становятся высокодифференцированными клетками, обеспечивая неспецифическую защиту организма за счёт своей фагоцитарной активности и секреции монокинов. Из моноцитов крови постоянно созревают макрофаги, которые, покидая кровяное русло, мигрируют в различные ткани организма, где выполняют свои эффекторные и регуляторные функции [7–9].

Несмотря на многофункциональность клеток моноцитарного звена, сведения относительно их пролиферации, дифференцировки и рекрутинга в ходе регенеративного процесса после паренхиматозного кровотечения из печени в литературе отсутствуют.

Цель исследования

Изучение реактивных изменений, заключающихся в пролиферации, дифференцировке и рекрутинге клеток моноцитарного звена костного мозга в восстановительном периоде после паренхиматозного кровотечения печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено экспериментальное исследование *in vivo* на 71 беспородной крысе обоих полов с массой 180–220 г. Исследуемые животные были разделены на две группы: опытная ($n=52$), в которой гемостаз достигался путём

нанесения ксеногенного биоматериала на основе коллагена, полученного из шкуры северного оленя [10], и контрольная ($n=19$). В контрольную (интактную) группу были включены лабораторные крысы, которые содержались на идентичном пищевом и питьевом режиме. Моделирование паренхиматозного кровотечения у животных контрольной группы не проводили.

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утверждённым правовыми актами Российской Федерации, принципам Базельской декларации и рекомендациям этического комитета ФГБОУ ВО СГМУ (Архангельск) Минздрава России, протокол № 04/05–23 от 26.05.2023.

Методика моделирования паренхиматозного кровотечения печени

Лабораторное животное располагали на спине с фиксацией конечностей. В ходе ингаляционной анестезии хлороформом по закрытому контуру лабораторных крыс брили в области живота, которую 3-кратно обрабатывали 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата, и отграничивали операционное поле стерильным одно-разовым бельём.

Далее производили верхнесреднюю срединную лапаротомию путём послыного рассечения мягких тканей передней брюшной стенки от мечевидного отростка до средней 1/3 живота, соблюдая тщательный гемостаз краёв раны.

Под выведенную левую долю печени подкладывали стерильную сухую марлевую салфетку и наносили скальпированную рану размерами 10×10 мм и глубиной до 5 мм (рис. 1).

На возникшее капиллярное паренхиматозное кровотечение из печени сразу производили аппликацию ксеногенного биоматериала на основе коллагена (рис. 2), не допуская обильных кровопотерь [11].

После достижения полного гемостаза послыно ушивали лапаротомную рану узловыми капроновыми швами. Контроль состояния животных в ходе эксперимента проводили ежедневно. Вывод лабораторных крыс из эксперимента осуществляли по 13 особей передозировкой средства для наркоза на 3, 7, 14 и 21-е сутки.

Методика морфологической дифференцировки моноцитов в костном мозге

Забор костного мозга осуществляли из проксимального отдела бедренной кости при выведении животного из эксперимента [12]. Мазки костного мозга после фиксации окрашивали по Романовскому–Гимзе и подсчитывали миелограмму соответственно с учётом моноцитогаммы, дифференцируя их на морфологические варианты: монобласты, промоноциты, собственно моноциты и полиморфно-ядерные моноциты (рис. 3).

Классическая идентификация следующая: промоноциты — клетки с округлым ядром, собственно

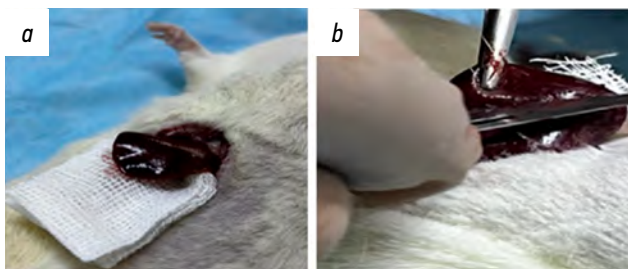


Рис. 1. Выведение левой доли печени (а) и нанесение скальпированной раны (b).

Fig. 1. Removal of the left lobe of the liver (a) and its application of a scalped wound (b).

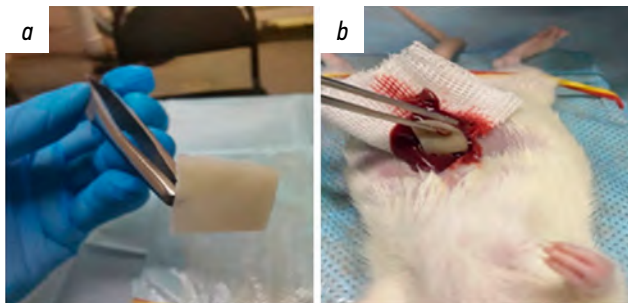


Рис. 2. Ксеногенный биоматериал на основе коллагена, полученного из шкуры северного оленя (а), и аппликация его на скальпированную рану печени (b).

Fig. 2. Collagen-based xenogenic biomaterial from reindeer dermis (a) and its application to a scalped liver wound (b).

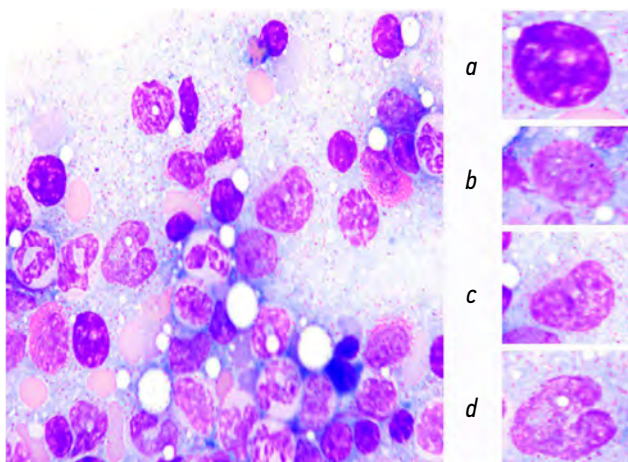


Рис. 3. Миелограмма костного мозга крыс с дифференцировкой моноцитарного звена на монобласты (а), промоноциты (b), собственно моноциты (c), полиморфно-ядерные моноциты (d). Окрашивание по Романовскому–Гимзе; $\times 400$.

Fig. 3. Myelogram of rat bone marrow with differentiation of the monocyte unit into monoblasts (a), promonocytes (b), monocytes proper (c), polymorphonuclear monocytes (d). Romanovsky–Giemse coloring; $\times 400$.

моноциты — с бобовидным ядром, полиморфно-ядерные моноциты — с многолопастным ядром, часто причудливой формы.

В связи с ненормальным распределением данных описание переменных проводили с помощью медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Вероятность различий

показателей между группами оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова (Z). Критический уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью SPSS 13.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с полученными результатами (табл. 1) после паренхиматозного кровотечения печени реактивные изменения в усреднённых данных связаны с увеличением содержания собственно моноцитов с 1,5 до 5,8% ($p < 0,001$). Снижение уровня монобластов костного мозга не было статистически значимым (с 0,8 до 0,6%; $p = 0,270$). Наблюдалось незначительное увеличение промоноцитов (с 0,6 до 1,0%; $p = 0,080$). Значения содержания полиморфно-ядерных моноцитов в опытной и контрольной группах не имели существенных различий (по 0,4%; $p = 0,190$).

С учётом того, что усреднённые данные по содержанию клеток моноцитарного звена не показывают детали реактивных изменений, представляло интерес изучение моноцитограммы красного костного мозга в зависимости от суток после паренхиматозного кровотечения. Так, на 3-и сутки эксперимента регистрировали статистически значимое увеличение содержания промоноцитов (с 0,6 до 1,9%; $p < 0,001$) и собственно моноцитов (с 1,5 до 4,6%; $p = 0,010$). Однако различия в содержании монобластов и полиморфно-ядерных моноцитов между опытной и контрольной группами не выявлены: 0,8% ($p = 0,990$) и 0,4% ($p = 0,720$) соответственно.

На 7-е сутки после моделирования паренхиматозного кровотечения снижение содержания промоноцитов с 1,9 до 0,8% ($p < 0,001$) происходило на фоне незначительного увеличения уровня собственно моноцитов с 4,6 до 6,6% ($p = 0,200$). Изменения в содержании монобластов и полиморфно-ядерных моноцитов были незначительными.

На 14-е сутки эксперимента статистически значимых изменений со стороны изучаемых параметров не регистрировали. Наблюдали лишь небольшое снижение содержания монобластов, собственно моноцитов и полиморфно-ядерных моноцитов. Слабое увеличение уровня демонстрировали только промоноциты (до 1,0%; $p = 0,570$).

На 21-е сутки отмечали продолжение снижения количества собственно моноцитов (до 4,6%; $p = 0,120$) и полиморфно-ядерных моноцитов (до 0,2%; $p = 0,990$). Также незначительно снизился уровень промоноцитов (до 0,8%; $p = 0,290$). Содержание монобластов не изменилось. В сравнении с контрольной группой в восстановительном периоде после паренхиматозного кровотечения к 21-м суткам у животных опытной группы доли монобластов, промоноцитов и полиморфно-ядерных моноцитов были сопоставимы. Доля собственно моноцитов в опытной группе (4,6%) была в 3 раза выше ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (1,5%).

Таблица 1. Содержание моноцитов костного мозга после паренхиматозного кровотечения печени в зависимости от их морфологии, Me, % (Q25; Q75)

Table 1. The content of bone marrow monocytes after liver parenchymal bleeding, depending on their morphology, Me, % (Q25; Q75)

Показатель Indicator	Контрольная группа (к.) The control group (к.) (n=19)	Опытная группа An experienced group					Уровень статистической значимости между сравниваемыми группами The level of statistical significance between the compared groups
		Среднее значение* The average value* (n=52)	3-и сутки 3 rd day (n=13)	7-е сутки 7 th day (n=13)	14-е сутки 14 th day (n=13)	21-е сутки 21 st day (n=13)	
Моно-бласты Monoblasts	0,8 (0,7; 1,2)	0,6 (0,4; 0,8)	0,8 (0,5; 1,3)	0,6 (0,2; 1,0)	0,4 (0,2; 0,5)	0,4 (0,3; 0,8)	к.-сред. знач.: Z=0,99; p=0,270 к.-3-и сут: Z=0,43; p=0,990 3-и сут-7-е сут: Z=0,61; p=0,850 7-е сут-14-е сут: Z=1,02; p=0,240 14-е сут-21-е сут: Z=0,53; p=0,930 к.-21-е сут: Z=0,97; p=0,290
Промоно-циты Promono-cytes	0,6 (0,4; 1,2)	1,0 (0,8; 1,8)	1,9 (1,4; 2,5)	0,8 (0,6; 1,4)	1,0 (0,7; 1,7)	0,8 (0,5; 1,3)	к.-сред. знач.: Z=1,26; p=0,080 к.-3-и сут: Z=2,27; p<0,001 3-и сут-7-е сут: Z=1,71; p=0,006 7-е сут-14-е сут: Z=0,78; p=0,570 14-е сут-21-е сут: Z=0,98; p=0,290 к.-21-е сут: Z=0,65; p=0,790
Собственно моноциты Actually monocytes	1,5 (0,8; 2,7)	5,8 (4,4; 8,0)	4,6 (1,8; 9,0)	6,6 (5,5; 8,5)	5,8 (5,2; 9,4)	4,6 (3,4; 6,9)	к.-сред. знач.: Z=2,94; p<0,001 к.-3-и сут: Z=1,54; p=0,010 3-и сут-7-е сут: Z=1,07; p=0,200 7-е сут-14-е сут: Z=0,58; p=0,870 14-е сут-21-е сут: Z=1,17; p=0,120 к.-21-е сут: Z=2,13; p<0,001
Поли-морфно-ядерные моноциты Poly-morpho-nuclear monocytes	0,4 (0,0; 1,1)	0,4 (0,2; 0,6)	0,4 (0,2; 1,0)	0,5 (0,2; 1,0)	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,1; 0,3)	к.-сред. знач.: Z=1,08; p=0,190 к.-3-и сут: Z=0,69; p=0,720 3-и сут-7-е сут: Z=0,26; p=0,990 7-е сут-14-е сут: Z=0,81; p=0,510 14-е сут-21-е сут: Z=0,35; p=0,990 к.-21-е сут: Z=0,84; p=0,470

* Усреднённые значения опытной группы крыс.

* Average values of the experimental group of rats.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повреждения печени и других паренхиматозных органов с обильными кровотечениями как открытого, так и закрытого типов являются одними из самых распространённых травм, угрожающих жизни пациентов. Исследования в области патогенеза таких случаев преимущественно связаны с определением объёма кровопотери, степени тяжести анемии и гемодинамических свойств [13, 14]. Небольшое внимание уделяют изменениям гемограммы и биохимическим показателям периферической крови [15]. Однако источник гемопоэтических клеток, а именно красный костный мозг, практически не исследуют, по нашему мнению, в связи с его труднодоступностью и сложностью идентификации клеток.

С другой стороны, большинство работ направлены на изучение и разработку тактики ведения пациентов

с поражениями печени различной природы: токсическими, биологическими и вирусными [1, 2]. Макрофаги и клетки моноцитарного звена исследуются в меньшей степени. Сотрудники Института иммунологии и физиологии УрО РАН установили повышение содержания макрофагов в повреждённом участке печени при частичной гепатэктомии и сделали предположение, что система фагоцитирующих мононуклеаров принимает большое значение в регуляции реакций стволовых клеток костно-мозгового происхождения [4, 16].

Способность клеток моноцитарного звена инициировать и поддерживать развитие воспалительной реакции, высвобождая провоспалительные цитокины TNF-α, IL-6, IL-1β, активировать эндотелиальные или звёздчатые клетки печени, влиять на фиброзирование паренхимы подтверждает их роль в участии воспалительного

и регенераторного процессов при патологиях печени [17–19]. Несомненно, сведения относительно пролиферации, дифференцировки и рекрутинга моноцитарного дифферона в костном мозге в динамике регенеративного процесса при паренхиматозном повреждении печени представляют не только теоретический, но и практический интерес, связанный с ускорением регенеративных процессов, происходящих в печени, восстановлением её функций, что напрямую связано с качеством жизни пациента.

В настоящем исследовании установлено, что на 3-и сутки после паренхиматозного кровотечения печени регистрируется увеличение числа промоноцитов и собственно моноцитов костного мозга при неизменных уровнях полиморфно-ядерных моноцитов и монобластов. Увеличение доли промоноцитов при неизменном содержании монобластов позволяет предполагать, что на 3-и сутки после паренхиматозного кровотечения происходит активация пролиферации промоноцитов наряду с монобластами, что подтверждает способность промоноцитов к пролиферации [18]. В то же время статистически значимое увеличение числа собственно моноцитов может свидетельствовать об активизации процессов дифференцировки из промоноцитов в более зрелые формы.

К 7-м суткам эксперимента регистрируемое снижение числа промоноцитов на фоне незначительного увеличения содержания собственно моноцитов может указывать на увеличение рекрутинга, в частности промоноцитов, из костного мозга в периферическую кровь, а затем в повреждённый участок. Обращает на себя внимание тот факт, что на 7-е сутки после паренхиматозного кровотечения происходит снижение содержания монобластов, которое на 3-и сутки эксперимента отсутствовало. Другими словами, на 7-е сутки пролиферативная активность из монобластов в промоноциты происходит более интенсивно, чем формирование монобластов.

На 14-е и 21-е сутки после паренхиматозного кровотечения значимых изменений, которые были на 3-и сутки, не наблюдали. Продолжалось постепенное снижение количества промоноцитов, собственно моноцитов и полиморфно-ядерных моноцитов без изменения содержания монобластов, что может свидетельствовать о превалировании процессов рекрутинга промоноцитов, собственно моноцитов и полиморфно-ядерных моноцитов в этот период.

В сравнении с контрольной группой в восстановительном периоде после паренхиматозного кровотечения к 21-м суткам уровни монобластов, промоноцитов и полиморфно-ядерных моноцитов были сопоставимы. Различие заключалось в повышенном содержании собственно моноцитов у крыс, что может указывать на увеличение в костном мозге пула моноцитов, способных выполнять все присущие для них функции. Данное наблюдение согласуется с современными представлениями о механизме репаративной регенерации печени после паренхиматозного кровотечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реактивные изменения клеток моноцитарного звена костного мозга после паренхиматозного кровотечения печени заключаются в активации процессов пролиферации и дифференцировки на 3-и сутки. На 7-е сутки увеличивается интенсивность рекрутинга моноцитов из костного мозга в периферическую кровь. Через 3 нед после паренхиматозного кровотечения уровни монобластов, промоноцитов и полиморфно-ядерных моноцитов возвращаются к контрольным значениям, тогда как содержание собственно моноцитов сохраняется на высоком уровне.

Таким образом, выявленные механизмы пролиферации, дифференцировки и рекрутинга клеток моноцитарного дифферона после паренхиматозного кровотечения печени могут представлять основу для разработки корректирующих мероприятий, направленных на ускорение регенерации печени при её паренхиматозных повреждениях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.С. Феленко, Е.Д. Кубасова, Н.А. Шутский, С.Л. Кашутин — разработка идеи исследования, анализ данных, утверждение текста статьи; Д.В. Мизгирев, Р.В. Кубасов — подготовка и написание текста статьи, М.В. Каторина, А.В. Торопов, О.В. Долгих — сбор материалов для исследования, Д.В. Шатов, Н.В. Сухорукова, А.В. Сафроненко, Д.В. Сафонов, Г.С. Грошили-на, Е.А. Кутузова, С.Н. Линченко, А.В. Складаров, Т.В. Остапенко, С.А. Акопьянц, К.С. Караханян, С.М. Грошили-н — научный анализ, интерпретация результатов, написание статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Этическая экспертиза. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утверждённым правовыми актами Российской Федерации, принципам Базельской декларации и рекомендациям этического комитета ФГБОУ ВО СГМУ (Архангельск) Минздрава России, протокол № 04/05-23 от 26.05.2023.

Источник финансирования. Научное исследование проведено в рамках государственного задания № 124022800143-5.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. N.S. Felenko, E.D. Kubasova, N.A. Shutsky, S.L. Kashutin — development of the research idea, data analysis, approval of the text of the article; D.V. Mizgirev, R.V. Kubasov — preparation and writing of the text of the article, M.V. Katorina, A.V. Toropov, O.V. Dolgikh — collection of materials for research, D.V. Shatov, N.V. Sukhorukova, A.V. Safronenko, D.V. Safonov, G.S. Groshilina, E.A. Kutuzova, S.N. Linchenko, A.V. Sklyarov, T.V. Ostapenko, S.A. Akopyants, K.S. Karakhanyan, S.M. — scientific analysis, interpretation of results, writing an article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria

(all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Ethics approval. All procedures performed in animal studies complied with ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration and the recommendations of the Ethics Committee of the Federal State

Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education (Arkhangelsk) Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No. 04/05-23 dated 05/26/2023.

Funding source. The scientific research was conducted within the framework of the state assignment No. 124022800143-5.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lipatov VA, Severinov DA, Sahakian AR. Local applicational blood reestablishing instruments in surgery of the XXI century (literary review). *Innova*. 2019;(1):16–22. doi: 10.21626/innova/2019.1/03 EDN: NWYDBU
2. Zyкова NV, Onishchenko SV. The management strategy and technical features in treatment of patients with closed liver injuries. *Vestnik SURGU. Medicina*. 2023;16(4):20–27. doi: 10.35266/2949-3447-2023-4-3 EDN: OOUIFJ
3. Ragimov GS. Surgical hemostasis by liver and spleen traumas. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;(12):53–57. EDN: NQZMCB
4. Yushkov BG, Danilova IG, Kazakova IA. The role of stem cells in the regeneration of the liver and kidneys. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2013;(1):46–47. EDN: PZACJX
5. Ivolgin DA, Kudlay DA. Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature). *The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(1):64–84. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-64-84 EDN: FZOQTN
6. Theret M, Mounier R, Rossi F. The origins and non-canonical functions of macrophages in development and regeneration. *Development*. 2019;146(9):dev156000. doi: 10.1242/dev.156000
7. Elder SS, Emmerson E. Senescent cells and macrophages: key players for regeneration? *Open Biology*. 2020;10(12):200309. doi: 10.1098/rsob.200309
8. Mussbacher M, Derler M, Basilio J, Schmid JA. NF-κB in monocytes and macrophages—an inflammatory master regulator in multitasked immune cells. *Front Immunol*. 2023;14:1134661. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134661
9. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood*. 2010;116(5):829–840. doi: 10.1182/blood-2009-12-257832
10. Patent RUS № 2825463 / 26.08.2024. Byul. № 24. Kashutin SL, Kholopov NS, Gorbatoва LN, et al. Method of producing xenogenic biomaterial from reindeer dermis collagen in form of film. Available from: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_69724149_26422860.PDF (In Russ.) EDN: IRZBHA
11. Maystrenko AN, Bezhin AI, Lipatov VA, Chizhikov GM. Determination of blood loss volume in modeling injuries of parenchymatous organs with application of new hemostatic agents in an experiment. *Innova*. 2018;(2):12–14. doi: 10.21626/innova/2018.2/03 EDN: YWVBR
12. Savintsev AM, Malko AV, Smolyaninov AB. Cellular technologies in the surgical treatment of fractures of the proximal femur. *Health is the basis of human potential: problems and solutions*. 2012;7(2):834. (In Russ.) EDN: SHNELL
13. Lipatov VA, Lazarenko SV, Severinov DA, et al. Comparative analysis of efficacy of the new local hemostatic agents. *Medicine of Extreme Situations*. 2023;25(4):131–136. doi: 10.47183/mes.2023.063 EDN: MQYKUS
14. Masalimov AR, Bautin AE, Gordeev ML, et al. Effect of topical application of tranexamic acid on blood loss in the early postoperative period in patients undergoing cardiac surgery. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2015;10(3):36–39. EDN: WICENP
15. Semichev EV, Bushlanov PS, Gereng EA, Koshhevec ES. Features of the liver after hemostasis by suturing in early period (experimental work). *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014;130(7):32–36. EDN: TQPYSR
16. Zimmermann HW, Trautwein C, Tacke F. Functional role of monocytes and macrophages for the inflammatory response in acute liver injury. *Front Physiol*. 2012;3:56. doi: 10.3389/fphys.2012.00056
17. Yang J, Zhang L, Yu C, et al. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker Research*. 2014;2(1):1. doi: 10.1186/2050-7771-2-1
18. Sokolova KV, Danilova IG. Liver macrophages as the key regulators of tissue homeostasis in organ. *Ural Medical Journal*. 2023;22(6):85–93. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-6-85-93 EDN: VUDBEG
19. Leplina OYu, Tikhonova MA, Meledina IV, et al. Topical issues of clinical symptoms and diagnostics of septic shock. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):475–485. doi: 10.15789/2220-7619-CMS-1810 EDN: EPFQUA

ОБ АВТОРАХ

* **Кашутин Сергей Леонидович**, д-р мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 163061, Архангельск, Троицкий пр-кт, д. 51;
ORCID: 0000-0002-2687-3059;
eLibrary SPIN: 7623-7216;
e-mail: sergeycash@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Sergey L. Kashutin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
address: 51 Troitsky ave, Arkhangelsk, Russia, 163061;
ORCID: 0000-0002-2687-3059;
eLibrary SPIN: 7623-7216;
e-mail: sergeycash@yandex.ru

Феленко Николай Сергеевич, ассистент кафедры;
ORCID: 0000-0002-3591-8247;
eLibrary SPIN: 2164-8710;
e-mail: nikolaifelenko@yandex.ru

Кубасова Елена Дмитриевна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-9683-7814;
eLibrary SPIN: 7684-8140;
e-mail: lapkino2001@mail.ru

Шутский Никита Алексеевич, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-0979-1569;
eLibrary SPIN: 1430-4970;
e-mail: nikitashutskij@rambler.ru

Мизгирёв Денис Владимирович, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-6804-3790;
eLibrary SPIN: 6202-6807;
e-mail: denimsur@rambler.ru

Кубасов Роман Викторович, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-1698-6479;
eLibrary SPIN: 8780-4464;
e-mail: romanas2001@mail.ru

Каторина Мария Владиславовна;
ORCID: 0009-0008-4201-0035;
e-mail: katorina.mariia@mail.ru

Торопов Александр Валерьевич;
ORCID: 0009-0007-3256-6112;
e-mail: sasatoropov7@gmail.com

Долгих Ольга Васильевна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-2855-3160;
eLibrary SPIN: 5728-4694;
e-mail: olvado@mail.ru

Шатов Дмитрий Викторович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-5833-0403;
eLibrary SPIN: 1610-6721;
e-mail: shatovdv@mail.ru

Сухорукова Наталия Владимировна, канд. мед. наук,
доцент;
ORCID: 0000-0002-3964-2137;
eLibrary SPIN: 4028-5848;
e-mail: natasuh77@mail.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-4625-6186;
eLibrary SPIN: 3448-9574;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Сафонов Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-9472-5114;
e-mail: dimas-99@mail.ru

Грошилина Галина Сергеевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1558-5307;
e-mail: ggroshilina@rambler.ru

Кутузова Елена Александровна;
ORCID: 0009-0001-4869-377X;
e-mail: lena_doc@mail.ru

Nikolay S. Felenko, Assistant Lecturer;
ORCID: 0000-0002-3591-8247;
eLibrary SPIN: 2164-8710;
e-mail: nikolaifelenko@yandex.ru

Elena D. Kubasova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor;
ORCID: 0000-0001-9683-7814;
eLibrary SPIN: 7684-8140;
e-mail: lapkino2001@mail.ru

Nikita A. Shutsky, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0003-0979-1569;
eLibrary SPIN: 1430-4970;
e-mail: nikitashutskij@rambler.ru

Denis V. Mizgirev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-6804-3790;
eLibrary SPIN: 6202-6807;
e-mail: denimsur@rambler.ru

Roman V. Kubasov, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-1698-6479;
eLibrary SPIN: 8780-4464;
e-mail: romanas2001@mail.ru

Maria V. Katorina;
ORCID: 0009-0008-4201-0035;
e-mail: katorina.mariia@mail.ru

Alexander V. Toropov;
ORCID: 0009-0007-3256-6112;
e-mail: sasatoropov7@gmail.com

Olga V. Dolgikh, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-2855-3160;
eLibrary SPIN: 5728-4694;
e-mail: olvado@mail.ru

Dmitry V. Shatov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-5833-0403;
eLibrary SPIN: 1610-6721;
e-mail: shatovdv@mail.ru

Natalia V. Sukhorukova, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-3964-2137;
eLibrary SPIN: 4028-5848;
e-mail: natasuh77@mail.ru

Andrey V. Safronenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-4625-6186;
eLibrary SPIN: 3448-9574;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Dmitry V. Safonov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-9472-5114;
e-mail: dimas-99@mail.ru

Galina S. Groshilina, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-1558-5307;
e-mail: ggroshilina@rambler.ru

Elena A. Kutuzova;
ORCID: 0009-0001-4869-377X;
e-mail: lena_doc@mail.ru

Линченко Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8345-0645;
eLibrary SPIN: 1681-3350;
e-mail: s_linchenko@mail.ru

Скляр Артем Вадимович;
ORCID: 0009-0008-7327-2417;
e-mail: dokru1@rambler.ru

Остапенко Татьяна Вячеславовна;
ORCID: 0009-0007-0511-3660;
e-mail: tanja.ostapenko@yandex.ru

Акопянец Светлана Алексеевна;
ORCID: 0009-0002-6233-9467;
e-mail: svtlnstroeva22536@gmail.com

Караханян Карина Суменовна, канд. биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0519-0248;
eLibrary SPIN: 9171-6762;
e-mail: kara_008@mail.ru

Грошили Сергей Михайлович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-2782-7094;
eLibrary SPIN: 3980-0099;
e-mail: 9185546646@rambler.ru

Sergey N. Linchenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8345-0645;
eLibrary SPIN: 1681-3350;
e-mail: s_linchenko@mail.ru

Artem V. Sklyarov;
ORCID: 0009-0008-7327-2417;
e-mail: dokru1@rambler.ru

Tatiana V. Ostapenko;
ORCID: 0009-0007-0511-3660;
e-mail: tanja.ostapenko@yandex.ru

Svetlana A. Akopyants;
ORCID: 0009-0002-6233-9467;
e-mail: svtlnstroeva22536@gmail.com

Karina S. Karakhanyan, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-0519-0248;
eLibrary SPIN: 9171-6762;
e-mail: kara_008@mail.ru

Sergey M. Groshilin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-2782-7094;
eLibrary SPIN: 3980-0099;
e-mail: 9185546646@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author