

УДК 616-092:[615.9:579.842.23]:591.81.:591.81.:591.85]-092.9(045)

О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЧУМНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П.

ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава

Подробная информация об авторах размещена на сайте

«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

В статье представлены результаты исследования характера нарушений вязкостных свойств крови при различных скоростях сдвига в динамике экспериментальной чумной интоксикации различной степени тяжести, достигаемой использованием эндотоксина в дозах, эквивалентных ЛД25 и ЛД50. Установлена корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности аутоинтоксикации и изменением интегративных показателей состояния реологических свойств крови экспериментальных животных.

Как известно, ведущим клиническим признаком чумной инфекции и интоксикации, определяющим тяжесть течения и исход патологии, является геморрагический синдром [3,8]. Несмотря на многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения, посвященные патогенетическому обоснованию принципов комплексной терапии заболевания, до настоящего момента эффективность лечения тяжелых форм патологии в ряде случаев остается достаточно низкой. Совершенствование методов терапии грамотрицательных инфекций с использованием антибиотиков широкого спектра действия в ряде случаев не только не сопровождается положительной динамикой клинических проявлений, но приводит к развитию эндотоксинового шока в связи с массивным распадом бактериальной микрофлоры и усиленным поступлением в кровотоки эндотоксина [4].

Закономерными проявлениями патогенного воздействия эндотоксина на макроорганизм являются расстройства системной гемодинамики, регионарного кровотока, микроциркуляции [1]. Изучение состояния коагуляционного гемостаза и фибринолиза при чумной интоксикации позволило выявить определенные механизмы развития геморрагического синдрома при указанной патологии [2,3,5]. Тем не менее, до настоящего момента ос-

таются практически неизученными реологические свойства крови при чумной интоксикации. В тоже время, показатели реологии могут быть использованы в качестве объективных критериев оценки реактогенности токсических, ферментных факторов патогенности и антигенов чумного микроба, в частности эндотоксина.

Целью настоящей работы явилось исследование характера нарушений реологических свойств крови в динамике чумной ЛПС-интоксикации различной степени тяжести, а также установление взаимосвязи между степенью выраженности аутоинтоксикации и изменением интегративных показателей состояния реологических свойств крови при различных скоростях сдвига.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели использованы различные варианты моделирования чумной интоксикации, достигаемые внутрибрюшинным введением беспородным белым мышам обоего пола массой 18-20 г фракции ЛПС эндотоксина чумного микроба вакцинного штамма ЕВ в дозах, эквивалентных ЛД25 и ЛД50. Токсин приготовлен в ФГУЗ «Российский НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора города Саратова.

Исследования проведены в динамике интоксикации: на легкой и среднетяжелой формах патологии, которые развива-

лись соответственно спустя 1,5–2 и 4 часа после внутрибрюшинного введения эндотоксина экспериментальным животным.

Для оценки степени аутоинтоксикации исследовали содержание молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови общепринятым спектрофотометрическим методом.

Оценка состояния реологических свойств крови проведена с использованием анализатора крови реологического (АКР-2) при различных скоростях сдвига (5, 10, 20, 50, 100, 150, 200, 300 с⁻¹), что позволило в определенной степени экстраполировать результаты проведенных нами исследований на состояние вязкостных свойств крови в различных отделах сосудистого русла с различной скоростью кровотока в них. Так, вязкость крови при низких скоростях сдвига (до 20 с⁻¹) характерна в большей степени для сосудов микроциркуляторного русла, в интервале 20 с⁻¹–100 с⁻¹ – для артерий малого и среднего калибров, а средние и высокие скорости сдвига (в диапазоне от 100 с⁻¹ до 300 с⁻¹) моделируют кровоток в артериях крупного калибра [7]. По полученным показателям вязкости крови определены индексы агрегации и деформируемости эритроцитов.

Результаты и их обсуждение

При изучении показателей вязкости крови на модели интоксикации, достигаемой введением ЛПС в дозе, эквивалентной ЛД₂₅, уже спустя 1,5–2 часа после введения токсина выявлено снижение вязкостных свойств крови на средних и высоких скоростях сдвига ($p < 0,001$) (рисунок). Указанный период наблюдения оценивался нами как ранняя легкая стадия интоксикации, характеризующаяся незначительной адинамией, лихорадочной реакцией. Одновременно обнаружено накопление МСМ в сыворотке крови экспериментальных животных ($p < 0,001$).

Последующие исследования проведены спустя 4 часа с момента внутрибрюшинного введения ЛПС чумного микроба в дозе ЛД₂₅ белым мышам. Указанный период наблюдения характеризовался среднетяжелыми клиническими проявлениями патологии, о чем свидетельствовали адинамия, более выраженные лихорадочная реакция и одышка, развитие единич-

ных летальных исходов, прогрессирующее накопление МСМ в сыворотке крови ($p < 0,001$) экспериментальных животных. Утяжеление клинических проявлений патологии коррелировало со снижением вязкостных свойств крови при низких, средних и высоких скоростях сдвига ($p < 0,001$). Одновременно отмечено прогрессирующее снижение индексов деформируемости и агрегации эритроцитов ($p < 0,001$).

Анализируя механизмы выявленного нами феномена снижения вязкостных свойств крови при низких скоростях сдвига в период выраженных клинических проявлений патологии следует отметить, что в этом варианте моделирования характера кровотока важнейшая роль в формировании вязкости крови отводится высокомолекулярным острофазным белкам и полисахаридам, снижающим суммарный дзета-потенциал эритроцитов, способствующим образованию адгезивных мостиков между эритроцитами. Из всех плазменных белков наибольшее влияние на вязкость крови оказывает фибриноген [7].

В связи с этим очевидно, что одним из ведущих факторов обнаруженного нами снижения вязкостных свойств крови при низких скоростях сдвига может быть уменьшение концентрации фибриногена в плазме крови. Основанием для подобного заключения являются представленные ранее данные относительно резкого истощения содержания фибриногена и нарастания уровня продуктов паракоагуляции в крови при чумной интоксикации, достигаемой введением аутолизата *Y.pestis* вакцинного штамма EV [6].

В тоже время общеизвестно, что вязкостные свойства крови при высоких скоростях сдвига в значительной степени определяются не только количеством эритроцитов, но и состоянием структуры их мембран, способностью эритроцитов к адгезии, агрегации и деформируемости. В связи с этим не исключено, что выявленное нами снижение вязкости крови при средних и высоких скоростях сдвига на легкой и среднетяжелой стадиях интоксикации связано с дезорганизацией структуры эритроцитарных мембран в условиях интоксикации.

Целью последующих исследований явилось установление дозозависимых эффектов чумного ЛПС на состояние реологических свойств крови. Для решения поставленной задачи моделирование чумной интоксикации достигалось внутрибрюшинным введением ЛПС в дозе, эквивалентной ЛД50. Исследования проведены в сроки, аналогичные таковым в экспериментах, с использованием токсина в дозе ЛД25, то есть спустя 1,5-2 и 4 часа после введения ЛПС экспериментальным животным.

В указанной модификации экспериментов спустя 1,5-2 часа с момента введения токсина отмечено возрастание уровня МСМ в сыворотке крови экспериментальных белых мышей уже на стадии легких клинических проявлений патологии ($p < 0,001$).

При этом у экспериментальных животных были отмечены одышка, лихорадочная реакция и выраженная адинамия. Прогрессирующая интоксикация сочеталась со снижением вязкости крови при всех скоростях сдвига ($p < 0,001$). Индексы деформируемости и агрегации эритроцитов были снижены по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

Аналогичная закономерность снижения вязкостных свойств крови на всех скоростях сдвига ($p < 0,001$) была выявлена и на стадии среднетяжелых клинических проявлений интоксикации спустя 4 часа после введения токсина экспериментальным животным. Одновременно отмечалось прогрессирующее накопление МСМ ($p < 0,001$) по мере утяжеления клинических проявлений интоксикации.

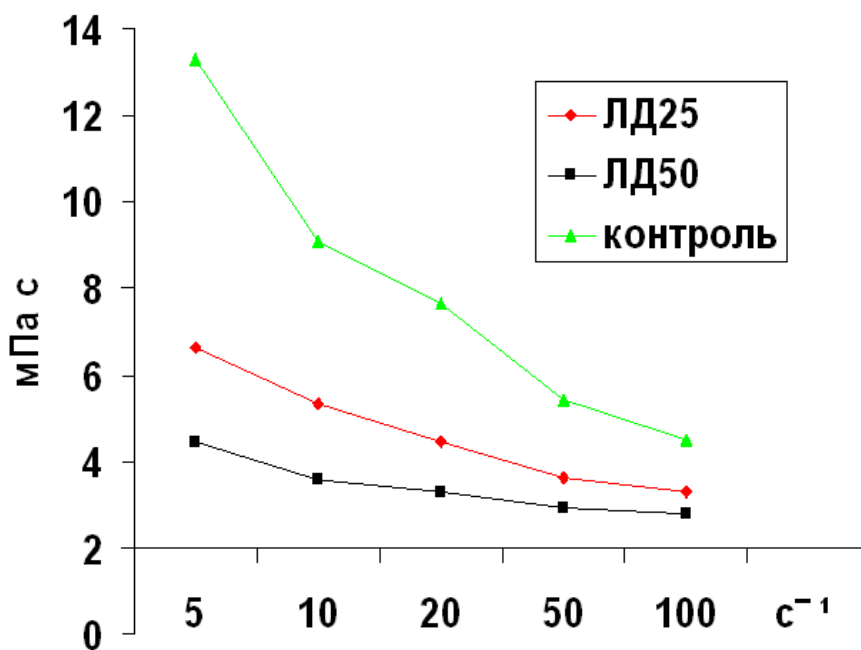


Рис. 1. Влияние различных доз чумного ЛПС (ЛД25 и ЛД50) на показатели вязкости крови при низких и средних скоростях сдвига у белых мышей на среднетяжелой стадии интоксикации.

Таким образом, в различных вариантах моделирования чумной интоксикации с использованием ЛПС в дозах, эквивалентных ЛД25 и ЛД50, выявлена общая закономерность накопления МСМ и снижения реологических свойств крови, индексов деформируемости и агрегации эритроцитов при различных скоростях

сдвига, коррелирующая с тяжестью течения изучаемой патологии.

Полученные нами результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. К ведущим патогенетическим факторам расстройств регионарного кровотока и микроциркуляции при чумной интоксикации, индуцируемой ЛПС *Y.pestis*, относятся снижение реологиче-

ских свойств крови при различных скоростях сдвига, снижение индексов деформируемости и агрегации эритроцитов. Активация процессов ПОЛ, выявленная в динамике различных моделей чумной интоксикации, коррелирует со степенью. Увеличение выраженности аутоинтоксикации коррелирует со снижением вязкостных свойств крови у экспериментальных животных при различных скоростях сдвига в динамике чумной ЛПС-интоксикации.

2. Выявлен дозозависимый эффект ЛПС *Y.pestis* на вязкостные свойства крови и дестабилизацию эритроцитарных мембран.

3. Снижение вязкостных свойств крови, индексов деформируемости и агрегации эритроцитов коррелирует в динамике прогрессирующих форм ЛПС-интоксикации с увеличением содержания в крови МСМ и нарастанием тяжести клинических проявлений патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Анисимов, А.Н. Факторы *Y.pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов. Сообщение 1./ А.Н. Анисимов // Молекулярная генетика, микробиол. и вирусол. – 2002. - №3. – С.3-23.
2. Домарадский, И.В. Чума./ И.В. Домарадский. – М., «Медицина»; 1998. – С. 33-34.
3. Евлахова, С.П. Протеазы, протеаза чумного микроба, очистка, характеристика. *Y.pestis*, штамм ЕВ 76./ С.П. Евлахова, Б.Н. Мишанькин // Биотехнология. – 1994. - №8. – С.21-24.
4. Ленинджер, А. Молекулярные основы структуры и функции клетки. Биохимия. / А. Ленинджер. - М.: «Мир»; 1999. – С. 390-422.
5. Наумов, А.В. Иммунология чумы / А.В. Наумов, М.Ю. Ледванов, И.Г. Дроздов. – Саратов; 1992. – С.19-22.
6. Понукалина, Е.В. Патогенез геморрагического синдрома при чумной интоксикации / Е.В. Понукалина, Г.Н. Маслякова, В.И. Ковалев и др. – Саратов, 1990. – С. 9-20.
7. Ройтман, Е.В. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике / Е.В. Ройтман, Н.Н. Фирсов, М.Г. Дементьева и др. //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. - №3, (3). – С. 5-12.
8. Tapper, H. Modulation of hemostasis mechanisms in bacterial infections diseases / H. Tapper, H. Herwald // Blood. – 2000. – Vol. 96. - №7. - P. 2329-2337.

ON PATHOGENETIC INTERRELATION OF BLOOD FLOW PROPERTIES DISORDERS AND LEMIC INTOXICATION COARSE SERIOUSNESS

Afanasyeva G.A., Chesnokova N.P.

Saratov state medical university of Roszdrav

The disturbances of the blood viscosity at different shear rates in dynamics of plague intoxication were investigated. Experimental plague intoxication of different degrees of severity was reached by parenteral administration to mice of an endotoxin in a dose equivalent to LD50 and LD25. Correlation between the degree of autointoxication severity and integrative indices of rheological properties of the blood was established.