

УДК 612.112+612.111.7:612.23

МЕДИЦИНА

Член-корреспондент АН Армянской ССР Э. С. Габриелян, Э. А. Амроян,
М. Р. ГригорянИсследование влияния изменений газового состава крови
на функциональное состояние лейкоцитов и тромбоцитов

(Представлено 1/X 1986)

Развитие исследований регуляции циркуляторного гомеостаза со всей очевидностью показало, что он в равной мере определяется функциональным состоянием как сосудистой сети, так и элементов крови (1). Соответственно и изучение тех или иных типов воздействия на гемоциркуляцию необходимо вести в плане исследования их сочетанных гематовазальных эффектов. Сказанное относится и к изменениям газового состава крови, который рассматривается в качестве весьма важного звена регуляции регионального кровообращения, особенно мозгового и коронарного. Эффекты гипоксии, гипероксии, гиперкапнии и т. д. на региональный кровоток трактуются в настоящее время как чисто сосудистые воздействия. Тщательному анализу в многочисленных исследованиях подвергнуты сосудорасширяющие воздействия понижения pO_2 (нормокапническая гипоксия) и увеличения pCO_2 (2-5). Однако влияние этих факторов на функциональное состояние элементов крови практически не изучено.

Целью настоящей работы явилось исследование влияния изменений газового состава крови на функциональное состояние тромбоцитов и лейкоцитов, которые способны самыми разнообразными путями влиять на циркуляторный гомеостаз.

Исследование выполнено на 20 кошках массой 2,5—4 кг. Изменения газового состава крови достигались варнациями ингаляционной смеси в условиях ИВЛ и контролировались на микроанализаторе «Radiometer» (Дания). Гиперкапнию вызывали добавлением 5% CO_2 к вдыхаемому воздуху, гипоксию—вдыханием смеси 5% кислорода с азотом (6). Кровь забирали из бедренной артерии на высоте стабилизированных сдвигов pO_2 и pCO_2 при длительности изменений газового состава не менее 10 мин. Уровень изменений этих показателей составлял соответственно от 83,4 до 29,6 мм рт. ст. и от 26,5 до 70,3 мм рт. ст. Агрегацию тромбоцитов и их секрецию контролировали в БТП на агрегометре «Payton» (США) и в цельной крови на агрегометре «Chrono-Log» (США). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ и коллаген (Dade).

Полиморфноядерные лейкоциты ПМЯЛ выделяли методом осаждения эритроцитов декстраном с последующим их лизисом (7). Уро-

вень генерации супероксидных радикалов (СОР) оценивали по восстановлению феррицитохрома при длине волны $\lambda = 550$ нм⁽⁸⁾. В качестве стимулятора лейкоцитов использовали γ -гексахлорциклогексан, который посредством индукции синтеза лейкотриена В₄ приводит к образованию СОР⁽⁹⁾.

Способность ПМЯЛ влиять на развитие ангиоспазма исследовали на перфузируемом сегменте сонной артерии кошки, диаметр которой контролировали с помощью блока для оптического измерения диаметра, модель 275 К (ФРГ)⁽¹⁰⁾. Проагрегантную активность ПМЯЛ оценивали по способности фильтрата активированных ПМЯЛ увеличивать агрегацию тромбоцитов, индуцируемую АДФ (10^6 -М). Чтобы избежать артефактов, связанных с изменениями оптической плотности, данное исследование проводили не оптическим, а электродинамическим методом на универсальном агрегометре «Chrono-Log». В обоих последних случаях активация ПМЯЛ достигалась воздействием форбил-метионил-лейцил-фенилаланина (ФМЛФ) (10^7 -М), который отличается от γ -гексахлорциклогексана меньшей выраженностью своих сосудисто-тромбоцитарных эффектов.

Данные обработаны статистически с применением критерия Стьюдента—Фишера и непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Утни.

Результаты исследования показали, что при острой гипоксии и при гиперкапнии наблюдается тенденция к уменьшению агрегации тромбоцитов, более отчетливая в последнем случае. Этот эффект выражен как в цельной крови, так и в БТП и не зависит от применяемого агреганта (таблица). Ранее проведенный анализ показал, что антиагрегантное действие рСО₂ связано с прямым влиянием на тромбоциты и, следовательно, может наблюдаться в условиях *in vitro*⁽¹¹⁾. Этот вопрос не вполне ясен в случае гипоксии. Согласно некоторым данным в условиях *in vitro* гипоксия вызывает усиление агрегации тромбоцитов⁽¹²⁾ и провоцирует развитие тромбоэмболических расстройств⁽¹³⁾, связанных как с изменением тромбоцитарных функций, так и с увеличением свертываемости крови, уменьшением ее фибринолитической активности и т. д.⁽¹⁴⁾. Поэтому можно предположить, что в отличие от понижения агрегируемости тромбоцитов при гиперкапнии, в случае гипоксии оно носит вторичный характер и является проявлением секвестрации активных тромбоцитов при внутрисосудистом агрегатообразовании и микроэмболическом синдроме. Известно, что в этих случаях оцениваемая обычным методом агрегация тромбоцитов понижается^(15,16).

В еще большей степени различия в воздействии гиперкапнии и гипоксии прослеживаются в случае исследования их влияния на функциональное состояние ПМЯЛ. Для его оценки был избран интегральный параметр их функциональной активности—способность генерировать СОР. Их образование отражает характерный для активированных ПМЯЛ «метаболический взрыв», а кроме того с образованием СОР связано воздействие ПМЯЛ на сосудистый тонус, гемостаз и т. д.⁽¹⁾. Исследования показали, что при гипоксии способность ПМЯЛ генерировать СОР достоверно увеличивается (таблица). В случае же

Влияние гипоксии и гиперкапнии на функциональное состояние тромбоцитов и ПМЯЛ

	Агрегируемость тромбоцитов				Генерация СОР ПМЯЛ, отн. ед.
	БТП, %		Цельная кровь, ом		
	АДФ, 10 ⁻⁴ М	Коллаген, 2мкг/мл	АДФ, 10 ⁻⁴ М	Коллаген 2 мкг/мл	
Контроль	61,2 51,1÷68	66,3 55,1÷77,5	17,4 14,8÷20	31,2 25÷37,4	0,75 0,1÷0,3
Гипоксия	50,0* 44,5÷55,6	33,3* 32,1÷44,5	17,3 14,3÷20	22,2* 17,6÷26,8	1,52* 1,2÷1,8
Контроль	72,5 57,9÷87,1	78,4 61÷95,8	23,3 14,5÷32,1	30,4 23,2÷37,6	2,0 1,1÷3,0
Гиперкапния	47,5* 36,2÷58,7	25,3** 14,3÷40,3	2,8** 0,0÷5,6	29,8 22÷37,6	2,9 1,6÷3,2

* $P < 0,05$.

** — $P < 0,01$.

гиперкапнии это увеличение носит характер тенденции и не является достоверным.

Прямое изучение сосудисто-тромбоцитарных эффектов активированных ПМЯЛ также позволило выявить их изменения при гипоксии, но не гиперкапнии. При гипоксии способность лейкоцитов вызывать сокращение сосудистого сегмента увеличивается на 23,6% (15,2÷32,0, $P < 0,05$), а их проагрегантный эффект на 47,8% (20,0÷75,5, $P < 0,01$). При гиперкапнии же вазотропная активность ПМЯЛ возрастает мало (на 2,9%), а в 40% наблюдений она даже несколько уменьшилась.

Таким образом, изменение газового состояния крови сложным образом влияет на функциональное состояние тромбоцитов и ПМЯЛ. Можно допустить, что для острой гипоксии характерен его сдвиг, достаточно опасный для развития циркуляторных расстройств, связанных с гематогенными факторами. При этом изменение способности ПМЯЛ к активации может стать важным фактором, провоцирующим при гипоксии внутрисосудистое агрегатообразование тромбогенеза за счет активации тромбоцитов. С другой стороны, воздействие гипоксии на вазотропную активность ПМЯЛ раскрывает новую сторону ее участия в формировании разнообразных вазомоторных реакций. Известно, что при гипоксии, за счет непосредственного влияния недостатка кислорода на гладкую мускулатуру сосудов, развивается региональная вазодилатация с функциональной гиперемией (1,4). Это явление рассматривается в качестве важного фактора компенсации гипоксии соответствующим увеличением кровотока. Однако полученные данные показывают, что гипоксия, наряду с вазодилатацией, может привести и к другим видам вазомоторных реакций, действуя в частности через активацию ПМЯЛ. Не исключено, что в тех областях кровеносного русла, где произойдет активация и выброс вазоконстрикторов из ПМЯЛ, конечное изменение сосудистого тонуса будет результирующей прямого сосудорасширяющего действия гипоксии и опосредованного ПМЯЛ ее вазоконстрикторного эффекта. И если способность сосудов к вазодилатации ослаблена, например при атероскле-

розе, нарушениях иннервации и т. д., при острой гипоксии может наблюдаться развитие ангиоспазма. Это обстоятельство может иметь определенное значение в патогенезе развития дисциркуляции при гипоксии, особенно у людей с начальными формами ишемической болезни сердца и мозга, у которых достаточно выражена способность сосудов к ангиоспазму.

Интересно отметить, что активация ПМЯЛ выбранными стимуляторами во многом опосредуется лейкотриеном B_4 (9). Следовательно, изменения их функционального состояния при гипоксии могут в какой-то мере объясняться сдвигами в липоксигеназном пути метаболизма арахидоновой кислоты.

В этом смысле изменения pCO_2 не несут в себе подобной угрозы. Наоборот, мало влияя на ПМЯЛ, гиперкапния подавляет агрегируемость кровяных пластинок, препятствуя тем самым развитию нарушений агрегатного состояния крови. С другой стороны, сосудорасширяющий эффект pCO_2 является фактором, препятствующим развитию дисциркуляции, вызванной в частности дисфункцией ПМЯЛ. Следовательно, гипоксия и гиперкапния по характеру своего воздействия на клетки крови выступают как антагонисты, а поскольку в патологии они часто сопутствуют друг другу, можно допустить, что изменения pCO_2 в какой-то мере компенсируют неблагоприятное влияние гипоксии на клеточные факторы циркуляторного гомеостаза.

Подводя итоги, можно заключить, что влияние газового состава крови на региональное кровообращение не может связываться только с влиянием на сосудистый тонус. Анализ его воздействий раскрывает новые пути влияния газового состава крови на циркуляторный гомеостаз.

Ереванский государственный медицинский институт

Է. Ս. ԳՈՒՐԲԵԼՅԱՆ, Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ, Մ. Ռ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Արյան գազային բաղադրամասերի ներգործության ուսումնասիրությունը բրոմբոցիտների և լեյկոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի վրա

Ցավազրկման պայմաններում կատոնների վրա կատարված փորձերի պայմաններում բացահայտված է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի (կպման) նվազում սուր հիպոքսիայի և հիպերկապնիայի ժամանակ:

Թթվածնային քաղցի պայմաններում բարձրանում է լեյկոցիտների ազատ ռադիկալներ արտադրելու և անոթասեղմիչ ազդեցություն հասունացնելու ունակությունը, ինչը չի կարելի հավաստիություն հաստատել հիպերկապնիայի դեպքում:

Այդպիսով արյան գազային բաղադրամասերի փոփոխությունները դրսև-վորվում են բարդ և բազմերանգ ներգործություն թրոմբոցիտների և լեյկոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի վրա:

ЛИТЕРАТУРА — ՓՐԱՇԱԿՆԵՐՈՒՄ

- ¹ Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов, Клетки крови и кровообращение Айастан, Ереван, 1985. ² А. Л. Азин, Патол. физиол., т. 14, № 2, с. 56—58 (1983). ³ J. De. Meu, P. N. Vanhoutt, *Circulat. Res.*, v. 51 (1982). ⁴ С. А. Берштейн, М. И. Гуревич, А. И. Соловьев, Физиол. журн., № 4 с. 473—487 (1985). ⁵ Э. А. Амроян, Кровообращение, № 2, с. 49—51 (1977). ⁶ Э. С. Габриелян, Э. А. Амроян, Вазоактивные простагландины в гомеостазе мозгового кровообращения, Айастан, Ереван, 1983. ⁷ T. G. Gabig, S. I. Berman, B. M. Babior, *Blood*, v. 53, № 6, p. 1133—1139 (1979). ⁸ P. E. Newburger, M. E. Chovaniec, H. J. Cohen, *Blood*, v. 55, № 1 p. 85 (1980). ⁹ C. J. Meade J. Harvey, J. R. Boot e. a., *Biochem. Pharmacol.*, v. 32 p. 289 (1984). ¹⁰ A. Schabert, R. D. Bauer, R. Busse, *Pflügers Archiv*, v. 385, p. 239—242 (1980). ¹¹ Э. С. Габриелян, Э. А. Амроян, Бюл. экспер. биол. и мед., № 4, с. 391—393 (1984). ¹² M. Doni, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, v. 54, p. 1652—1658 (1978). ¹³ E. Genton, *Aspen. Adv. Carticl.*, v. 5, p. 468—492 (1970). ¹⁴ В. В. Баканская Физиол. журн., № 2, с. 219—221 (1986). ¹⁵ J. Knutsen, J. Gormsen, A. Skagen, *Tromb. and Haemost.*, v. 42 p. 1513—1522 (1980). ¹⁶ Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов, Ю. С. Тунян и др. Клин. мед., № 3, с. 68—71 (1985).

