

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ РОЛИ ЭРИТРОЦИТОВ ВО ВЛИЯНИИ МЕТАЛЛОДЕКСТРАНОВ НА БИОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ *IN VITRO*

Е. В. Воробей

(МГУ имени А. А. Кулешова, Могилёв, Беларусь)

Аннотация. В работе обсуждаются возможные механизмы влияния эритроцитов на биофизические свойства крови в экспериментальном исследовании, комплексно связанных с декстрановой основой Fe^{2+} , Co^{2+} и Cu^{2+} *in vitro*. Полученные данные имеют прикладное значение в понимании механизмов реокорригирующих эффектов препаратов железа для парентерального применения.

Ключевые слова: металлодекстраны (МД), эритроциты, реокоррекция.

Отечественные металлодекстраны (МД), созданные на основе модифицированного декстрана, помимо комплексно связанного Fe^{2+} , содержат Co^{2+} и Cu^{2+} , что может существенно модифицировать процессы внутриклеточной деградации и последующего метаболизма препаратов, с учетом их исключительно парентерального применения. Таким обра-

зом, влияние комбинированных МД на реологические свойства крови, которые формируются при непосредственном участии форменных элементов, остается актуальной и во многом неизученной проблемой, что и определяет цель настоящего исследования.

Объектом настоящего исследования послужили образцы венозной крови 54 практически здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от 18 до 35 лет, не принимавших на момент исследования никаких лекарственных препаратов. Для постановки эксперимента МД добавлялись в образцы цельной крови *in vitro* (70 мкл/мл для рондферрина и 10 мкл/мл для спейсферрона), что не превышает среднетерапевтических доз и позволяет, таким образом, избежать прямых токсических эффектов [1]. С целью исключения влияния модифицированного декстрана самого по себе проведено аналогичное исследование при инкубации образцов крови с неорондексом (препаратом на основе «чистого» декстрана, в дозе 70 мкл/л). В дальнейшем образцы крови с препаратами инкубировались в пластиковых пробирках при 37°C в течение 60 и 180 минут. Определение вязкости крови проводилось на ротационном вискозиметре АКР-2 («Комед», Россия) в широком диапазоне скоростей сдвига (300, 200, 100, 75, 50, 20 и 10 с⁻¹) при стандартизированном гематокрите (0,45 л/л) и температуре 37°C с расчетом индексов агрегации и деформируемости эритроцитов [2].

Стандартизация гематокрита предпринята для того, чтобы максимально возможным способом снизить влияние количества эритроцитов в отдельно взятом образце на результаты эксперимента. Две вискозиметрические аномалии крови лежат в основе оценки функциональных параметров эритроцитов: эритроциты обладают способностью к деформации, как в потоке, так и при прохождении капиллярного русла; во-вторых, способны к сладжированию при низких скоростях сдвига. Поэтому функциональное состояние эритроцитов определяется индексами агрегации и деформируемости эритроцитов [2]. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета программ «Statistica 6.0».

Изменения биофизических параметров крови фиксируются уже при кратковременной инкубации с обоими МД: при кратковременной инкубации образцов крови со спейсферроном наблюдается отчетливая тенденция к снижению вязкости крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига, которая сохранялась и при продолжении эксперимента: еще раз регистрировалась достоверная тенденция к снижению значений вязкости крови во всем диапазоне скоростей сдвига. Вместе с тем повышенный индекс агрегации эритроцитов свидетельствует о

сохранении тенденций к сладжевым реакциям. Наиболее пристального внимания заслуживает повышение деформируемости эритроцитов как форменных элементов в силу своей многочисленности и определяющих реологические свойства цельной крови.

Увеличение подвижности эритроцитарной мембраны характеризует, по крайней мере, интенсивность метаболических процессов в них: чем активнее протекают метаболические процессы в мембранах, тем больше способность мембран к деформации и их устойчивость к высоким напряжениям сдвига. Необходимо отдельно остановиться на этой проблеме: повреждение эритроцитов в потоке в результате снижения гибкости клеточных мембран приводит к высвобождению клеточного содержимого, среди этих клеточных продуктов наибольшее значение имеет АДФ, следовых количеств которого достаточно для индукции агрегации тромбоцитов и смещению гемостазиологического равновесия [3]. Таким образом, высвобождение даже следовых количеств АДФ является мощным индуктором активации тромбоцитов, так что их поведение во многом определяет взаимодействие в системе «тромбоцит-эритроцит». Следовательно, в основе дисфункции тромбоцитов при инкубации со спейсферроном вероятно лежат механизмы, зависящие не столько от взаимодействия «тромбоцит-эритроцит», сколько от взаимодействия «МД-тромбоцит» либо «тромбоцит-МД-эритроцит».

Интересно отметить, что снижение абсолютных значений вязкости крови носит парадоксальный характер, потому что не связано с декстраном самим по себе: инкубация образцов крови с неорондексом сопровождается менее выраженным реокорректирующим эффектом, чем при инкубации со спейсферроном, т. е. реокорректирующими свойствами обладает именно металлодекстрановый комплекс, входящий в состав препарата.

Исследование влияния рондферрина на гемореологические параметры показало диаметрально противоположные тенденции: с увеличением времени инкубации абсолютная вязкость крови статистически значимо возрастает. Эта тенденция отчетливо проявляется на уровне низких скоростей сдвига, характеризующих условия кровотока в капиллярном русле. Среди причин выявленного феномена могут быть названы: рост концентрации свободного фибриногена, РКМФ, выраженное торможение фибринолитической активности крови. Однако эти причины едва ли могут быть расценены как каузальные для оценки этого феномена. Указанные выявленные изменения требуют детальной оценки метаболизма этого препарата *in vitro* и *in vivo*. По крайней мере, исследование

характеристической вязкости указало на интересную особенность: при инкубации образцов крови с рондферрином обращает на себя внимание возможный эффект, связанный с усилением обеих неньютоновых аномалий крови. При высоких напряжениях сдвига характеристическая вязкость снижается, как и для других реокорректирующих препаратов, тогда как при низких значениях скоростей сдвига – возрастает, что является отличительной особенностью этого препарата и свидетельствует о наиболее выраженных перестройках баланса форменных элементов крови и модификации плазмы как жидкой составляющей крови.

В этой ситуации рондферрин можно рассматривать как препарат, у которого при высоких скоростях сдвига хелатные супрамолекулярные комплексы характеризуются повышенной «текучестью», тогда как при низких скоростях сдвига они существенно повышают сладжируемость эритроцитов.

В итоге полученные результаты указывают на то, что исследуемые препараты обладают реологически-активными свойствами различного рода, которые проявляются с увеличением времени инкубации с ними образцов цельной крови *in vitro*: 1) неорондекс способствует снижению показателей вязкости крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига с отсутствием негативных тенденций со стороны функционирования эритроцитов и реологического плато, что свидетельствует о сохранении стабильных суспензионных свойств крови; 2) для спейсферрона характерно снижение вискозиметрических параметров цельной крови, значений ее характеристической вязкости и суспензионной стабильности. Однако повышение тромбогенной опасности в этой ситуации еще не столь значимо ввиду низкого расположения реологического плато, что характерно для включения компенсаторных антикоагулянтных и фибринолитических резервов; 3) наиболее необычными и интересными с точки зрения реологии крови представляются результаты инкубации образцов крови с рондферрином. Обращает на себя внимание возможный эффект, связанный с усилением обеих неньютоновых аномалий крови. При высоких напряжениях сдвига характеристическая вязкость крови снижается, что характерно и для других реокорректирующих препаратов, тогда как при низких значениях скоростей сдвига – возрастает, что является отличительной особенностью этого препарата и свидетельствует о наиболее выраженных перестройках баланса форменных элементов крови.

Следует принять во внимание и возможное повышение вязкости плазмы, а в итоге реологические свойства крови представляют собой

интегральный биофизический результат, который определяется непрерывным взаимодействием форменных элементов и реологически активных высокомолекулярных соединений плазмы [3].

Список литературы

1. Выговская, А. И. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции метаболизма железа / А. И. Выговская, Е. В. Воробей // Физическая культура, спорт, здоровый образ жизни в XXI веке : сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф., 16–17 дек. 2021 г., Могилев / под ред. М. Н. Дедулевич. – Могилев : МГУ имени А. А. Кулешова, 2022. – С. 79-81.
2. Кручинский, Н. Г. Экспресс оценка реологических свойств крови и методы коррекции их нарушений у пациентов с атеросклерозом: Метод. рекоменд. МЗ РБ (регистрационный № 130 – 9911). / Н. Г. Кручинский, А. И. Тепляков, В. Н. Гапанович // Современ. методы диагн., леч. и профил. заболеваний : Сб. инструктив. - метод. док. (офиц. изд.). – 1-е изд. – Минск : БелЦНМИ, 2001. – Т. 2. – С. 353–374.
3. Ройтман, Е. В. Использование метода математического моделирования для изучения агрегатного состояния крови. Модель гемореологической кривой / Е. В. Ройтман, К. А. Перевертин // Гематол. и трансфузиол. – 1996. – Т. 41. – № 3. – С.36–40.