



Методы поиска соединений, влияющих на гемореологию

- ***Гемореология*** наука о макро и микроструктуре кровотока, о динамических свойствах крови и «поведении» ее форменных элементов, которые определяют текучесть крови. Показатели реологических свойств крови стали изучать еще в конце прошлого столетия, но до сих пор параметры гемореологии четко не определены. Гемореология подразделяется на макро- и микрореологию.

- **Ведущими макрореологическими** характеристиками являются величины вязкости плазмы и гематокрита.
- **Основными микрореологическими** характеристиками крови, определяющими их течение и транспортный потенциал, являются агрегация и деформируемость эритроцитов.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- ■ Кровь – неньютоновская вязко-упругая тиксотропная жидкость, относящаяся к концентрированным суспензиям обратимо агрегирующих частиц и обладающая пределом текучести.
- 2. Ньютоновская жидкость – жидкость в которой напряжение всюду прямо пропорционально местной скорости сдвига, т.е. обладающая постоянной вязкостью. Вязкость ньютоновской жидкости зависит только от температуры и приложенного давления (плазма крови является ньютоновской жидкостью). Все остальные жидкости называются неньютоновскими. Причины «неньютоновости» обусловлены наличием в жидкости взвешенных частиц, крупных молекул или молекулярных агрегатов, собственными свойствами структурных элементов: деформируемостью, способностью объединяться в агрегаты и гидродинамической прочностью последних, а также особенностями движения структурных элементов.

3. Скорость сдвига – мера деформации в единицу времени или градиент скорости двух смежных слоев жидкости при наличии их смещения относительно друг друга. Обозначается как $\dot{\gamma}$, единица измерения с^{-1} .

4. Напряжение сдвига - тангенциальная касательная сила, приложенная к единичной площадке, которая обуславливает скольжение слоев жидкости друг за другом и следовательно создает поток. Напряжение сдвига обозначается как τ , единица измерения паскаль ($\text{Па} = \text{Н}/\text{м}^2$).

5. Деформация - относительное смещение частиц тела, при котором не нарушается непрерывность самого тела. Деформация обозначается как γ .

6. Вязкость - коэффициент, характеризующий сопротивление жидкости сдвигу. Вязкость обозначается как η и измеряется в $\text{мПа}\cdot\text{с}$ (более старое название «пуаз» и «сантипуаз»). Термин кажущаяся вязкость означает вязкость, измеренную на конкретном вискозиметре. Использование этого термина связано с тем обстоятельством, что нет стандартных приборов, которыми были бы оборудованы все лаборатории.

Эритроцит — основная клеточная популяция крови, активно участвующая в процессах физиологической агрегации. По этой причине между концентрацией эритроцитов и вязкостью крови существует высокая степень взаимосвязи.

Агрегация эритроцитов в монетные столбики обнаружена еще в XIX веке. Впервые наиболее полное исследование феномена агрегации эритроцитов сделал Robin Fareus. Им было показано, что безъядерные эритроциты млекопитающих проявляют обратимую агрегацию.

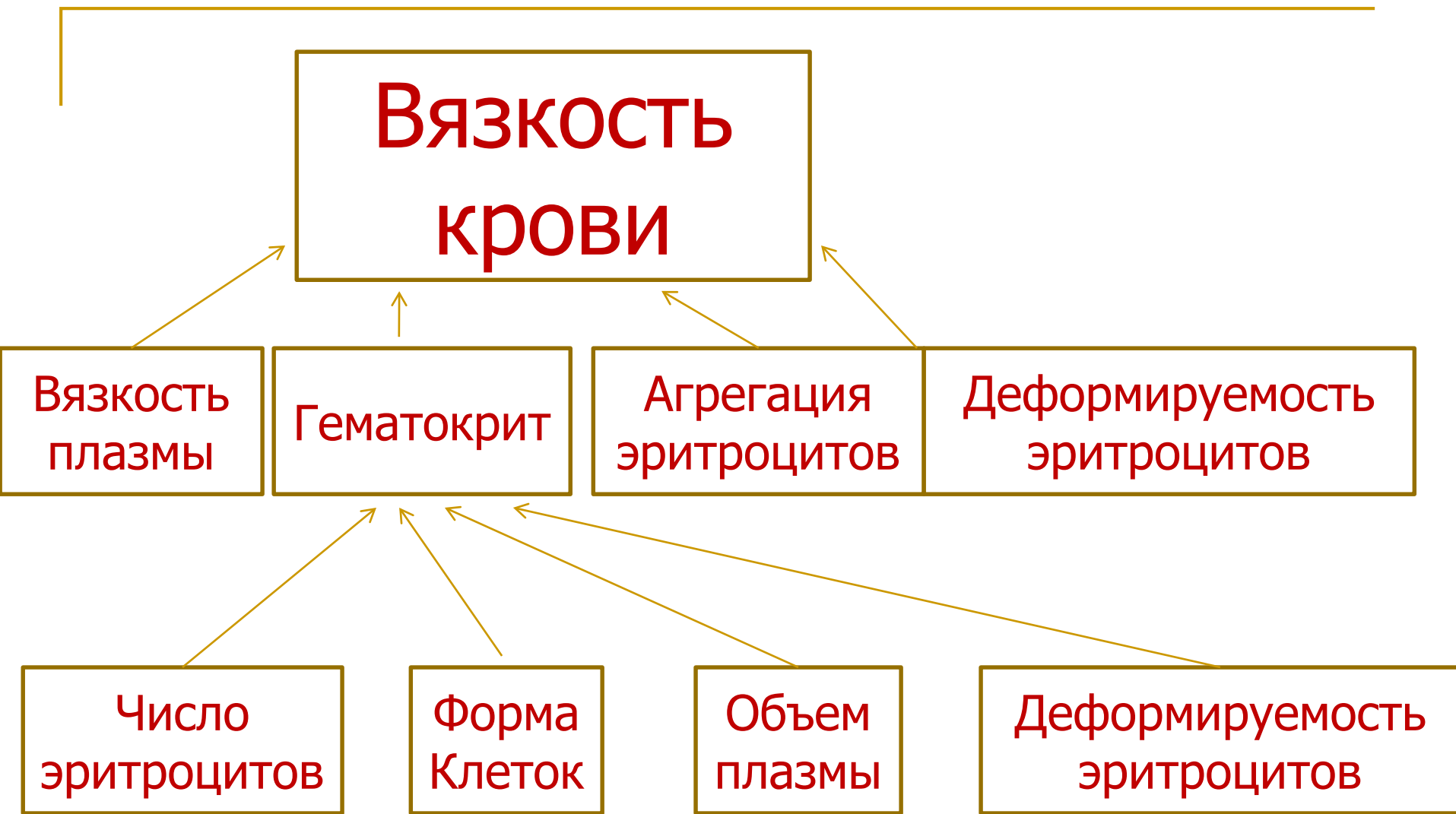
На данный момент существуют две модели агрегации эритроцитов (мостиковая модель и модель истощения).

СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ.

- Средства гемодилюции (солевые растворы, растворы натрия гидрокарбоната, энтеральные препараты, плазмозамещающие средства);
- Вазоактивные препараты (неспецифические ингибиторы фосфодиэстеразы способствующие повышению уровня цАМФ) – пентоксифиллин, дипиридомол, нафтилдрофурил;
- Тромбоцитарные дезагреганты (ингибиторы циклооксигеназы вызывающие торможение образования тромбоксана А₂ или торможение активации гликопротеиновых комплексов через блокаду АДФ-рецепторов) – ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел и др.;
- Антагонисты кальция: дилтиазем - верапамил, нифедипин и др.;
- Препараты метаболического действия – флавоноиды (танакан), средства для нормализации липидного обмена;

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СРЕДСТВ.

Dintenfass (1979) ввел понятие о синдроме гипервязкости и предложил считать, что этот синдром существует, если хотя бы один из гемореологических показателей превышает норму.



**А.В. Муравьев, С.В Чепоров Гемореология
(экспериментальные и клинические аспекты реологии
крови), 2009**

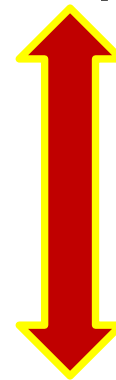
Системный подход к оценке влияния соединений на вязкость крови

Вязкость крови

Тромбогенный потенциал,
показатели
коагулограммы



Микроциркуляция



Эндотелий
сосудов



Поиск соединений обладающих гемореологической активностью.

- **Целью данного этапа является выявление соединений обладающих выраженной гемореологической активностью и превосходящих эталонные препараты.**
- **В экспериментальных исследованиях, для изменения гемореологического статуса используется ряд воздействий физической и химической природы, позволяющее получить выраженные реологические нарушения.**

Методы поиска соединений влияющих на вязкость крови

Скрининг гемореологической активности in vitro - стандартизация образцов крови к единому гематокриту 45% (моделирование синдрома повышенной вязкости крови, Плотников М.Б., 1996)

**Оцениваемые параметры:
вязкость крови, взвеси эритроцитов, плазмы;
деформируемость эритроцитов;
агрегация эритроцитов;
агрегация тромбоцитов.**

Исследования проводятся в соответствии с соглашением Российских специалистов по гемореологии об использовании унифицированных методов, оборудования, терминов, понятий, единиц измерения и записи результатов эксперимента

Вискозиметрия.

Обычно в исследованиях используются вискозиметры двух типов: ротационные и капиллярные.

Материал для исследования: кровь

В качестве стабилизатора крови можно использовать 3,8% раствор цитрата натрия (кровь:цитрат натрия – 9:1), гепарин (50-100 ЕД/мл, $\approx 0,01$ мл раствора гепарина, содержащего 5000 ЕД на 1 мл исследуемой крови) и трилон Б (0,3 мл 7% раствора на 10 мл крови).

Определение эффективности соединений в условиях экспериментальной патологии, сопровождающийся синдромом повышенной вязкости крови (in vivo).

Для проведения данных экспериментов можно использовать различные патологические модели сопровождающиеся синдромом гипервязкости крови. К наиболее распространенным относятся следующие модели:

- ишемические и реперфузионные поражения головного мозга
- инфаркт миокарда
- сахарный диабет
- системные воспалительные заболевания

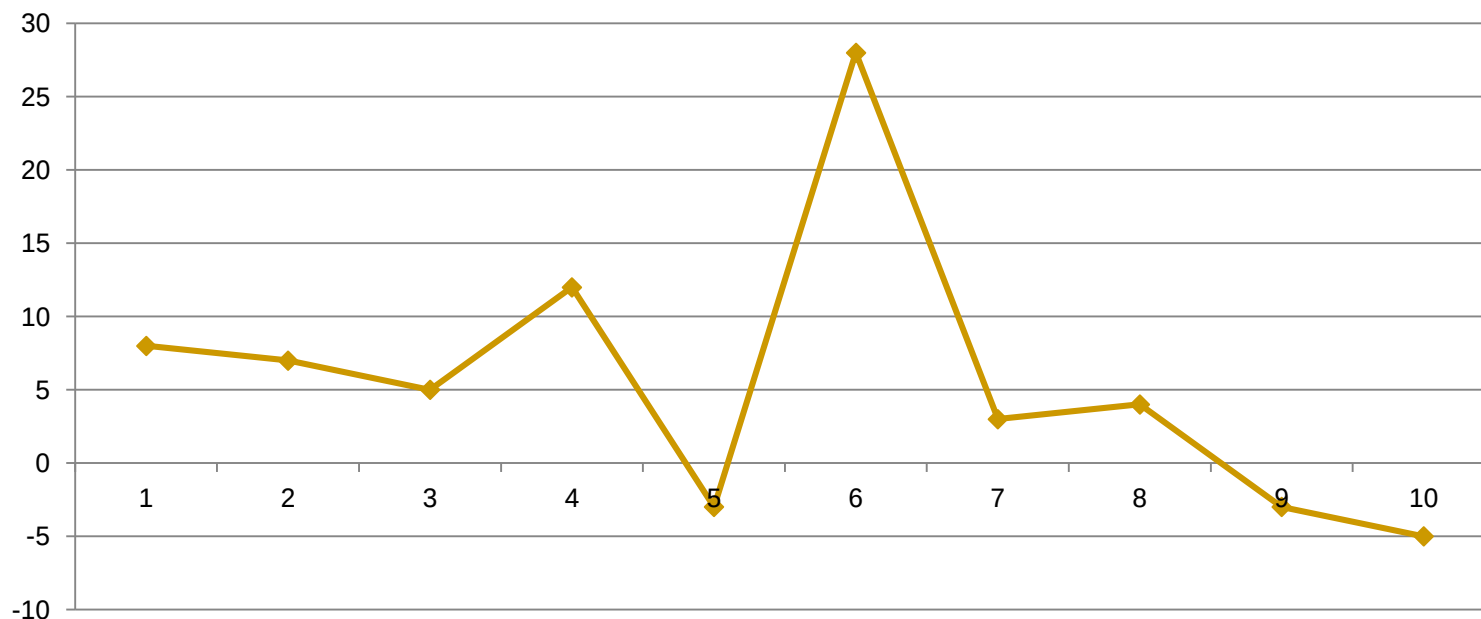


Рис. 1. Гемореологический профиль лиц с артериальной гипертонией (в сочетании с синдромом гипервязкости). Линией показан гемореологический профиль общей популяции больных артериальной гипертонией, а столбиками - у лиц с синдромом гипервязкости.

Обозначение: 1- вязкость крови при высоких скоростях сдвига; 2- вязкость крови при низких скоростях сдвига; 3- вязкость суспензии эритроцитов с Нт=45%; 4 - вязкость плазмы; 5- гематокрит; 6 - агрегация эритроцитов; 7 - концентрация фибриногена; 8 - индекс деформируемости эритроцитов; 9-отношение альбумин/глобулин; 10- отношение гематокрита к вязкости крови (характеризует эффективность доставки кислорода в ткани).

Углубленное изучение эффектов веществ в условиях патологии

1. Агрегация эритроцитов:

- методом оптической микроскопии;**
- фотометрическим методом**

2. Деформируемость эритроцитов:

- фильтрационный метод**
- визкозиметрия;**
- элонгация эритроцитов в проточной микрокамер**

3. Электрофизиологические характеристики:

- заряд мембраны (ДСМ+)**
- электрофоретическая подвижность**
- дзета-потенциал**

Мишени для поиска веществ влияющих на микрореологию крови (агрегацию и деформируемость эритроцитов)

Фосфодиэстераза

Аденилатциклаза

Кальмодулин

Кальциевый сигнальный путь

Рецепторы инсулина, соматотропного гормона, ацетилхолина, катехоломинов, простагландинов, иммуноглобулинов компонентов комплемента C3b и C4b, рецепторы к лектинам, церулоплазмину

Протеинкиназы A, C, тирозиновые и фосфотазы

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СРЕДСТВ НА ПАРАМЕТРЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ.

С этой целью могут использоваться как прямые так и косвенные методы.

К косвенным методам относится метод количественной оценке влияния препаратов на жизнеспособность тканей в условиях редуцированного кровообращения.

К прямым методам оценки микроциркуляторного русла относятся методы лазерной или ультразвуковой доплеровской флоуметрии.