

**Национальная академия наук Беларуси
Институт физиологии НАН Беларуси
Российская академия медицинских наук
Институт физиологии им. П.К. Анохина РАМН**

**ПРОБЛЕМЫ ИНТЕГРАЦИИ
ФУНКЦИЙ В ФИЗИОЛОГИИ И
МЕДИЦИНЕ**

**(к 100-летнему юбилею присуждения Нобелевской
премии академику И.П. Павлову)**

**Минск
ПЧУП «Бизнесофсет»
2004**

УДК [612 + 61] (043.2)

ББК 28.673 + 52.5

П78

Редакторы:

академик **В.Н. Гурин** (Минск, Республика Беларусь)

академик **К.В. Судаков** (Москва, Российская Федерация)

ПРОБЛЕМЫ ИНТЕГРАЦИИ ФУНКЦИЙ В ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ:

П78 (к 100-летию юбилею присуждения Нобелев. премии акад. И.П. Павлову):
Материалы международной конференции (15-16 июня 2004 г., Минск, Респ.
Беларусь); Ред. В.Н. Гурин, К.В. Судаков. – Мн.: ПЧУП «Бизнесофсет». 2004. 433 с.

ISBN 985-6649-17-X

Книга составлена из докладов и сообщений участников международной конференции «Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине», приуроченной к 100-летию юбилею присуждения Нобелевской премии академику И.П. Павлову, состоявшейся 15-16 июня 2004 г. в г. Минске, Беларусь. Обсуждены фундаментальные и прикладные аспекты регуляции функций в норме и при патологии.

УДК 612 (043.2)

ББК 52.5

ISBN 985-6649-17-X

© Институт физиологии НАН Беларуси, 2004

© ПЧУП «Бизнесофсет», 2004

ВЛИЯНИЕ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ «РОНДФЕРРИН» НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОГО БАЛАНСА И ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ *IN VITRO*: СВИДЕТЕЛЬСТВО СИСТЕМНОГО ХАРАКТЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Е.В. Воробей*, А.И. Громова*, А.И. Тепляков, Н.Г. Кручинский

Республиканский диспансер экологической и профессиональной патологии, Могилевский государственный университет*; г. Могилев, Республика Беларусь

Актуальной задачей современной гематологии является разработка и практическое использование при лечении ЖДА новых лекарственных средств, обладающих широким спектром действия – от прямого гемостимулирующего и противоанемического до корригирующего основные механизмы стабилизации гомеостаза. Отечественный препарат «Рондферрин», отвечает, по мнению разработчиков, всем указанным требованиям [1, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата «Рондферрин» на состояние гемостазиологического равновесия и фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов крови (НГК) *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели были взяты образцы крови у 15 практически здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 35 лет. Для постановки эксперимента препарат добавлялся *in vitro* в дозе 70 мкл/1мл крови, что соответствовало средней терапевтической дозировке, с последующей инкубацией исследуемых образцов в течение 60 и 180 мин при температуре 37°C.

Исследование состояния системы гемостаза и функционального состояния НГК проводилось в указанные промежутки времени по сравнению с исходными значениями. Состояние системы гемостаза оценивалось по параметрам развернутой гемостазиограммы, описывающей состояние сосудисто-тромбоцитарного звена и всех фаз процесса свертывания крови. Описание техники выполнения этого вида анализа представлено в фундаментальных руководствах [2]. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов крови в указанные интервалы времени исследована с помощью люминесцентного микроспектрального анализа при суправитальном окрашивании акридиновым оранжевым (1×10^5 моль) с оценкой индекса фагоцитоза (ИФ), фагоцитарного числа (ФЧ), индекса перевариваемости (ИП) и процента активных фагоцитов (%АФ) [3].

Результаты изменений состояния системы гемостаза при инкубации исследуемых образцов крови с кровезаменителем «Рондферрин» *in vitro* представлены в табл. 1.

Как представлено в таблице 1, динамика параметров гемостазиологической картины характеризуется нарастающей тромбоцитопенией потребления с выраженной дисфункцией тромбоцитов. Отмечается дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем крови: при умеренном удлинении АЧТВ выявлено укорочение тромбинового времени и торможение фибринолитической активности.

Отмечена нарастающая дисфункция НГК в виде статистически значимого роста индекса фагоцитоза при снижении к концу эксперимента фагоцитарного числа, индекса перевариваемости и процента активных НГК. Обращает на себя внимание синхронный характер изменений тромбоцитов и НГК периферической крови при добавлении стандартной концентрации металлодекстранового комплекса *in vitro*. Таким образом, нами зарегистрирован мультиклеточный характер наблюдаемых изменений, связанный с одновременной дисфункцией как тромбоцитов, так и НГК.

С нашей точки зрения, развитие гиперкоагуляционного состояния на фоне снижения фибринолитической активности крови указывает на развитие системных гемостатических реакций по типу коагулопатии потребления (ДВС крови II ст.).

Таблица 1. Статистически значимые изменения гемостазиологического равновесия при добавлении к исследуемым образцам крови препарата «Рондферрин», в зависимости от времени инкубации ($X \pm Sd$; $n=15$)

Параметр гемостазиограммы	Исходные значения	через 60 мин	через 180мин
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз			
Количество тромбоцитов, $1 \times 10^9/\text{л}$	279.01 \pm 47.70	238.35 \pm 32.32*	205.21 \pm 59.20*
Агрегация тромбоцитов с АДФ, 2.5 мкМ			
степень агрегации, %	88.37 \pm 34.30	89.30 \pm 59.91	54.80 \pm 39.66*
время агрегации, мин	362.00 \pm 180.47	351.50 \pm 207.49	132.21 \pm 103.90*
скорость агрегации, %/мин	29.34 \pm 14.61	33.41 \pm 24.11	24.00 \pm 17.00*
Коагуляционный гемостаз			
АЧТВ, с	36.57 \pm 4.56	36.78 \pm 4.72	42.78 \pm 3.88
ТВ, с	15.00 \pm 0.037	14.35 \pm 0.037*	14.07 \pm 1.03
Дуглобулиновый фибринолиз, мин	146.93 \pm 34.90	138.46 \pm 21.25	182.85 \pm 30.42
Хат-зависимый фибринолиз, мин	6.00 \pm 2.74	10.28 \pm 4.56*	12.47 \pm 6.12

Примечание * - достоверное ($P < 0.05$) различие параметров по сравнению с исходным (t -тест для зависимых переменных)

Анализ изменений фагоцитарной активности НКК представлен в табл. 2.

Таблица 2. Фагоцитарная активность НКК в динамике при добавлении «Рондферрина» *in vitro* ($X \pm Sd$; $n=15$)

Параметр	Исходные значения	через 60 мин	через 180мин
ИФ, %	95.64 \pm 2.48	97.07 \pm 2.78	98.25 \pm 2.37*
ФЧ, ед	3.22 \pm 0.59	3.29 \pm 0.63	2.56 \pm 0.75*
ИП, %	51.18 \pm 9.89	52.10 \pm 7.89	37.00 \pm 3.09*
%АФ	78.50 \pm 8.27	81.75 \pm 6.11	59.35 \pm 12.69*

Примечание * - достоверное ($P < 0.05$) различие параметров по сравнению с исходным (t -тест для зависимых переменных).

Указанные изменения со стороны гемостазиологического равновесия, неспецифической резистентности и дисфункция тромбоцитов носят комплексный и системный характер. Возможным механизмом, объясняющим развитие указанных изменений, является системная воспалительная реакция со стороны клеточных элементов крови и системы гемостаза, индуцированная наличием в препарате гамма-модифицированного декстрана с катионами меди, кобальта и железа. Последнее предположение весьма обоснованно, поскольку, во-первых, наличие активных центров в препарате инициирует систему перекисидации липидов и, вероятно, клеточных мембран. Изменение активности тромбоцитов и НКК сопровождается с их стороны секрецией ряда факторов роста и медиаторов воспаления. Во-вторых, указанные форменные элементы крови могут быть кратковременно активированы в связи с транспортом в лизосомальный аппарат указанных комплексонов, что также может усугубить клеточную дисфункцию.

Таким образом, изменение процессов функционирования форменных элементов крови является комплексным отражением системных воспалительных реакций, индуцируемых

препаратом «Рондферрин», что следует учитывать при его применении в клинической практике.

Литература

1. Гапанович В.Н., Петров П.Т., Иванов Е.П., Царенков В. М. и др. / В кн.: Мат. межд. конф. «Актуальные проблемы разработки и производства кровезаменителей и препаратов крови», Минск, (28 ноября-1 декабря 1994г.). Мн. 1994. С. 29-32.
2. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. - Мн.: Беларусь 1991. 302 с.
3. Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Горчаков А.М. // Клин.лаб.диагн. 1997. С. 64.
4. Кручинский Н.Г., Прокопович А.С., Воробей Е.В., Тепляков А.И., Ажулич Н.В. и др. // Акту. пробл. гематол. и трансфузиол.: Сб. матер. междун. научно-практич. конф. г. Минск, 25-27 окт. 2000 г. Мн. 2000. С. 207-210.