

УДК: 616-005.755+618.3-06+616-08-039.71

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ИЗУЧЕНИЕМ МИКРО-
АРХИТЕКТониКИ ЭРИТРОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ
РАССТРОЙСТВАМИ НА ФОНЕ АНЕМИИ**

Павлова Татьяна Васильевна - Заведующая кафедрой гистологии цитологии и эмбриологии Санк-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П.Павлова, Д.М.Н., профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-2875>

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна - Заведующая кафедрой акушерство и гинекологии Бухарский государственный медицинский института по имени Абу али Ибн Сино Д.М.Н., профессор ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2398-3711>

Бахрамова Шахноза Усмоновна - ассистент кафедры акушерство и гинекологии Бухарский государственный медицинский института по имени Абу али Ибн Сино, PhD ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2996-2897>

Цель исследования: оптимизировать методы диагностики риска развития акушерских кровотечение и тромботических осложнений с изучением микроархитектоники эритроцитов у женщин с гестационными расстройствами на фоне анемии (атомно - силовая микроскопия).

Материалы и методы. Работа выполнена в городском родильном доме города Бухары, проверены 25 беременных: 15 женщины с гестационной гипертензии и 10 – пациенток без ее наличия. В результате обследовании при беременности, формирующейся при гестационной гипертензии, основная часть эритроцитов, как и в контрольной группе ($89,60 \pm 5,60\%$), была представлена нормоцитами ($65,40 \pm 3,50\%$). При этом просматривалось и развитие пойкилоцитоза. Нами было показано, что при беременности с имеющейся гестационной гипертензии в эритроцитах происходило достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя пространства ширины клетки на ее высоту в центре (Area), которое составляло $64,84 \pm 2,50 \mu\text{m}^2$ ($46,08 \pm 2,60 \mu\text{m}^2$). Еще в большей степени менялись величины объема клеток ($10153,19 \pm 250,00 \mu\text{m}^3$ – $8443,50 \pm 223,50 \mu\text{m}^3$).

Заключение. Таким образом, можно констатировать, что показанная нами деформируемость эритроцитов является решающим фактором в изменении состояния крови. При этом, уменьшение эластичности эритроцита, то есть увеличение их жесткости, приводит к увеличению ее вязкости.

Ключевые слова: микроархитектоника эритроцитов, гипертензивные расстройства при беременности.

Tadqiqot maqsadi: anemiya fonida (atom kuch mikroskopiyasi) homiladorlik buzilishi bo'lgan ayollarda eritrotsitlar mikroarxitekturasini o'rganish bilan akusherlik qon ketishi va trombotik asoratlarni rivojlanish xavfini tashxislash usullarini optimallashtirish.

Materiallar va usullar. Buxoro shahar tug'ruqxonasida jami 25 nafar homilador ayol tibbiy ko'rikdan o'tkazildi: 15 nafar homiladorlik gipertoniyasi bilan va 10 nafar nisbatan sog'lom homiladorlar jrtib olindi. Homiladorlik davridagi tekshiruv natijasida homiladorlik

gipertenziviyasi bilan shakllangan, qizil qon tanachalarining asosiy qismi nazorat guruhidagi kabi ($89.60 \pm 5.60\%$), normositlar ($65.40 \pm 3.50\%$) bilan ifodalangan. Shu bilan birga, poykilotsitozning rivojlanishi ham kuzatildi. Tekshiruv natijasida, homiladorlik davrida eritrotsitlarda mavjud bo'lgan homiladorlik gipertenziviyasi bo'lgan davrda hujayra kengligining bo'sh joy indeksining markazdagi (Area) balandligi bo'yicha sezilarli darajada ($p < 0.05$) o'sishi kuzatildi, $64.84 \pm 2.50 \mu\text{m}^2$ ni tashkil etdi. ($46.08 \pm 2.60 \mu\text{m}^2$). Hujayra hajmining qiymatlari yanada o'zgardi ($10153.19 \pm 250.00 \mu\text{m}^3$ _ $8443.50 \pm 223.50 \mu\text{m}^3$).

Xulosa. Shunday qilib, biz tomonidan ko'rsatilgan eritrotsitlarning deformatsiyasi qon holatini o'zgartirishda hal qiluvchi omil ekanligini aytish mumkin. Shu bilan birga, eritrotsitlar elastikligining pasayishi, ya'ni ularning qattiqligining oshishi uning yopishqoqligining oshishiga olib keladi.

Kalit so'zlar: eritrotsitlar mikroarxitekturasi, homiladorlik davridagi gipertenziv kasalliklar

The aim of the study: to optimize methods for diagnosing the risk of developing obstetric bleeding and thrombotic complications with the study of the microarchitecture of erythrocytes in women with gestational disorders against the background of anemia (atomic force microscopy).

Materials and methods. The work was carried out in the city maternity hospital of the city of Bukhara, 25 pregnant women were tested: 15 women with gestational hypertension and 10 patients without it. As a result of examination during pregnancy, which develops with gestational hypertension, the main part of red blood cells, as in the control group ($89.60 \pm 5.60\%$), was represented by normocytes ($65.40 \pm 3.50\%$). At the same time, the development of poikilocytosis was also observed. We have shown that during pregnancy with existing gestational hypertension in erythrocytes there was a significant ($p < 0.05$) increase in the space index of the width of the cell by its height in the center (Area), which amounted to $64.84 \pm 2.50 \mu\text{m}^2$ ($46.08 \pm 2.60 \mu\text{m}^2$). The cell volume values changed even more ($10153.19 \pm 250.00 \mu\text{m}^3$ _ $8443.50 \pm 223.50 \mu\text{m}^3$).

Conclusion. Thus, it can be stated that the deformability of erythrocytes shown by us is a decisive factor in changing the state of the blood. At the same time, a decrease in the elasticity of the erythrocyte, that is, an increase in their rigidity, leads to an increase in its viscosity.

Key words: microarchitecture of erythrocytes, hypertensive disorders during pregnancy

Актуальность. Охрана здоровья матери и ребенка является приоритетным направлением государственной социальной политики всего мира. Сохранение и укрепление здоровья подрастающего поколения – одна из приоритетных направлений среди государственных социальных задач. Гипертензивные расстройства в частности тромбоэмболия легочной артерии и HELLP синдром продолжает оставаться актуальной проблемой современного акушерства, являясь одной из главных причин материнской и перинатальной смертности и отдаленных неблагоприятных последствий [1, 2, 7]. Риск перинатальной смертности при данном заболевании увеличивается в 5 раз. Считается, что преэклампсия является причиной 75 000 материнских смертей во всем мире ежегодно [3, 6]. Проблема профилактики и лечения гипертензивных расстройств является чрезвычайно важной в виду исключительного влияния данного патологического процесса на неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы беременности и отдаленные неблагоприятные последствия [10, 13].

В патогенезе многих заболеваний, в том числе, развивающихся при беременности, важное место занимает изменение состояния эритроцитов, в частности, их формы и взаимоотношений между клетками [4, 9, 11, 12]. Эти метаморфозы могут привести к нарушению микроциркуляции и реологических особенностей крови. Инновационные методы исследования позволяют внести ясность в ряд вопросов, связанных и изменениями клеток крови, в числе прочих, эритроцитов. Сканирующая, в том числе, атомносиловая микроскопия (АСМ), является эффективным инновационным методом оценки формы и составных компонентов данных структур [5, 7, 8]. Это приносит новые возможности в выполнении мониторинга структурно-функционального статуса клеток красной части крови для выявления тяжести заболевания и согласования протоколов лечения [14]. Одним из таких аспектов, являются гипертензивные расстройства, в том числе и во время беременности, широко распространенные по всему миру, в том числе, и в Республике Узбекистан.

В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение микроархитектоники эритроцитов беременных с гестационным гипертензией (ГГ) при применении инновационных методов исследования (атомносиловая микроскопия).

Материалы и методы исследования. Выполнена диагностика 25 беременных: 15 женщины с ГГ превышающей два года и 10 – с пациенток без ее наличия в городском гонимом доме города Бухары. Взятие крови выполнено утром, до приема еды. Было реализовано выделение эритроцитов. С целью их анализа и фиксирования, применен АСМ Российского производства «Ntegra-Auga» корпорации объединений, работа которой направлена на создание и выпуск научной аппаратуры, в том числе, для АСМ (НТ-МДТ). Использованы Si и SiN-кантилеверы варианта «NSG 01». Мы воспользовались программным продуктом «ImageAnalysis».

Результаты исследования и их обсуждение. При беременности, формирующейся при ГГ, основная часть эритроцитов, как и в контрольной группе ($89,60 \pm 5,60\%$), была представлена нормоцитами ($65,40 \pm 3,50\%$) (рис.1,2,3,4). При этом просматривалось и развитие пойкилоцитоза (рис.3).

Однако, имеющийся при этом путь трансформации клеток имел следующие векторы. Один из них был направлен в сторону гиперкоагуляции, со стазом и слипанием частиц (рис.3,4), впредь до тромбоза. Фундаментом этого служило

изменение конфигурации изучаемых структур, часть из которых получила вариант эллипса. Причем часто, они были со значительно растянутой конфигурацией, когда периметр превышал диаметр более чем в два раза.

В фундаменте данных преобразований находилось изменение стенок сосудов и стыков между ними, а также спазм, свойственные для данной патологии. Помимо этого, происходило отклонение от стандартной структуры плазмолеммы с выявленной неполноценностью пор на ее территории. На поверхности изучаемых клеток были зафиксированы выступы, масштабом $0,28 \pm 0,08 \mu\text{m}$.

Выявлено также в части клеток прогрессировании числа цитоплазматических отростков неравнозначной формы и конфигурации, участвующих в образовании связей между эритроцитами. Однако, нами показано также их отсутствие в других локусах.

В основе второго вектора была часто встречающаяся тенденция к гемолизу эритроцитов. Это проявлялось в наличии различной высоты структур. В частности, это происходило в результате частичного гемолиза ряда клеток. Однако, встречались и структуры с практически с полным гемолизом, а также были выявлены скопления гемоглобина. И наконец, наблюдалось появление шаровидных клеток, образованных за счет их отека (таб.1).

Таблица №1

Состояние эритроцитов в венозном русле у женщин при беременности с наличием ГГ

Исследуемые группы	Area, μm^2	Volume, μm^3	Max Z, μm	Perimeter, μm	Diameter, μm
Контроль	$6,08 \pm 2,60$	$8243,50 \pm 223,50$	$42,0 \pm 6,20$	$7,65 \pm 2,32$	$1,65 \pm 1,30$
Беременность при ГГ	$64,84 \pm 2,50^*$	$10153,19 \pm 250,00^*$	$51,13 \pm 0,90^*$	$4,6 \pm 1,80$	$1,13 \pm 0,90^*$

Примечание.* $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе: Area – площадь сечения частицы, Volume – ее объем, Max Z – вариант локального максимума, Perimeter – периметр торца, Diameter – эффективный диаметр окружности, пространство которого одинаково с показателями сечения.

Нами было показано (табл.1, рис.2,4), что при беременности с имеющейся ГГ в эритроцитах происходило достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя пространства ширины клетки на ее высоту в центре (Area), которое составляло $64,84 \pm 2,50 \mu\text{m}^2$ ($46,08 \pm 2,60 \mu\text{m}^2$). Еще в большей степени менялись величины объема клеток ($10153,19 \pm 250,00 \mu\text{m}^3$ – $8443,50 \pm 223,50 \mu\text{m}^3$).

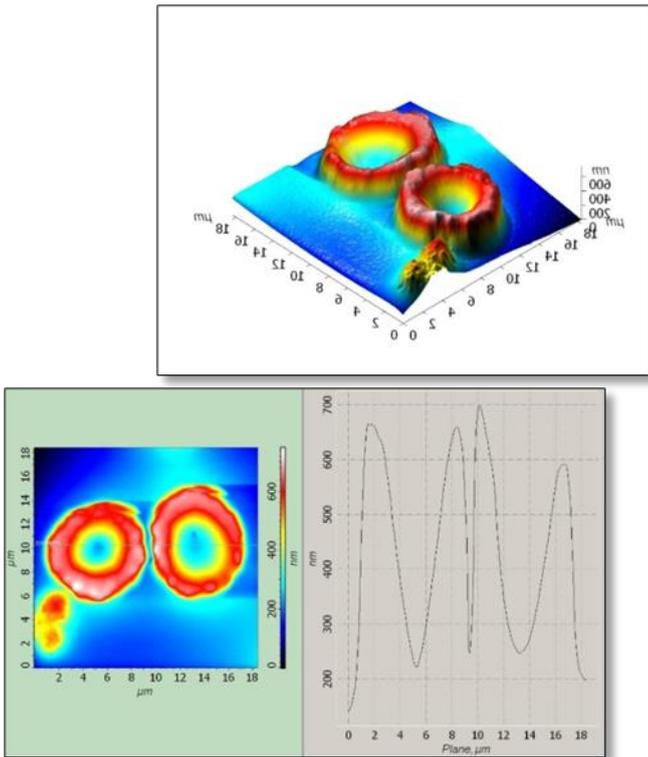


Рисунок 1. Эритроциты беременных женщин в контрольной группе
 Форма правильного диска. Умеренная глубина полости клетки. АСМ. Рис. А трехмерное изображение. Рис. Б - двухмерное. Рис. В - графическое изображение рис. Б Форма правильного диска. Умеренная глубина полости клетки

Варианты местного максимума (Max Z), а также периметр (Perimeter) носили при патологии противоположную тенденцию, хотя и не имели достоверных отличий. А показатель эффективного диаметра (Diameter), наоборот, достоверно ($p < 0,05$) прогрессировал от $7,65 \pm 1,30 \mu\text{m}$ к $11,13 \pm 0,90 \mu\text{m}$. Нами также был выполнен анализ индекса величины вогнутости дискоцитов. Было показано, что он находится в границах $0,15 \pm 0,05 \mu\text{m}$ ($0,25 \pm 0,06 \mu\text{m}$ – без наличия патологии). При рассмотрении паритета диаметра эритроцита к показателям впадины искомый коэффициент был 18 ± 2 (21 ± 2).

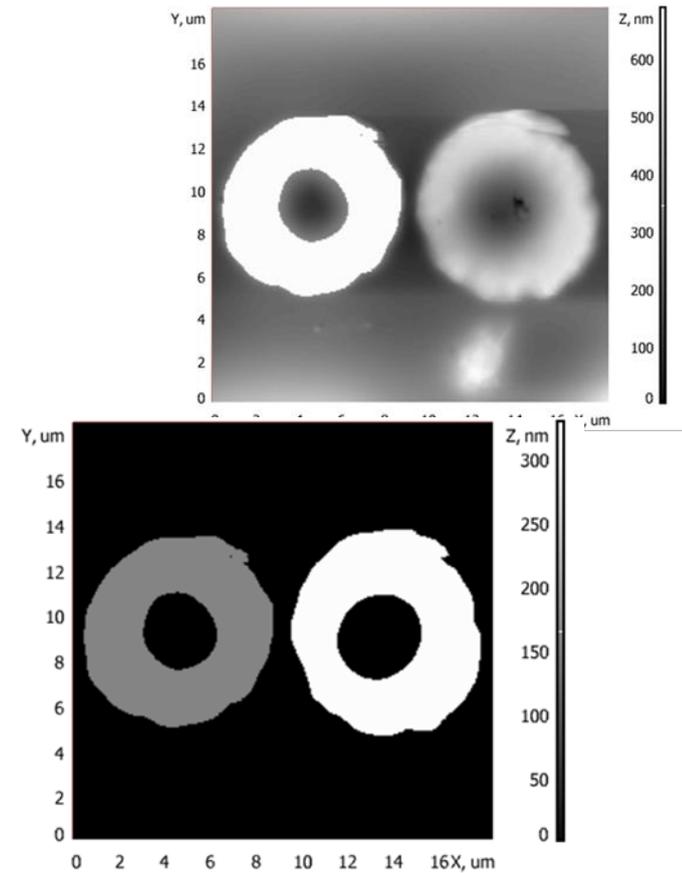


Рисунок 2. Эритроциты беременных женщин контрольной группы
 Гистограмма распределения диаметра по количеству объектов. Форма клеток в виде правильного диска. Умеренная глубина полости клетки АСМ. Рис.А.Б - контуры ячеек,рис. В - цифровые индикаторы, рис. Г - графическое изображение.

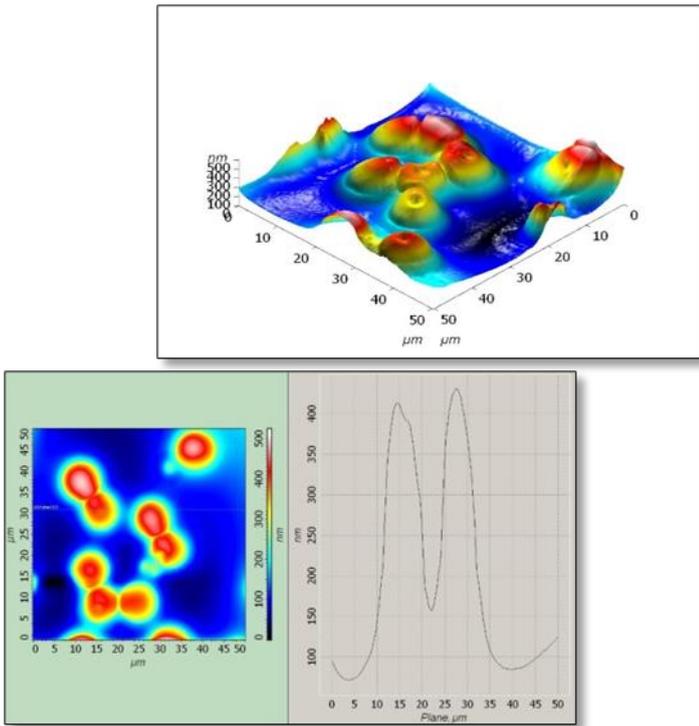


Рисунок 3. Эритроциты беременных с гестационным гипертензией Форма клеток изменена. В отдельных структурах – начало гемолиза. Нарушение глубины полости клеток. Сладж эритроцитов. Отек АСМ. Рис. А трехмерное изображение. Рис. Б - двухмерное. Рис. В - графическое изображение рис. Б

	Area	Volume	MaxZ	Perimeter	Diameter
Unit	um*um	um*um*nm	nm	um	um
Average	97.592	17153.199	426.376	44.656	11.132
SD	10.040	1887.861	38.135	2.106	0.576
12	94.848	17702.783	451.338	45.098	10.985
13					
14	94.309	16332.702	458.826	45.098	10.958
15					
16					

	Area	Volume	MaxZ	Perimeter	Diameter
Unit	um*um	um*um*nm	nm	um	um
Average	46.923	8029.457	652.400	48.862	7.729
SD	0.906	414.052	9.700	1.225	0.0746
1	46.017	8443.509	662.100	47.637	7.654
2	47.830	7615.405	642.699	50.087	7.803

Рисунок 4. Эритроциты беременных с гестационным гипертензией. Гистограмма распределения диаметра по количеству объектов. Форма клеток изменена. Нарушение глубины полости клеток. Сладж эритроцитов. АСМ. Рис. А. Б - контуры ячеек, В - цифровые индикаторы, Г - графическое изображение.

Таким образом, можно констатировать, что показанная нами деформируемость эритроцитов является решающим фактором в изменении состояния крови. При этом, уменьшение эластичности эритроцита, то есть увеличение их жесткости, приводит к увеличению ее вязкости. Указанные свойства тесно связаны с поверхностной архитектурой эритроцитов. При этом, изменение их морфологических констант и нарушение архитектуры четко коррелируется с клиническими проявлениями гипертонической болезни.

Измененные эритроциты могут принимать активное участие в формировании ДВС-синдрома. Наличие деформируемости эритроцитов влияет на развитие гипоксии. Нарушение архитектуры клеток приводит к токсическим процессам к гемолизу эритроцитов, что ведет к снижению количества эритроцитов и гемоглобина. Это способствует развитию анемии не только у матери, но и у плода, что необходимо учитывать в протоколах ведения больных с данной патологией.

Список литературы

1. Arslanova, D.R. Effect of femtosecond laser radiation on red blood cells IN VITRO // Laser medicine. - 2011. - Т. 15. - No. 2. - P. 215-215.
2. Gushchina, Yu.Yu. Study of differences in morphological parameters of human blood cells using scanning probe microscopy / Yu.Yu. Gushchina, S.N. Pleskova, M.B. Zvonkova // Surface. X-ray, synchrotron and neutron studies. - 2005. - No. 1. - P. 48-53.
3. Drozd, E.S. Atomic force microscopy of structural and mechanical properties of erythrocyte membranes / E.S. Drozd, S.A. Chizhik, E.E. Konstantinova // Russian Journal of Biomechanics. - 2009. - Т. 13. - No. 4 (46). - pp. 22-30.
4. Ikhtiyarova G.A., Yarmatova Sh.Z., Khafizova D.B., Bakhranova Sh.U. Adverse outcomes of assisted reproductive technologies in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies // Frontiers in Bioscience-Landmark. - Singapore 2022. - R. 1093-9946. Scopus.
5. Pavlova T.V., Kaplin A.N., Goncharov I.Yu., Zemlyanskaya L.O. // Uteroplacental blood flow in maternal diabetes mellitus. Pathology archive. 2021. Т. 83, No. 1. P. 25-30.
6. Pavlova T.V., Pilkevich N.B., Pavlova L.A., Kaplin A.N. New aspects in the study of clinical and morphological features of uterine blood flow in type 1 diabetes mellitus in the mother // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. 2020. Vol.7. No. 2. P. 105-109.
7. Abdrakhmanova A.I., Yu.V. Oslopova, R.N. Khasanova, N.A. cibulkin A1. arterial hypertension in pregnant women Textbook Kazan - 2017
8. Agababyan L.R., Negmadzhanov B.B., Makhmudova S.E. Prediction and features of the course of severe preeclampsia during the COVID 19 pandemic // Problems of biology and medicine. - 2021. - No. 1.1 (126). - pp. 17-20.
9. Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V. and others. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Pre-eclampsia. Eclampsia: Clinical guidelines (Treatment protocol). - M., 2016. - 19 p.
10. Atabaeva, Kh.L. Basic principles of preparation for pregnancy and its management in pregnant women with preeclampsia against the background of identified thrombophilia // Obstetrics, gynecology and reproduction. - 2016. - Т.10, No. 4. - P. 30-38.

11. Baibekov, I.M. Erythrocytes in normal conditions, pathologies and under laser influences / I.M. Baibekov, R.Sh. Mavlyan-Khojaev, A.G. Erstekis, S.V. Moskvina. - Tver: Triad, 2008. - 255 p
12. Bakhramova Sh.U. Identification of a group of risk in the structure of antiphospholipid syndrome: to prevent obstetric complications // Tibbiyotda Yangi kun. - Bukhara, 2021. - Vol. 3(35/1). -P.47-49
13. Bakhramova Sh.U., Ikhtiyarova G.A. Therapeutic and preventive measures for complications of antiphospholipid syndrome combined with gestational hypertension. // Tibbiyotda yangi kun. 2022. -P.100-104.
14. Bukhonkina Yu.M., Stryuk R.I., Chizhova G.V. Functional state of erythrocyte membranes in pregnant women with hypertension, possibilities of correction // Far Eastern Medical Journal. 2010. No. 2.
15. Pavlova T.V., Pilkevich N.B., Pavlova L.A., Kaplin A.N. New aspects in the study of clinical and morphological features of uterine blood flow in type 1 diabetes mellitus in the mother // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. 2020. Vol.7. № 2. P. 105-109.