

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 577.355

КРОВЬ КАК АКТИВНЫЙ КОЛЛОИД. НЕЛИНЕЙНЫЕ ЭФФЕКТЫ, НАБЛЮДАЕМЫЕ ПРИ СЕДИМЕНТАЦИИ КРОВИ, РАЗВЕДЕННОЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ

В.Л. Воейков*, Е.В. Буравлева*, С.Э. Кондаков**

(Биологический* и химический** факультеты МГУ; e-mail: kse@excite.chem.msu.su)

Изучена динамика седиментации клеток крови при ее последовательном разведении физраствором *in vitro*. Обнаружен колебательный характер изменения скорости оседания, связанный с относительным содержанием физраствора в крови. Показано, что в зависимости от разведения крови физраствором наблюдается немонотонное изменение средней скорости оседания крови.

Ключевые слова: оседание эритроцитов, нелинейная динамика, биокolloиды, активная коллоидная система, *in vitro* моделирование физиологических процессов.

Ранее было экспериментально показано, что при инструментальной регистрации процесса седиментации клеток крови с высоким пространственно-временным разрешением проявляются многочисленные нелинейные эффекты изменения скорости оседания клеточной массы, не находящие объяснения в рамках существующих физико-химических моделей, оперирующих с вязко-упругими свойствами среды [1].

Известно, что кровь, изъятая из кровеносных сосудов, некоторое время сохраняет свою метаболическую активность. Изучая процессы седиментации *in vitro*, мы можем прогнозировать поведение крови *in vivo* [2]. Это позволяет предположить, что данный подход может служить основой создания метода контроля индивидуального действия применяемого фармацевтического препарата у человека. Так как в большинстве случаев инфузионное введение лекарственных средств проводится в физиологическом растворе, важно изучить возможное влияние добавок физиологического раствора (0,9%-й водный раствор хлорида натрия, изотоничный плазме крови) на процесс седиментации клеток крови.

Цель данной работы – изучение динамики процесса оседания эритроцитов в цельной крови с высоким пространственно-временным разрешением при ее последовательном разведении физиологическим раствором.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на образцах как венозной, так и капиллярной (взятой из пальца) крови,

полученной от здоровых доноров (21 человек). Методика постановки опытов, техника выполнения эксперимента и обработки полученных данных описаны нами ранее [1].

В тех случаях, когда изучали влияние на оседание крови физиологического раствора, в лунки предварительно вносили заданный объем тестируемой жидкости, затем добавляли кровь до объема 180 мкл и тщательно перемешивали.

Результаты и их обсуждение

Поскольку процесс оседания зависит от клеточного состава крови и протекания в ней биохимических реакций, влияющих на взаимодействие клеток крови, были поставлены эксперименты по изучению динамики оседания крови (ДОК), моделирующие введение физиологического раствора в кровеносное русло. Для этого проводили одновременную фиксацию седиментации форменных элементов крови с высоким временным разрешением в исходном состоянии и при разной степени ее разведения физиологическим раствором.

На рис. 1 приведены типичные для здорового донора кривые седиментации форменных элементов крови, полученные при наблюдении за движением границы разделения фаз разведенной физиологическим раствором крови: Н/Р – неразведенная кровь (0%-е разведение) и Х% – соответствующее разведение. Оказалось, что при добавлении физиологического раствора изменение показателя СОЭ (мм/ч) происходит нелинейно. Полученная в нескольких опытах зависимость для одного образца крови приведена на рис. 2.

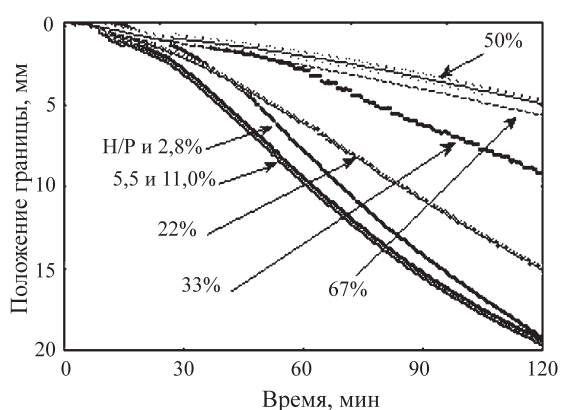


Рис. 1. Влияние разведения крови физиологическим раствором на движение границы оседания крови. Н/Р – неразведенная кровь, соответствующее разведение приведено в %

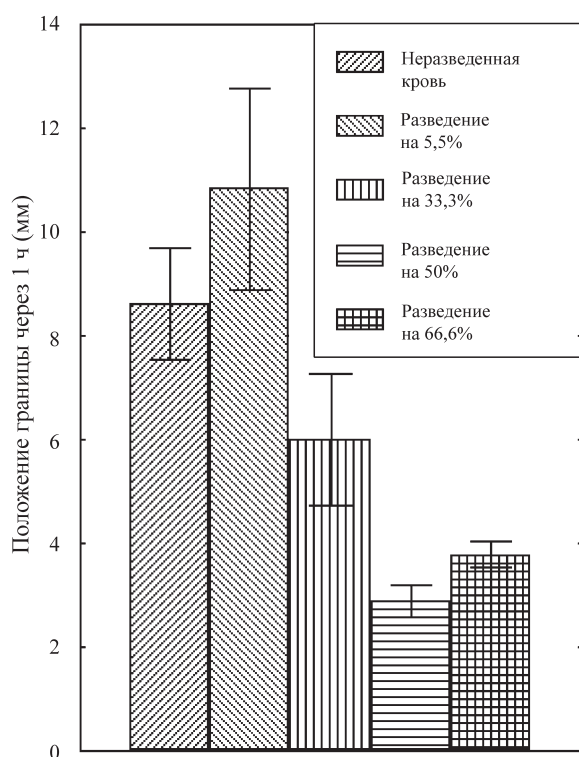


Рис. 2. Положение границы оседания крови здорового донора, разведенной физиологическим раствором в разных соотношениях через 1 ч после начала наблюдения ($p < 0,05$)

В большинстве случаев при небольшом разведении крови физиологическим раствором (до 10–12%), что эквивалентно внутривенному вливанию до 600 мл физиологического раствора, при расчете на средний объем циркулирующей крови 5 л в ДОК здоровых доноров не наблюдается значительных изменений.

Кривые, описывающие временную эволюцию границы оседания крови (рис. 1), демонстрируют, что зависимость скорости оседания крови от сте-

пени разведения ее физиологическим раствором не является монотонной. При разведении крови физиологическим раствором на 5,5–11,0% красные клетки вначале оседают быстрее, но через некоторое время средняя скорость их оседания снижается, и граница красная кровь/плазма в разведенной крови начинает опускаться медленнее, чем в неразведенной. При увеличении степени разведения крови физиологическим раствором средняя скорость движения границы все более снижается по сравнению со скоростью движения границы в неразведенной крови. Наибольшее замедление оседания для крови здоровых доноров оказывает разведение на 50%, причем этот эффект сохраняется на протяжении многих часов наблюдения (до 10 ч). Только при очень большом разведении (на 67%) скорость движения границы вновь увеличивается. Усредненные значения изменения скорости седиментации крови за 1 ч (показатель СОЭ) при разведении физиологическим раствором показаны в виде столбчатых диаграмм на рис. 2.

Более интересную картину можно наблюдать на графиках изменения мгновенных скоростей оседания (рис. 3). На приведенных графиках видны периодические изменения моментальных скоростей оседания, которые носят осцилляторный характер. Изменение частоты и величины изменения мгновенных скоростей можно охарактеризовать числовым индексом пульсаций (далее ИП), определяемым как количество пульсаций в единицу времени.

Можно констатировать, что поведение слаборазведенной крови мало отличается от поведения крови без добавления физиологического раствора. При разведениях от 5,5 до 11,0% ИП регистрируемой скорости процесса сглаживаются (рис. 3, б). Как нами было показано ранее [1], пульсации мгновенных скоростей оседания отражают размывание границы эритромакса/плазма. Поскольку была обнаружена корреляция между ИП и физиологическим состоянием донора, снижение ИП при умеренном разведении крови физиологическим раствором свидетельствует о нормализации ее состояния. При дальнейшем повышении процентного содержания физиологического раствора (до 33%), т.е. при объемном разведении крови 2:1, наблюдается увеличение отклонений реальной скорости процесса от средних значений. Чаще всего ИП крови, разведенной на 33%, существенно больше ИП неразведенной крови. В норме активные движения границы оседания крови наблюдаются в течение 10 ч и более (рис. 3, в). Больше разведение крови физиологическим раствором, например в 2 раза (на 50%), снова приводит к резкому уменьшению разброса отклоне-

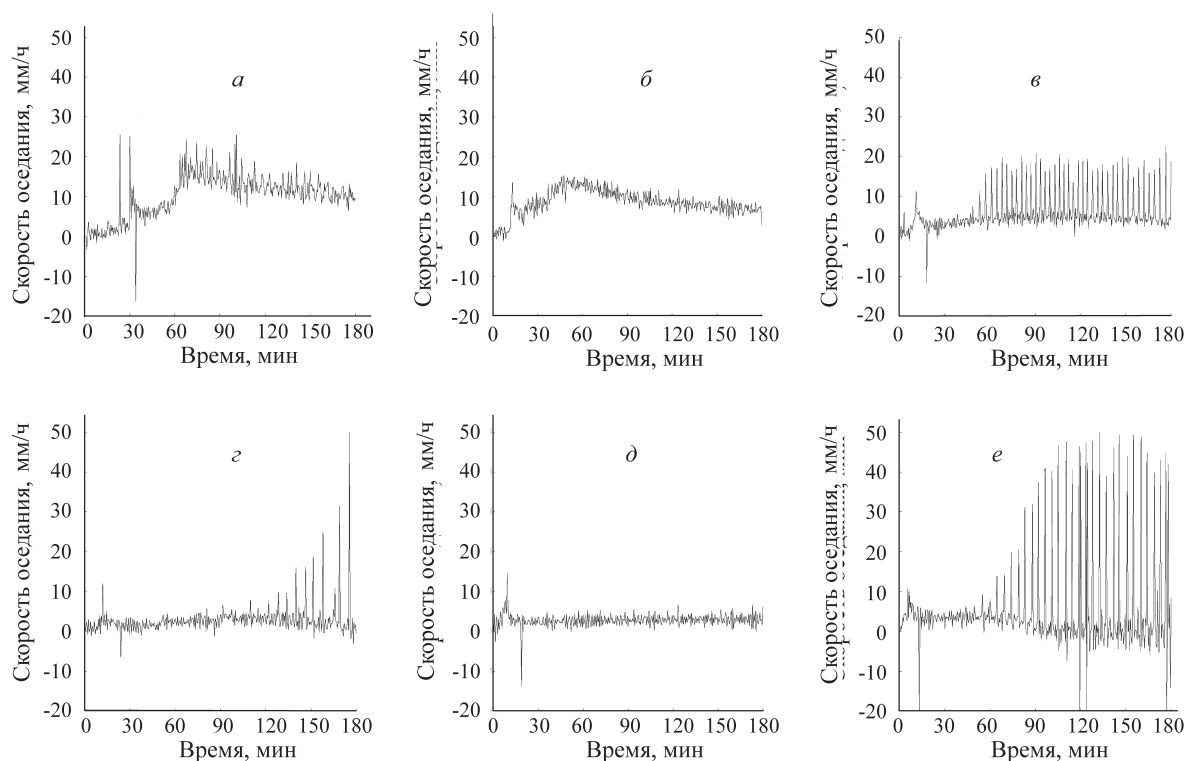


Рис. 3. Зависимость интенсивности осцилляций скорости оседания границы между красными клетками и плазмой от увеличения степени разведения образца крови здорового донора физиологическим раствором (*a* – неразведенная кровь, кровь, разведенная физиологическим раствором, %: *b* – 5,5; *в* – 33; *г* – 50; *д* – 67; *е* – 83

ний скорости оседания от средних значений (рис. 3, *г*). Характерно, что при этом разведении движения границы оседания крови у здоровых доноров начинаются поздно (спустя 2–3 ч после начала наблюдений), а у некоторых обследованных здоровых добровольцев на протяжении всего наблюдаемого процесса оседания (до 10 ч) движения границы были настолько малы, что в результате перекрывались ошибкой измерения прибора. Дальнейшее увеличение концентрации физраствора (более 70%) снова ведет к значительному возрастанию ИП дискретных скоростей изменения положения границы (рис. 3, *е*).

Макрокинетика процесса, хорошо различимая на получаемых РОЭ-граммах в присутствии физиологического раствора, также немонотонна и характеризуется наличием нескольких своеобразных периодов, обнаруженных нами ранее для цельной крови [1]. Среди этих периодов можно выделить «lag»-период, в течение которого кровь вообще не оседает; следую-

щий период характеризуется начальным ускорением оседания, за которым следует скачкообразное увеличение средней скорости процесса, после которого достигается максимальное значение СОЭ, а затем происходит его постепенное снижение.

Следует отметить, что в процессе разведения крови изменение ее реологических свойств происходит немонотонно. При концентрации физиологического раствора более 15% динамика седиментации форменных элементов начинает изменяться, и средняя скорость оседания крови замедляется, чем можно объяснить появление ишемии при использовании больших концентрации физиологического раствора в клинической практике *in vivo*. Таким образом, дальнейшее развитие данного направления исследований может оказаться полезным для создания метода контроля индивидуальной дозировки инфузионных растворов при их применении в медицинской практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воейков В.Л., Буравлева Е.В., Кондаков С.Э. Процесс оседания клеток крови как активного коллоида. Немонотонный характер оседания цельной крови, выявляемый при видеорегистрации с высоким пространственно-временным разрешением // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2011. **52**. С. 313.
2. Gurfinkel Yu., Bouravleva E.V., Voeikov V.L. High temporal resolution of erythrocyte sedimentation (ESR-graphy) as a tool for evaluating drug action // *Biorheology*. 2002. **39**. N 5. P. 675.

Поступила в редакцию 12.05.12

BLOOD AS ACTIVE COLLOID SYSTEM. STUDY OF BLOOD SEDIMENTATION UNDER A DILUTION OF SALINE**V.L. Voeikov, E.V. Buravleva, S.E. Kondakov***(Faculty of Biology, Faculty of Chemistry M.V.Lomonosov Moscow State University)*

The dynamics of blood sedimentation by successive dilution of saline solution *in vitro* was studied. Due to the application of the principles of the system of technical vision detailed analysis was performed and nonlinear macrokinetic patterns of whole and diluted by saline blood sedimentation were studied. The dynamic changes in the density of the boundary between plasma and red cells, are manifested in the oscillatory nature of the process of sedimentation. The correlation between ESR (erythrocyte sedimentation rate) and concentration of saline was determined.

Key words: *red blood sedimentation, non-linear dynamics, biocolloids, active colloidal system, in vitro simulation of physiological processes*

Сведения об авторах: *Воейков Владимир Леонидович* – профессор кафедры биоорганической химии биологического факультета МГУ, докт. биол. наук (v109028v1@yandex.ru); *Буравлева Екатерина Владимировна* – мл. науч. сотр. кафедры биоорганической химии биологического факультета МГУ, канд. мед. наук (b_u_k_a@mail.ru); *Кондаков Сергей Эмильевич* – вед. науч. сотр. кафедры химической кинетики химического факультета МГУ, докт. фарм. наук (kse@excite.chem.msu.su).