

ИНЖЕНЕРНО-ФИЗИЧЕСКИЙ **ЖУРНАЛ**

ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК

МАЙ—ИЮНЬ, ТОМ 19, № 3

МИНСК 1996

ИНЖЕНЕРНО-ФИЗИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в январе 1958 г.

1996. ТОМ 69, № 3 (МАЙ-ИЮНЬ)

СОДЕРЖАНИЕ

Шульман З. П. Обращение к читателям Инженерно-физического журнала	355
Шульман З. П. Реологический фактор кровотока в СВЧ-локальной гипертермии. Проект "Реомед"	356
Ямайкина И. В., Мансуров В. А., Ивашкевич Э. В. Температурная денатурация спектрина эритроцитов: реология, деформируемость и детергентоустойчивость	360
Van Beek J. Heat Generation and Transport in the Heart	364
Левицкий С. П. Реологический фактор крови в проблеме газовой эмболии	377
Васильев Л. Л., Журавлев А. С., Молодкин Ф. Ф., Хроленок В. В., Жданов В. Л., Васильев В. Л., Адамов С. Л., Тюрин А. А. Медицинский инструмент на базе тепловой трубы для локальной полостной гипотермии	382
Мансуров В. А., Кулебякин В. В., Виланская С. В. О температурной зависимости реологических свойств человеческой крови при низких скоростях сдвига	386
Хайруллина А. Я. Оптические и биофизические параметры биотканей в норме и патологии, методы их определения в видимой и ближней ИК-областях спектра, основанные на многократном рассеянии	390
Liepsch D. Biofluid Mechanical Studies in Models of Blood Vessels and Some Applications	399
Лобаченко М. Б., Беляева Н. М., Новиков Е. В. Разработка компьютеризированных методик оценки периферического кровообращения у детей при скрининговых обследованиях	413
Калион В. А., Шмаков Ю. И., Тютюнов В. А., Тютюнова О. Н. Особенности течения крови в микроциркуляторной ячейке	419
Подольцев А. С. Математическое моделирование порогов повреждения тканей роговицы глаза короткими лазерными импульсами ИК излучения	424
Сидлецкий В. А., Колупаев Б. С. Исследование взаимосвязи между микро- и макросвойствами полимеров в блочном состоянии	428
Шульман З. П., Жаврид Э. А., Истомин Ю. П., Файн И. В., Фрадкин С. З. Теплообмен при регионарной экстракорпоральной перфузии конечностей	434
Прохорова В. И., Машевский А. А., Лаппо С. В., Цырусь Т. П., Абрамович М. С. Гормонально-метаболические сдвиги у онкологических больных при общей гипертермии и пути их коррекции	443
Тепляков А. И., Кручинский Н. Г. Модификация функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов крови, обусловленная коагуляцией и	

напряжением сдвига, у пациентов с ишемической болезнью сердца: общие цитохимические феномены	451
Смирнова Т. А., Герасимович Г. И., Костин Г. М. Гемореологические основы трансфузионной терапии при внематочной беременности	456
Руденко Ф. В., Руцкий А. В., Коваленко Ю. Д. Влияние изменений внутрисосудистого давления и реологии кровотока на злокачественный рост	460
Руденко Ф. В., Руцкий А. В., Коваленко Ю. Д. Снижение давления в артериальных сосудах как противоопухолевое воздействие	464
Гуцаленко В. А., Станук В. Д. Улучшение разрешающей способности импедансной термо- и томографии биологических тканей	467
Артюшкевич А. С., Лобаченко М. Б. Состояние гемодинамики и уровень репаративных процессов у больных с переломами нижней челюсти	472
Островский Ю. П. Дисковые протезы клапанов сердца ПЛАНИКС	478
Кручинский П. Г., Тепляков А. И., Климов В. Т., Горчаков А. М., Остапенко В. А. Применение энтеросорбции и ультрафиолетового облучения аутокрови в комплексном лечении пациентов с инкорпорацией радиоцезия в организме	489
Лазюк Д. Г., Сидоренко И. В., Крушевская Т. В. Метод термографии в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний	494
Шорех Г. П., Савельев В. А., Лобаченко М. Б., Лобаченко Н. И. Математическое моделирование неотложной хирургической патологии органов брюшной полости	500
Улезко Е. А., Шанько Г. Г. Ультразвуковые исследования головного мозга у детей первого года жизни с некоторыми неврологическими заболеваниями	505
Пиотрович К., Мазаник Л. Ю., Маньшин Г. Г. Энерготермический дисбаланс организма. Способ предупреждения, устранения	510
АННОТАЦИИ ДЕПОНИРОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ	
Сафаров М. М., Зарипова М. А. Теплоемкость и температуропроводность жидкого дибутилового эфира	517
Сафаров М. М., Зарипова М. А. Температуропроводность жидкого диэтилового эфира в широких параметрах состояния	517
Сафаров М. М., Зарипова М. А., Давлатова В. С. Теплоемкость водных растворов диметилгидразина в зависимости от температуры и давления	518
Сафаров М. М., Зарипова М. А. Расчет удельной теплоемкости жидких простых эфиров в широком интервале параметров состояния	519
Магомедов У. Б. Зависимость коэффициента теплопроводности воды от плотности при температурах до 200 °С и давлениях до 2000 МПа	519
Николенко И. Ю. Математическая модель работы стали Ст3 в стержневых конструкциях при пожаре	520
Мнодраг Стефанович	521

Подписано в печать 01.08.96. Формат 70×108¹/16. Бумага газетная. Offsetная печать.
Усл. печ. л. 15,40. Уч.-изд. л. 16,0. Тираж 495 экз. Зак. № 5270

Издатель: Академический научный комплекс
"Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова АН Беларуси".
Лицензия ЛВ № 303 от 22.01.93.

Адрес редакции: 220072, г. Минск, ул. П. Бровки, 15.
Отпечатано в типографии "Победа". 222310, г. Молодечно, ул. Тавлая, 11.

м "Инженерно-физический журнал", 1996
© Коллектив авторов, 1996

УДК 616.151.4+616.161]-002

А. И. Тепляков, Н. Г. Кручинский**МОДИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ,
ОБУСЛОВЛЕННАЯ КОАГУЛЯЦИЕЙ И НАПРЯЖЕНИЕМ
СДВИГА, У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА: ОБЩИЕ ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ**

Проведено сравнительное исследование влияния вискозиметрической травмы и процесса коагуляции на функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов крови (НГК) у 25 пациентов с ИБС. Показаны различные механизмы клеточной активации под влиянием вискозиметрической травмы у пациентов со стабильным и нестабильным течением ИБС, имеющие общие черты с активацией НГК под влиянием процесса коагуляции.

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия, четко продемонстрировали, что некоторые прокоагулянты (в частности, фибриноген) являются независимыми от классических факторами риска атеросклероза и его осложнений [1, 2]. В то же время в работах, посвященных изучению реологических свойств крови, показана значимость повышения концентрации фибриногена как одного из основных факторов увеличения вязкости плазмы и/или цельной крови [2-4]. Более того, изучение классических факторов риска атеросклероза привело к пониманию того факта, что общим для всех их механизмом отрицательного влияния на течение ишемии является повышение вязкости плазмы и ухудшение реологических свойств эритроцитов [5]. Сепарация потока крови в местах изгибов и бифуркаций сосудистого ложа приводит к дополнительному повреждению сосудистой стенки под влиянием как турбулентных течений, так и повышенной травмируемости форменных элементов крови, среди которых в усилении повреждения эндотелия и инициации тромбоза тромбоцитам и лейкоцитам отводится важнейшая роль [1, 2, 4-6].

Рядом экспериментальных исследований показано формирование областей с высоким напряжением сдвига и турбулентных течений в местах атеросклеротического стеноза с формированием "белого" лейкоцитарно-тромбоцитарного тромба, а постстенотическая сепарация потока способствует появлению областей с низким напряжением сдвига, где формируется "красный" фибрин-эритроцитарный тромб и развивается феномен "leucocytes plugging" (лейкоцитарная пробка) в сосудах микроциркуляторного русла. Это замыкает порочный патогенетический круг и еще более усугубляет нарушение перфузии [3-5, 7].

Роль клеточного звена системы гемостаза, особенно нейтрофильных гранулоцитов крови (НГК), в патогенезе окклюзионно-тромботических осложнений ИБС до сих пор остается наименее ясной, поскольку влияние

процессов коагуляции, как и гемореологических условий, на функциональное состояние НГК остается наименее изученным.

Исследования функционального ответа НГК на процессы коагуляции и фибринолиза [8] позволили выделить два типа функционального ответа НГК.

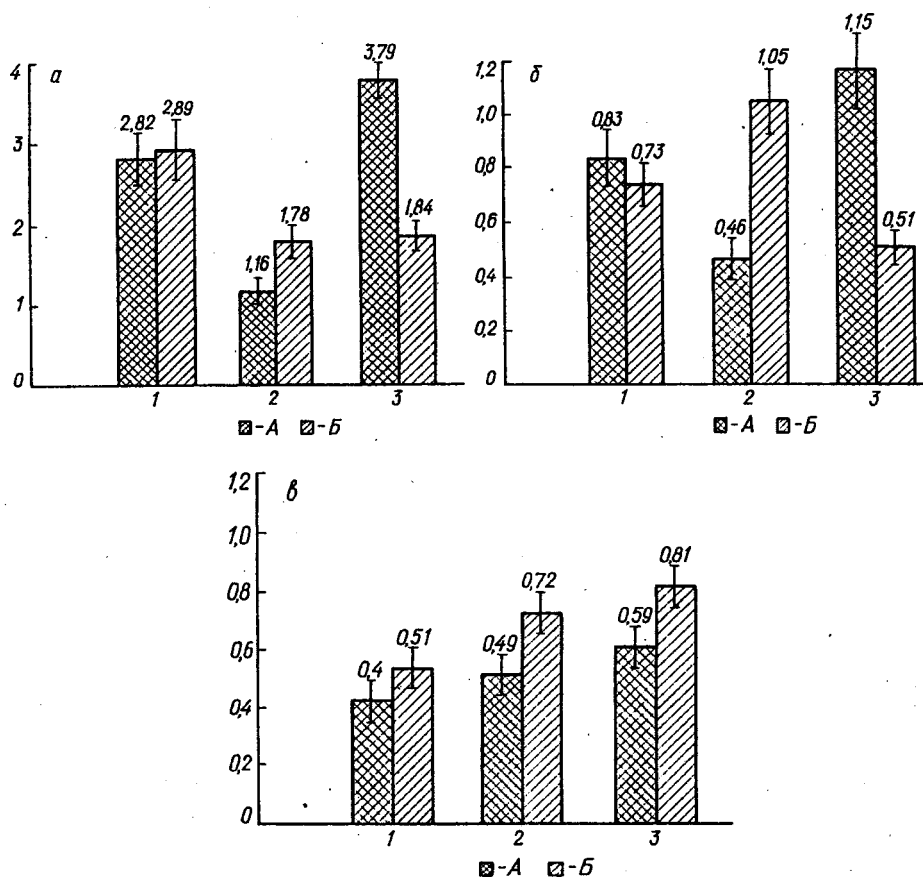
У пациентов со стабильным течением ИБС процесс коагуляции является мощным активационным началом, повышающим чувствительность НГК к активационным стимулам, что сопровождается развитием полноценного секреторного ответа, степень которого тесно связана с фибринолитическим потенциалом крови.

Напротив, у пациентов с нестабильным течением ИБС обнаружено истощение секреторного ответа, связанное с появлением в циркулирующем кровотоке активных НГК, обладающих способностью к спонтанной секреции содержимого лизосомальных гранул и захвату дополнительных активационных сигналов, в числе которых важная роль принадлежит цитокинам, паракоагуляционным дериватам фибриногена и тромбину [8, 9]. Установление зависимости типов функционального ответа НГК от фибринолиза при стабильном течении ИБС и от концентрации фибриногена и активности тромбоцитарного звена системы гемостаза при нестабильном течении ИБС позволило предположить экспрессию различных семейств клеточных адгезивных молекул при различных вариантах течения ИБС: т.е. протеолитическое обнажение лектиноподобных сайтов (L-селектинов) при стабильном течении ИБС, которое повышает чувствительность НГК к активационным стимулам и, следовательно, усиливает риск тромбообразования. При нестабильном течении ИБС отмечается заинтересованность рецепторов НГК к фибриногену (клеточные адгезивные молекулы семейства интегринов) в результате глубокой активации НГК в циркулирующем кровотоке [8, 9]. С учетом изложенного выше представляется актуальным проведение сравнительного исследования функционального ответа НГК на процесс коагуляции и вискозиметрическую травму при стандартных условиях, заданных на ротационном вискозиметре, у пациентов с различными клиническими вариантами течения ИБС.

Объектом настоящего исследования явились 25 пациентов с ИБС в возрасте от 45 до 65 лет (65% – мужчины в возрасте 45–55 лет). У 10 пациентов диагностирована прогрессирующая стенокардия, а у 15 – стабильная стенокардия напряжения второго функционального класса.

Вискозиметрическое исследование образцов плазмы и цельной крови со стандартизированным гематокритом (0,4 л/л) проводилось на ротационном вискозиметре типа АКР-2 (МП "Комед", Москва) в диапазоне скоростей сдвига $200\text{--}20\text{ с}^{-1}$ при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Помимо исследования вязкости цельной крови рассчитывались индексы деформируемости эритроцитов (отношение вязкости крови при скорости сдвига 200 с^{-1} к вязкости крови при 100 с^{-1}) и агрегации эритроцитов (отношение вязкости крови при 20 с^{-1} к этому параметру при 100 с^{-1}). Сдвиговая травма образцов цельной крови задавалась на ротационном вискозиметре в стандартных условиях: скорость сдвига 200 с^{-1} , экспозиция 30 с, температура $37\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Функциональное состояние НГК исследовано на образцах цельной крови с помощью люминесцентного микроспектрального анализа на двухволновом микрофлюориметре-фотометре ДМФ-2 [10] при суправитальном окрашивании препаратов крови акридин-оранжем в концентрации $1 \times 10^{-5}\text{ М}$ в фосфатном буфере (рН 4,2).



Изменение интенсивностей зеленой (а) и красной (б) флуоресценции полиморфно-ядерных лейкоцитов, а также их отношения (в) в зависимости от процесса коагуляции и реологического стресса: 1 – исходное значение; 2 – ответ на процесс коагуляции; 3 – ответ на реологический стресс; А, Б – 1-й и 2-й типы функционального ответа лейкоцитов (по вертикали – относительные оптические единицы)

С целью оценки функциональной модификации клеток проводилось исследование исходного состояния НГК и изменения микроспектральных характеристик непосредственно после сдвиговой травмы. Оценивались следующие параметры: интенсивность зеленого свечения (ИЗС) отражает встраивание флюорохрома в дезоксирибонуклеопротеин и характеризует функциональное состояние ядерного аппарата НГК. Интенсивность красного свечения (ИКС) при данном градиенте pH характеризует накопление красителя в лизосомальном аппарате. Отношение ИКС/ИЗС является интегральным параметром функциональной активности клетки, характеризующим перераспределение акридин-оранжа между упомянутыми клеточными структурами [11].

С целью исследования возможной роли повреждения мембран в развитии вискозиметрической травмы НГК параллельно до и после нее использовался тест спонтанного повреждения НГК при окрашивании препаратов крови этидиум-бромидом и докрасивании акридин-оранжем с последующим подсчетом процента нежизнеспособных клеток, окрашенных этидиум-бромидом в характерный красный цвет [10,11].

Исходное состояние реологических параметров образцов крови обследуемых пациентов характеризовалось некоторым повышением вязкости плаз-

мы при низких скоростях сдвига, которая при скорости сдвига 20 с^{-1} превысила контрольные значения ($3,3 \pm 0,11 \text{ сПз}$), полученные при исследовании вязкости 10 здоровых доноров, и составила $6,30 \pm 1,32 \text{ сПз}$ ($p < 0,05$). Значения индексов агрегации и деформируемости эритроцитов ($2,43 \pm 0,82$ и $0,98 \pm 0,11$) по сравнению с контрольными величинами ($1,10 \pm 0,09$ и $1,60 \pm 0,23$, $p < 0,05$) свидетельствовали о развитии однотипных выраженных сладжевых реакций при увеличении "жесткости" эритроцитарных мембран.

Однако наибольший интерес представляют результаты исследования влияния сдвиговой травмы на изменение функциональной активности НГК. Обнаружены разнонаправленные изменения микроспектральных параметров, которые, как в зеркальном отражении, повторяют два типа функционального ответа НГК на процессы коагуляции. Результаты, позволяющие сопоставить функциональный ответ на сдвиговую травму у 25 пациентов с ИБС и функциональный ответ на процессы коагуляции у 77 пациентов, представлены на рисунке. В основу сопоставления положен вариант течения ИБС, поскольку второй тип функционального ответа НГК на процессы коагуляции обнаружен только при ее нестабильном течении.

У пациентов с первым типом функционального ответа НГК на процессы коагуляции и клинически стабильным течением ИБС обнаружено снижение интенсивности зеленой и красной флуоресценции при микроскопически наблюдаемых фагосомах с неокрашенным фибрином, что может быть расценено как полноценный секреторный ответ НГК в результате их предшествующей активации в процессе коагуляции. Ответ на вискозиметрическую травму при стабильном течении ИБС сопровождается выраженной клеточной активацией: статистически значимым усилением функциональной активности как ядерного (рисунок, а, А), так и лизосомального (рисунок, б, А) аппарата НГК, что визуально сопровождается появлением "распластаных" клеток в результате адгезии. Данная микрофлюориметрическая картина характеризуется умеренным увеличением интегрального показателя клеточной активности (рисунок, а, А).

Исследование исходной жизнеспособности НГК по данным теста спонтанного повреждения в этой группе пациентов не обнаружило повышение в образцах числа поврежденных клеток. Следует обратить внимание и на тот факт, что активация НГК в ответ на сдвиговую травму не сопровождалась повышением количества поврежденных клеток, которое, как и в исходном состоянии, не превышало 2%. Таким образом, активация в результате сдвиговой травмы оказалась не связанной с глубокой деструкцией мембран и снижением жизнеспособности клеток.

Напротив, у пациентов с прогрессирующей стенокардией и вторым типом функционального ответа НГК на процессы коагуляции (активные, спонтанно секретирующие НГК в циркулирующем кровотоке с истощением секреторного ответа на процесс свертывания крови) наблюдается совершенно иная микрофлюориметрическая и микроскопическая картина: отмечаются статистически значимые истощение функционального резерва клеточных ядер (рисунок, а, Б), быстрое "выгорание" красного свечения в результате истощения лизосомального аппарата (рисунок, б, Б), значительно более выраженная "распластанность" клеток как результат гиперадгезивного состояния НГК при умеренном увеличении параметра ИКС/ИЗС (рисунок, в, Б). Совершенно иная картина обнаружена и при исследовании спонтанного повреждения НГК: если в исходном состоянии только 1–2% клеток оказались нежизнеспособными, то после вискозиметрической травмы в пре-

паратах обнаружено до 12% поврежденных клеток. Таким образом, у пациентов с прогрессирующей стенокардией вискозиметрическая травма еще более сокращает жизнеспособность НГК: появление активных клеток со спонтанной секрецией приводит к истощению функциональных резервов этого клеточного звена, а дополнительная вискозиметрическая травма еще более усугубляет его функциональную недостаточность, что приводит к гибели клеток и дальнейшему углублению нарушений клеточно-клеточной коммуникации.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. В основе участия НГК в патогенезе стабильного и нестабильного течения ИБС лежат различные механизмы клеточной активации.

2. При стабильном течении ИБС активация НГК, обусловленная сдвиговой травмой при пассаже через зоны стенотического поражения коронарных артерий, может способствовать переходу стабильного течения заболевания в нестабильное: повышение чувствительности НГК к активационным стимулам реализуется посредством кооперативной активации сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и дополнительной альтерации эндотелия, что способствует инициации тромботического процесса.

3. При нестабильном течении ИБС появление активных НГК в циркулирующем кровотоке уже не связано с вискозиметрической травмой, поскольку важнейшее значение при этом приобретают активирующие влияния местных процессов тромбообразования и фибриноген-опосредованная активация НГК со спонтанным выбросом содержимого лизосомальных гранул, что, вероятно, еще более усугубляет нарушение гемостазиологического равновесия и повреждение эндотелия сосудистой стенки.

Литература

1. Akkerman J. V. N., Kare Nieuwenhuis H. K., Sixma J.J. Thrombosis and atherosclerosis. Vienna, 1986. Vol. I-IV.
2. Dippel K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. 1-st edition. Manheim, 1992.
3. Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрина Н. Х. Реология крови. М., 1982.
4. Verstraete M., Vermilen J. Thrombosis. Leuven, 1984.
5. Del Maschio A., Macluf J., Corvasier E., Grange M. I., Bergeat P. // Nouv. Rev. Fr. Haematol. 1985. Vol. 27. P. 275-278.
6. Oastes A. M., Salem H. H. // Blood. 1987. Vol. 70. P. 846-851.
7. Plow E. F., Plescia J. // Thromb. and Hemost. 1986. Vol. 59, N 3. P. 360-363.
8. Lahav J., Dardik R., Stein O. // Semin. Thromb. and Hem. 1987. Vol. 13. P. 352-360.
9. Тепляков А. И., Кручинский Н. Г., Куриленко Е. Г. // Наука и медицина - Чернобыль: Тез. докл. междунар. конф. Минск, 1993. С. 43-44.
10. Карнаухов В. Н. Люминесцентный спектральный анализ клетки. М., 1978.
11. Krouchinsky N. G., Teplyakov A. I., Ostapenko V. A., Dymova L. G., Chegerova T. I. // Anal. Cell. Pathol. 1994. Vol. 6, N 3. P. 191.

Могилевский филиал
Научно-исследовательского института
радиационной медицины
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Поступила 20.03.96.