

## ВЛИЯНИЕ СОВМЕШНОГО ДЕЙСТВИЯ АТЕРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ (ОЖИРЕНИЯ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ) НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ И ТРОМОБЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

*Н. Н. Чучкова, М. В. Сметанина, Н. В. Кормилина, К. А. Пазиненко, О. А. Пазиненко*

*Кафедра биологии*

*ФГБОУ ВО Ижевская ГМА Минздрава России, Ижевск, Россия*

**Аннотация.** При формировании экспериментального ожирения, отягощенного гипергомоцистеинемией, у крыс *Rattus norvegicus Berk* проведена оценка гемограммы, тромбоцитарного звена гемостаза и тромбоцитарных индексов. Животные интактного контроля (10 особей) содержались на стандартном рационе питания (экструдированный корм, содержание жиров 10 %). Крысы группы сравнения (20 особей) в течение 45 и 70 дней получали рацион, обогащенный жирами (содержание жиров 65 % за счет добавки свиного жира) и метионином из расчета 0,15 г на 100 г массы животного (DL-метионин кормовой, Бельгия). Установлено, что содержание животных на жировой диете, обогащенной метионином, привело к формированию умеренной формы ожирения (индекс Ли более 117 у.е.) и умеренной гипергомоцистеинемии ( $30,5 \pm 1,2$  мкмоль/л). При этом показатели липидного спектра крови, гемограммы, тромбоцитарных индексов можно трактовать как проявление выраженного хронического воспалительного процесса, сопряженного с нарушением тромбоцитогенеза. Подобное сочетание двух факторов атерогенной природы усугубляет прогрессирование процесса атерогенеза.

**Ключевые слова:** диета, ожирение, гипергомоцистеинемия, гемограмма, тромбоцитарные индексы

**Для цитирования:** Чучкова Н. Н., Сметанина М. В., Кормилина Н. В., Пазиненко К. А., Пазиненко О. А. Влияние совместного действия атерогенных факторов (ожирения и гипергомоцистеинемии) на показатели гемограммы и тромбоцитарные индексы у экспериментальных животных. Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(1): 50–53

## INFLUENCE OF THE COMBINED EFFECT OF ATHEROGENIC FACTORS (OBESITY AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA) ON HEMOGRAM INDICATORS AND PLATELET INDICES IN EXPERIMENTAL ANIMALS

*N. N. Chuchkova, M. V. Smetanina, N. V. Kormilina, K. A. Pazinenko, O. A. Pazinenko*

*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia*

**Abstract.** During the formation of experimental obesity complicated by hyperhomocysteinemia in *Rattus norvegicus Berk* rats, the hemogram, platelet hemostasis and platelet indices were assessed. Intact control animals (10 individuals) were kept on a standard diet (extruded feed, 10 % fat content). Rats of the comparison group (20 individuals) were given a diet enriched with fats (65 % fat content due to the addition of pork fat) and methionine at a rate of 0,15 g per 100 g of animal weight (DL-methionine feed, Belgium) for 45 and 70 days. It was found that keeping animals on a fat diet enriched with methionine led to the formation of a moderate form of obesity (Lee index more than 117 U) and moderate hyperhomocysteinemia ( $30,5 \pm 1,2$  mmol/l). In this case, the indicators of the lipid spectrum of the blood, hemogram, and platelet indices can be interpreted as a manifestation of a pronounced chronic inflammatory process associated with a violation of thrombocytogenesis. Such a combination of two factors of atherogenic nature aggravates the progression of the atherogenesis process.

**Key words:** diet, obesity, hyperhomocysteinemia, hemogram, platelet indices

**For citation:** Chuchkova N. N., Smetanina M. V., Kormilina N. V., Pazinenko K. A., Pazinenko O. A. Influence of combined action of atherogenic factors (obesity and hyperhomocysteinemia) on hemogram indicators and platelet indices in experimental animals. Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(1): 50–53



## Введение

Ожирение — хроническое заболевание, связанное с развитием атеросклеротических повреждений и, в дальнейшем, — риском развития сосудисто-сердечной патологии, представляющее серьезную медико-социальную проблему. Независимым фактором атерогенеза считается состояние гипергомоцистеинемии. Клинические и эпидемиологические исследования подтверждают связь между ожирением и тромбозом [1, 2], нарушением тромбоцитарного звена и повышением гомоцистеина в крови [3, 4].

Тромбоциты, помимо своей гемостатической роли, являются основными воспалительными эффекторными клетками и могут влиять как на врожденные, так и на адаптивные иммунные реакции. Они участвуют в коммуникации тромбоцитов с лейкоцитами, модулируя лейкоцитарно-опосредованное воспаление и иммунные функции [5]. Не только количество тромбоцитов, но в значительной мере тромбоцитарные индексы являются маркерами интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов [6].

Оценке этих двух независимых факторов атерогенеза посвящен ряд клинических работ, главным образом, устанавливающих факт того, что эти состояния сопутствуют друг другу. Ранее нами на экспериментальных животных с оценкой анатомометрических данных апробирована модель формирования патологического состояния, в котором ожирение сочеталось с состоянием гипергомоцистеинемии [7].

**Цель исследования** — оценка гемограммы и тромбоцитарного звена гемостаза и тромбоцитарных индексов при экспериментальном ожирении у крыс, отягощенном гипергомоцистеинемией.

## Материал и методы исследования

Работа выполнена на 25 крысах *Rattus norvegicus Berk* с начальной массой тела  $163,4 \pm 10,2$  г в осенне-зимний период. Крысы были разделены на две экспериментальные группы: животные интактного контроля (10 особей), которые содержались в условиях вивария на стандартном рационе питания (экструдированный корм, свободный доступ к воде; содержание жиров в пище составило 10 %) и животные групп сравнения (20 особей), которые содержались на рационе, обогащенном жирами. Содержание жиров составляло 65 % от общего рациона (добавка в виде

свиного жира)) с добавлением в корм метионина (DL-метионин кормовой, Бельгия, 0,15 г на 100 г массы животного) [3, 7] в течение 45 и 70 дней. Животных взвешивали и измеряли длину тела на входе в эксперимент, 45-й и 70-й дни после нахождения на рационе, обогащенном жирами и метионином (диета жир+метионин — ДЖМ). Для оценки степени ожирения использовался индекс Ли, представляющий  $cbrt$  (корень третьей степени) из массы тела в граммах, деленный на длину тела (расстояние в см от ануса до носа) и умноженный на 1000.

Перед началом эксперимента, на 45-й и 70-й дни у животных обеих групп забирали кровь на клинический анализ (красная и белая кровь) и биохимическое исследование для определения общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ). Анализы проводили на биохимическом анализаторе Olympus AU-480 и гематологическом анализаторе Mindray BC 3600.

Эксперименты проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минвуза от 13.11.1984 г. №724) и Межгосударственного стандарта «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными (2016). Из эксперимента крыс выводили летальной дозой эфира. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием программы ANOVA.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол № 656 от 23.04.2019 г.).

## Результаты исследования и их обсуждение

Содержание животных на ДЖМ приводило к изменению анатомометрических показателей тела, повышению индекса Ли, уровня ОХС и ТГ в крови (табл. 1).

Совокупность представленных показателей свидетельствует о формировании умеренной степени ожирения [8]. Гомоцистеин у животных контрольной группы в течение периода наблюдений остается стабильной величиной, соответствует  $8,5 \pm 0,6$  мкмоль/л. Его уровень у экспериментальных животных к 45-му дню повышался в 3,6 раза ( $30,5 \pm 1,2$  мкмоль/л) и в дальнейшем изменялся незначительно, составляя к 70-му дню

**Таблица 1. Параметры тела, индекс ожирения и уровень липидов у экспериментальных животных**

**Table 1. Body parameters, obesity index and lipid levels in experimental animals**

Группы животных	Параметры исследования				
	масса (г, $M \pm m$ )	длина тела (см, $M \pm m$ )	степень ожирения (индекс Ли)	ОХС	ТГ
На входе в эксперимент	$163,4 \pm 10,2$	$17,2 \pm 1,1$	$317,4 \pm 12,4$	$0,60 \pm 0,16$	$0,31 \pm 0,02$
Интактные (45 дней)	$216,2 \pm 15,3^*$	$19,5 \pm 1,2^*$	$307,7 \pm 15,2$	$0,65 \pm 0,11$	$0,32 \pm 0,02$
Эксперимент (45 дней)	$230,8 \pm 10,4^{**}$	$18,1 \pm 1,0^*$	$338,7 \pm 13,2^*$	$1,97 \pm 0,21^*$	$1,59 \pm 0,56^*$
Интактные (70 дней)	$238,6 \pm 15,2^*$	$19,8 \pm 0,9^*$	$313,1 \pm 10,4$	$0,64 \pm 0,13$	$0,35 \pm 0,05$
Эксперимент (70 дней)	$266,2 \pm 10,9$	$18,5 \pm 0,8^*$	$347,6 \pm 12,8^*$	$1,84 \pm 0,29^*$	$1,3 \pm 0,28^*$

Примечание: \* — различия значимы в сравнении с данными входного контроля,  $p < 0,05$ ; \*\* — различия значимы в сравнении между показателями одного возраста,  $p < 0,05$ .



на ДЖМ  $32,8 \pm 1,5$  мкмоль/л, что соответствует умеренной степени гипергомоцистеинемии.

При сравнении возрастной динамики показателей веса и длины тела интактных животных было отмечено, что значительный скачок в массе и длине тела отмечался за первые 45 дней наблюдения, тогда как последующие 25 дней (на 70-й день от начала эксперимента) существенных прибавок величин указанных параметров не происходило. Индекс Ли у этой группы животных оставался стабильным и не превышал нормальные показатели (индекс Ли выше 317,0 считается ожирением) [8].

У крыс на ДЖМ медленнее, чем у интактных животных, изменялась длина тела. Так, прибавка длины тела к окончанию эксперимента (70 дней) у интактных животных составила 13,3 %, у экспериментальных — 6,9 %. В экспериментальных группах животных с ожирением, сопровождаемом гипергомоцистеинемией, нарушение диеты приводило к повышению индекса в среднем на 10 % как на 45-й, так и на 70-й день эксперимента. Возможное объяснение незначительного изменения в наборе веса в процессе диет-индуцированного ожирения предлагает В.К. Байрашева (2019) [9], указывая на то, что длительное пребывание на однообразном рационе приводит к снижению объема пищи и не сопровождается в последствии выраженным ожирением.

Данные анализов крови представлены в таблице 2.

Данные клинического анализа крови показывают значительное увеличение количества лейкоцитов (в 2,5 раза) и тромбоцитов (в 1,4 раза) при относительно стабильном числе эритроцитов. Проведенное ранее исследование состояний гипергомоцистеинемии, не сопровождающейся ожирением, а также ожирения без гипергомоцистеинемии отмечало подобные изменения, но прирост числа клеток составлял 40–60 % [3]. На отчетливую взаимосвязь между триглицеридемией и параметрами тромбоцитов указывается в ряде работ [10].

Тромбоцитарные индексы изменялись следующим образом. Так, PDW (показатель гетерогенности формы тромбоцитов) увеличивался в экспериментальных группах на 24,2 % и 26,6 % через 45 и 70 дней соответственно, что свидетельствует о повышении агрегационной способности тромбоцитов и ве-

роятности тромбообразования у экспериментальных животных. Процесс повышения склонности к образованию сгустков крови и формированию тромбов подтверждают и увеличенные индексы PCT (зависит от числа тромбоцитов и их размеров) и P-LCR (отражает количество крупных тромбоцитов). Увеличение показателей к окончанию эксперимента составило: для PCT  $5,4 \pm 0,56$  % ( $p < 0,1$ ); P-LCR —  $30,0 \pm 2,5$  % ( $p < 0,05$ ).

В исследованиях [1, 11, 12] показано, что более высокие значения MPV, PDW и P-LCR являются более надежными предикторами ранних сосудистых осложнений у лиц с сахарным диабетом 2 типа, гипертонией, патологией печени и т.д.

### Заключение

Таким образом, результаты, полученные у животных с ожирением и повышенным содержанием гомоцистеина в крови, свидетельствуют об изменениях липидного спектра крови, показателей гемограммы, тромбоцитарных индексов, которые можно трактовать как формирование в организме хронического воспалительного процесса с нарушением тромбоцитогенеза. Подобное сочетание двух факторов атерогенеза выражено нарушает параметры тромбоцитов, иницируя и стимулируя заболевания за счет распространения образования атероматозных бляшек.

Это диктует необходимость углубленного изучения основных механизмов развития и разработки новых терапевтических стратегий лечения заболеваний, опосредованных не только ожирением и гипергомоцистеинемией, как самостоятельных процессов, но и их сочетанием. Особое прогностическое значение может иметь интерпретация тромбоцитарных индексов для оценки прогрессирования тяжести патологии, связанной с изменением тромбоцитарного звена гемостаза.

**Таблица 2. Показатели клинического анализа крови у интактных и экспериментальных животных**

**Table 2. Clinical blood test parameters in intact and experimental animals**

Показатели клинического анализа крови	Единица измерения	Входной контроль	45-й день		70-й день	
			контроль	эксперимент	контроль	эксперимент
WBC	$10^9$ /л	$9,65 \pm 0,15$	$9,62 \pm 0,18$	$15,8 \pm 3,29^*$	$10,61 \pm 1,11$	$26,7 \pm 5,39^*$
RBC	$10^{12}$ /л	$7,42 \pm 0,26$	$7,35 \pm 0,21$	$7,89 \pm 0,35$	$7,98 \pm 0,56$	$8,11 \pm 0,31$
MCV	Фл	$51,25 \pm 0,95$	$52,25 \pm 0,90$	$54,44 \pm 2,65$	$52,31 \pm 0,98$	$53,46 \pm 1,25$
PLT	$10^9$ /л	$381,25 \pm 13,16$	$380,51 \pm 15,61$	$532,62 \pm 6,38^*$	$389,62 \pm 18,26$	$430,56 \pm 7,98^*$
PCT	%	$0,55 \pm 0,11$	$0,55 \pm 0,15$	$0,59 \pm 0,01^*$	$0,56 \pm 0,21$	$0,59 \pm 0,02^*$
MPV	Фл	$7,85 \pm 0,76$	$7,89 \pm 0,79$	$7,88 \pm 1,42$	$7,91 \pm 1,26$	$8,10 \pm 0,22$
PDW	%	$6,45 \pm 1,64$	$6,55 \pm 0,98$	$8,15 \pm 1,82^*$	$6,51 \pm 0,94$	$8,24 \pm 1,72^*$
P-LCR	%	$3,1 \pm 0,17$	$3,0 \pm 0,12$	$3,2 \pm 0,12$	$3,0 \pm 0,10$	$3,9 \pm 0,15^*$

Примечание: \* — различия значимы в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ .



## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Barrachina M.N., Sueiro A.M., Izquierdo I., Hermida-Nogueira L., Guitián E., Casanueva F.F., Farndale R.W., Moroi M., Jung S.M., Pardo M., Гарсна Б. GPVI surface expression and signalling pathway activation are increased in platelets from obese patients: Elucidating potential anti-atherothrombotic targets in obesity. *Atherosclerosis*. 2019; 281: 62–70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.023
2. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013; 122(20): 3415–3422. doi: 10.1182/blood-2013-05-427708
3. Пазиненко К.А., Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Пазиненко О.А., Пантелеев К.Э., Иванов Г.В., Кормилиня Н.В. Динамика биохимических и цитологических показателей крови крыс при моделировании хронической алиментарной метионин-обусловленной гомоцистеинемии. *Биомедицина*. 2021; 17 (2): 46–57. doi:10.33647/2074-5982-17-2-46-57
4. Ebbesen L.S. Hyperhomocysteinemia, thrombosis and vascular biology. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2004; 50(8): 917–930.
5. Dib P.R.B., Quirino-Teixeira A.C., Merij L.B., Pinheiro M.B.M., Rozini S.V., Andrade F.B., Hottz E.D. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. *J Leukoc Biol*. 2020; 108(4): 1157–1182. doi: 10.1002/JLB.4MR0620-701R
6. Li G., Zhang Y., Zhu Z., Du J. Evaluation of platelet distribution width in hypertension with hyperhomocysteinemia. *Clin Exp Hypertens*. 2020; 42(1): 61–66. doi: 10.1080/10641963.2019.1571600
7. Пазиненко К.А., Пазиненко О.А., Иванов Г.В., Сметанина М.В., Чучкова Н.Н., Сочетанная модель ожирения и гипергомоцистеинемии. *Труды Ижевской ГМА: сб. научных статей*. Ижевск: ГБОУ ВО Ижевская ГМА Минздрава РФ. 2021; 59: 26–27.
8. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Сообщение 2: экспериментальное ожирение. Лабораторные животные для научных исследований. 2018; 2: 38–48. doi:10.29296/2618723X-2018-02-05
9. Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., Василькова О.Н., Корнюшин О.В. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. *Juvenis scientia*. 2019; 9–10: 8–13. doi: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02
10. Singh A., Singh A., Kushwaha R., Yadav G., Tripathi T., Chaudhary S.C., Verma S.P., Singh U.S. Hyperlipidemia and Platelet Parameters: Two Sides of the Same Coin. *Cureus*. 2022; 14(6): e25884. doi: 10.7759/cureus.25884
11. Khanna P., Salwan S.K., Sharma A. Correlation of Platelet Indices in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Associated Microvascular Complications: A Hospital-Based, Prospective, Case-Control Study. *Cureus*. 2024; 16(3): e55959. doi: 10.7759/cureus.55959
12. Shao L.N., Zhang S.T., Wang N., Yu W.J., Chen M., Xiao N., Duan Y., Pan L.Z., Song W.Q., Xia Y.X., Zhang L., Qi N., Liu M., Zhou S.H. Platelet indices significantly correlate with liver fibrosis in HCV-infected patients. *PLoS One*. 2020; 15(1): e0227544. doi: 10.1371/journal.pone.0227544

*Чучкова Наталья Николаевна (контактное лицо) — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой биологии ФГБОУ ВО Ижевской ГМА Минздрава России; 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; mig05@inbox.ru*

*Поступила в редакцию /  
The article received 18.11.2024.*

*Принята к публикации /  
Was accepted for publication 12.01.2025.*