

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

© В. С. СОЛОВЬЕВ

Тюменский государственный университет
und3@yandex.ru

УДК 612.111.112:91

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

THE STATE OF BLOOD SYSTEM UNDER CONTROLLED HYPERTHERMIA IN EXPERIMENTS

Управляемая гипертермия — это перспективный метод для лечения онкологических и иных патологий. Роль системы крови в обеспечении ее врожденных защитных свойств неспецифической резистентности и антигипоксических механизмов при гипертермии изучена недостаточно. В данной статье приводятся результаты острых и хронических экспериментов, проводимых на собаках и кроликах, подвергнутых перегреванию при температуре тела 42°C под наркозом и без него. Автором были изучены непосредственные эффекты в восстановительном периоде, измерены количественные параметры красной и белой крови, исследованы морфологические и функциональные свойства эритроцитов и лейкоцитов. В экспериментах с применением изотопов хрома и золота определялись перераспределительные реакции, объем циркулирующей крови, поглощение изотопов внутренними органами, свойства ретикулоэндотелиальной системы.

В результате были изучены роль мастобазофильной системы и токсические свойства сыворотки здоровых и перегретых животных; исследованы транспорт O₂ и CO₂, кислотно-щелочные параметры крови, сродство кислорода к гемоглобину. Установлены быстрые реакции костного мозга: миелограмма демонстрировала рост содержания моноцитов и мегакариоцитов, лейкограмма — преобладание реакций активации.

Было выяснено, что общий ответ организма на тепловое воздействие включает синдром гематологического стресса. Последний подтверждает теорию А. А. Богомольца об интегративной роли активной мезенхимы и системы крови в приспособительных механизмах организма.

Controlled hyperthermia is a perspective method to treat oncologic and other pathologies. The role of blood system in securing its congenital protective properties of

nonspecific resistance and anti-hypoxic mechanisms under hyperthermia are studied insufficiently. This article describes the results of acute and chronic experiments in dogs under anesthesia and without it and rabbits under controlled hyperthermia with body temperature of 42°C. The direct effects at rehabilitation period were studied. Quantities and functional parameters of red and white blood were detected. Morphological and functional properties of single leukocyte or erythrocyte were studied.

The experiments with use of chrome isotopes and gold were aimed to examine redistributive blood reaction, circulating blood volume, absorbing isotopes by internal organs, the properties of reticuloendothelial system. The role of mast basophilic system and toxic serum properties of healthy and overheated animals are studied. The oxygen and carbon dioxide transport, acid basic balance, oxygen affinity to hemoglobin are defined. The quick reactions of bone marrow are registered; the myelogram fixed the increase of monocytes and megacaryocytes. The leucogram indicated the prevalence of activation reactions.

The general organism answer under heat influence activates the syndrome of hematologic stress. It proves A. A. Bogomolets' theory about an integrative function of active mesenchyma and blood system in adaptive mechanism of organism under hyperthermia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. *Управляемая гипертермия, неспецифические механизмы защиты.*

KEY WORDS. *Controlled hyperthermia, nonspecific resistance mechanisms.*

Управляемая гипертермия в 70-90-е гг. довольно успешно применялась в нашей стране для лечения злокачественных новообразований различного генеза и локализации, чаще всего в сочетании с радиотерапией, химиотерапией и гипергликемией. Пионерами были сотрудники НИИ онкологии и медрadiологии МЗ БССР в Минске. Использовалась, как правило, управляемая гипертермия с применением воды или воздуха в качестве теплоносителя [5, 12]. В последнее десятилетие возросло внимание к управляемому перегреванию в лечении и профилактике онкологических, вирусных и других патологий с различными методическими приемами [1, 7, 8, 11, 14]. Авторы приводят данные клинических результатов.

Материал и методы исследования

Для создания гипертермии применялись приборы 22 ПГ-01 и 22 ПГ-01 М лаборатории теплотехники Всесоюзного НИИ радиотехники [12]. После экспериментальной апробации в лабораториях кафедры анатомии и физиологии человека и животных ТюмГУ гипертермы [2] использовались в крупных онкологических центрах СССР.

В периферической крови определялись количество эритроцитов, концентрация гемоглобина (Нв), показатель гематокрита. Вычислялись содержание и концентрацию Нв, цветовой показатель, диаметр, объем, площадь, толщина, коэффициент сферичности, содержание 2,3 дифосфоглицериновой кислоты. Полупериод жизни эритроцитов ($T/2$) измерялся по скорости выведения хромата натрия, меченного на Cr_{51} . Кислотная устойчивость эритроцитов оценивалась методом кислотных эритрограмм. На кроликах моделировались анемии путем денервации каротидного синуса или почек, удаления селезенки и инъекции фенилгидразина. Наряду с определением числа лейкоцитов, на окрашенных мазках крови оценивались лейкоформула, ретикулоцита, форма эритроцитов. У мононуклеарных фагоцитов определялись фагоцитарное число (ФП), катионные

белки в лизосомальных гранулах, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и миелопероксидазы (МПО). Отдельно окрашивались базофилы, реакции дегрануляции мастоцитов. Функция макрофагов ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) печени исследовалась с помощью изотопа Au^{198} . Токсические свойства сыворотки здоровых и перегретых животных изучались на мышах с блокадой РЭС. Функция кроветворения оценивалась по миелограмме и колониеобразованию в селезенках мышей с угнетенным кроветворением. Объем циркулирующей крови (ОЦК) вычислялся при использовании Т-1824, который метил белки плазмы, и при помощи $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$, включавшегося в мембраны эритроцитов. Статистическая обработка велась по программе Statistika.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В опытах с применением радиоактивных меток разница в содержании изотопа в органах и крови была наиболее заметной. К третьим суткам активность исследуемых образцов была близка к исходной, а на 10-е вновь появились отличия. Значительное накопление меченных эритроцитов в почках сразу после гипертермии позволяет предположить избирательность этого механизма, т. к. почка более других органов нагружена функционально из-за необходимости обеспечивать водно-солевой гомеостаз.

Уже на этом этапе включается система макрофагов печени — по удельной активности этот орган находится на втором месте. Быстрый рост потребления кислорода требовал детального изучения красной крови. У собак, перегретых под наркозом и без наркоза, мы наблюдали однонаправленные сдвиги числа эритроцитов, ретикулоцитов и показателя гематокрита. Так, при 40°C повышалось содержание ретикулоцитов, при 42°C общее число эритроцитов увеличивалось медленно, в то время как величина эритропоза нарастала более интенсивно. Исходя из этого, мы предполагаем включение экстренных путей терминального кроветворения.

В восстановительном периоде уменьшение содержания эритроцитов и ретикулоцитов происходило на 1-5-е сутки после теплового последствия. Сыворотка при гипертермии приобретала гемолитические и токсические свойства, усиливалась эритродиеретическая функция почек, уменьшалась осмотическая и кислотная устойчивость эритроцитов. Изменения эритропоэтических свойств сыворотки крови, перелитой от перегретых кроликов, находило отражение в изменениях отношений пролиферирующих и дифференцирующихся элементов красного ряда костного мозга. После перегревания скорость созревания ретикулоцитов начинает нарастать на 5-е сутки.

Для изучения продолжительности жизни эритроцитов (полупериод $T/2$) использовался метод метки эритроцитов изотопом C^{51} . Исходная величина $T/2$ у 10 контрольных собак находилась между 27-29 сутками. Укорочение полупериода жизни эритроцитов после гипертермии было достоверным. В экспериментах на кроликах следующую группу перегревали на 8-10-е сутки после инъекций метки, и продолжительность $T/2$ снижалась до 12 дней. В третьей серии опытов эритроциты забирали у перегретых кроликов на следующие сутки после гипертермии, метили и вновь вводили в кровь: $T/2$ этих клеток оказался сниженным до 9,7 дня.

Влияние управляемой гипертермии на показатели кислотно-щелочного состояния изучалось в острых и хронических экспериментах. Были обнаружены явления ацидоза, который в комплексе с другими параметрами КЩС оценивал-

ся как респираторный. У собак с гипертермией под наркозом максимальное снижение PO_2a имело место на исходе начального периода гипертермии, а затем наблюдалось его повышение. После кратковременного повышения до 80 мм рт. ст. на первом часу PO_2a вновь снижается, указывая этим на срыв респираторной компенсации. Рн у собак без наркоза постепенно нарастал, достигая наибольшего значения к концу первого часа гипертермии при 42°C. На первом часу пребывания собак при температуре 42°C $PO_2в$, снизившись в начальном периоде гипертермии, к концу второго часа начинал повышаться. В первые сутки у собак было обнаружено увеличение PO_2a , HbO_2a и $PO_2в$. Поэтапное возвращение гомеостатических параметров к нормальному состоянию отражает конечный результат сложных взаимовлияний респираторных и метаболических исполнительных механизмов.

Содержание 2,3 ДФГ метаболита гликолиза в эритроците изучалось при воздействии гипертермии на наркотизированных собак и с момента выхода на режим постепенно понижалось, а к концу 4 часа уменьшалось уже наполовину. Повышение температуры сопровождалось нарастанием концентрации молочной кислоты и пировиноградной кислот (МК и ПВК).

При сравнении показателей красной крови у интактных животных и после денервации почек выявилось снижение количества эритроцитов с 5,9 млн до 4,34 млн в мкл, уменьшение содержания Hb с 11,5 до 8,9 г%, показателя гематокрита — до 30%. Количество ретикулоцитов возрастало с 14 до 27 в расчете на 1000 эритроцитов.

После денервации каротидных синусов у кроликов количество эритроцитов снизилось с 5,9 до 5,3 млн/мкл; количество Hb — с 11,1 до 9,7 г%; цветовой показатель — до 0,53; среднее содержание Hb — в эритроците понижалось с 19,9 до 15,4 пг; средняя концентрация Hb в эритроците увеличивалась с 20,7 до 25 пг%, количество ретикулоцитов увеличилось с 12,7 до 30,1%. Фенилгидразин ($C_6H_5NHNH_2$) вызывал развитие гемолитической анемии.

Наряду с изучением реакции красной крови как основы антигипоксического механизма активной мезенхимы были выполнены разнообразные варианты исследований функций белой крови как основы неспецифической резистентности, также компонента активной мезенхимы [4, 6, 9].

Основная часть экспериментов этой серии была выполнена на беспородных собаках и кроликах. В первые сутки после гипертермии наблюдалось статистически достоверное резкое увеличение общего количества лейкоцитов до 13800. Прирост общего количества лейкоцитов составил 18%, нейтрофилов — 33%.

Фагоцитарный показатель нейтрофилов после гипертермии повышался. На первые сутки происходило повышение фагоцитарного числа, и к третьим суткам оно составляло $9,7 \pm 0,61$. Состояние синтетической способности клеток оценивали по ЩФ и МПО.

В исходном состоянии активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крыс колебалась между 21 и 30 у. е. После перегревания произошло двукратное увеличение активности фермента, активность миелопероксидазы при гипертермии и в постгипертермический период также отличалась фазным характером колебаний. До перегревания активность фермента составляла $21,4 \pm 0,8$, а к 3-м суткам отмечалось снижение до $18 \pm 0,68$. О раздражении костного мозга и стимуляции его деятельности при гипертермии говорит появление в крови значительного

числа метамиелоцитов и миелоцитов, обнаруженных нами в мазках периферической крови. Резко уменьшается количество неферментных катионных белков, подтверждающее выход более молодых созревающих форм нейтрофилов.

Под влиянием сыворотки здоровых животных и сыворотки перегретых кроликов в костном мозге в первые сутки снижалось содержание эозинофилов и увеличивалось количество моноцитов, лимфоцитов и ретикулярных клеток. После переливания сыворотки здоровых собак была отмечена стимуляция фагоцитоза. Количество недифференцированных бластов уменьшалось на 29%. На третий день после введения число митозов увеличивалось на 32%, а количество незрелых гранулоцитов, миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов возрастало. Эозинопения и лимфопения — очевидные признаки острого стресса — продолжались с момента выхода ректальной температуры на 42°C. В периферической крови в первые и третьи сутки после перегревания мы встречали плазматические клетки и метамиелоциты.

Роль гранулоцитов оценивали в серии по определению токсических свойств сыворотки при гипертермии и состоянию масто-базофильной системы. Сыворотка здоровых кроликов и собак не обладала токсическими свойствами, а после гипертермии наиболее патогенной оказалась сыворотка кроликов и наркотированных собак. Преобладание токсических свойств сыворотки кроликов подтверждается при введении сыворотки, полученной у кроликов и собак на 1, 3, 5, 7, 11-е сутки после гипертермии. Также имело место стимулирующее влияние гипертермии на продукцию тучных клеток.

Во время гипертермии кроликов при 42°C в течение 1,5 ч. и при 40-60 мин у собак на следующий день происходило значительное увеличение числа гранулоцитов с повышением фагоцитоза. Тканевые базофилы реагировали быстрой дегрануляцией, выбрасывая в кровь и в межклеточное пространство гепарин и гистамин — вещества первичной адаптивной неспецифической реакции. Клетки ретикуло-эндотелиальной системы печени уже через первые 1,5-3 мин после введения сыворотки перегретых животных поглощали до 95% тест-субстанции Au198. Идентичность реакций разнообразных фагоцитирующих лейкоцитов говорит о системном характере данного механизма в неспецифической резистентности — организменного ответа на экстремальные факторы.

Таким образом, при гипертермии реакция крови носила характер гематологического стресса. На миелограмме обнаружился рост числа мегакариоцитов и моноцитов. Полагаем, что полученные факты свидетельствуют о мобилизации важнейшей интегральной системы организма — активной мезенхимы — при перегревании. Одновременно получено еще одно подтверждение теории А. А. Богомольца о роли интегративной функции системы крови по обеспечению неспецифической резистентности как общебиологического свойства млекопитающих. Реакции иммунокомпетентных клеток указывают на возможную иммуномодулирующую роль гипертермии, которая вместе с другими функциями системы крови входит в единый механизм адаптации.

Анализ лейкограммы осуществлялся согласно теоретическим и прикладным работам Л. Х. Гаркави с соавт. (1998), нашедшим отражение в руководствах последних лет. Число стрессорных формул увеличивалось на 2-3 ч гипертермии. В дальнейшем восстановительном периоде преобладали реакции активации, свидетельствующие о включении лимфоидно-моноцитарного механизма неспецифической резистентности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баллюзек Ф. В. Управляемая гипертермия / Ф. В. Баллюзек. СПб., 2001. 194 с.
2. Васильев Н. В. Система крови и неспецифическая резистентность в экстремальных климатических условиях / Н. В. Васильев, Ю. М. Захаров, Т. И. Коляда. Новосибирск: Наука, 1992. 255 с.
3. Гаркави Л. Х. Антистрессорная и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. М.: Имедис, 1998. 656 с.
4. Горизонтов П. Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма / П. Д. Горизонтов // Патол. физиол. 1981. Вып. 2. С. 55-63.
5. Жаврид Э. А. Гипертермия и гипергликемия в онкологии / Э. А. Жаврид, С. П. Осинский, С. З. Фрадкин. Киев: Наукова думка, 1987. 274 с.
6. Захаров Ю. М. О природе торможения эритропоэза при тепловых воздействиях / Ю. М. Захаров, И. Д. Мельников, И. Г. Рассохин // Вестник ТюмГУ. 2014. № 6. С. 95-107.
7. Исмаил-заде Р. С. Общая управляемая гипертермия в лечении далеко зашедших опухолей у детей / Р. С. Исмаил-заде. Минск: Беларусь, 2007. 202 с.
8. Кинешт Л. Н. Общая гипертермия: теория, практика, моделирование процесса / Л. Н. Кинешт, Н. Р. Кинешт. Владивосток: Даль-Наука, 2006. 194 с.
9. Компенсаторные реакции системы крови // Основы физиологии человека. М.: Литера, 1998. Т. 3. С. 154-193.
10. Лайта Р. Г. Применение изотопов в гематологии / Р. Г. Лайта. М.: Медиздат, 1963. 100 с.
11. Потанин С. В. Общая управляемая гипертермия, гипергликемия и монокимиотерапия 5 фторурацилом при комбинированном лечении рака прямой кишки / С. В. Потанин, В. В. Кумлин. Иваново, 2011. 191 с.
12. Смирнов О. А. Новое направление медицинской техники — создание приборов для теплового воздействия на организм / О. А. Смирнов, И. Г. Мещеринов // Теор. и практ. пробл. адаптац. мех-мов в экстрем. условиях. Тюмень, 1977. С. 108-118.
13. Соловьев В. С. Влияние управляемой гипертермии на некоторые гемодинамические показатели в эксперименте / В. С. Соловьев // Патол. физиол., 1983. № 3. С. 79-81.
14. Сувернев А. В. Пути практического использования интенсивного теплечения / А. В. Сувернев, Г. В. Иванов, И. В. Василевич. Новосибирск: Изд-во «Гео», 2009. 109 с.
15. Reisenstein P. Hematologic stress syndrome / P. Reisenstein // Preeger N-Y, 1983. 139 p.

REFERENCES

1. Balluzek F. V. Upravlyaeaya hyperthermia [Controlled Hyperthermia]. SPb., 2001. 186 p. (In Russian)
2. Vasilyev N. V., Zakharov Yu. M., Kolyada T. I. Systema krovi i nespetsificheskaya resistentnost v exstremalnyh klimaticheskikh usloviyah [Blood System and Nonspecific Resistance under Extreme Climate Conditions]. Novosibirsk: Nauka [Science], 1992. 255 p. (In Russian)
3. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Kuzmenko T. S. Antistressornaya I aktivicionnaya terapia. Reakcia aktivacii kak put k zdoroviu [Anti-stress and Activation Therapy. Activation Reaction as a Way to Health through Self-organization Processes]. M.: Imedis, 1998. 656 p. (In Russian)

4. Gorizontov P. D., Sistema krovi kak osnova resistentnosti i adaptacia organism [Blood System as the Basis of Resistance and Adaptation of the Organism] // *Patologicheskaya fiziologiya* [Pathological Physiology], 1981. Vol. 2. Pp. 55-63. (In Russian)
5. Zhavrid E. A., Osinsky S. P., Fradkin S. Z. Gipertermiya i giperqlikemiya v onkologii [Hyperthermia and Hyperglycemia in Oncology]. Kiev: Naukova Dumka, 1987. 274 p. (In Russian)
6. Zakharov Yu. M., Melnikov I. D., Rassokhin I. G. O prirode tormogemia erythropoesa pri teplovyh vosdeistviy [On the Nature of Erythropoietin Inhibition under Thermal Exposure] // *Vestnik TyumGU* [Tyumen State University Herald]. 2014. No 6. Pp. 95-107. (In Russian)
7. Ismail-Zade R. S. Obschaya upravlaemaya hyperthermia v lechenii daleko zashedshih opuholei u detei [Total Controlled Hyperthermia Treatment of Advanced Tumors in Children]. Minsk: Belarus, 2007. 202 p. (In Russian)
8. Kinesht L. N., Kinesht N. P. Obshaya hyperthermia: teoria, praktika, modelirovanie processa [General Hyperthermia: Theory, Practice, Process Modeling]. Vladivostok: Dal-Nauka, 2006. 194 p. (In Russian)
9. Compensatornye reakcii systemy krovi [Compensatory Reaction of the Blood System] // *Osnovy fiziologii cheloveka* [Fundamentals of Human Physiology]. M.: Litera, 1998. Pp. 154-193. (In Russian)
10. Laita R. G. Primenenie izotopov v hematologii [The Use of Isotopes in Hematology]. M.: Medizdat, 1963. 100 p. (In Russian)
11. Potanin S. V., Kumlin B. B. Obshaya upravlaemaya hyperthermia, hyperglycemia i monochimioterapiya 5 fluoruracilam pri kombinirovannom lechenii pryamoi cishki [Total Controlled Hyperthermia, Hyperglycemia and Monochemotherapy with 5 Fluorouracil under Combined Treatment of Colorectal Cancer]. Ivanovo, 2011. 191 p. (In Russian)
12. Smirnov O. A., Meshcherinov I. G. Novoe napravlenie medizinskoj tehniki — sozdanie priborov dlya teplovogo vozdeistvia na organism [New Direction of Medical Technology — Instruments for Thermal Effects on the Body] // *Teor. u prakt. probl. adaptaz. mechanism. v extrem. Usloviyah* [Theoretical and Practical Problems of Mechanisms' Adaptation in Extreme Conditions]. Tyumen, 1977. Pp. 108-118. (In Russian)
13. Solovyov V. S. Vliyanie upravlyaemoy hypertermii na nekotorye gemodinamicheskie pokazateli v experimente [Effect of Controlled Hyperthermia on Some Hemodynamic Parameters in an Experiment] // *Patologicheskaya fiziologiya* [Pathological Physiology], 1983. No 3. Pp. 79-81. (In Russian)
14. Suvernev A. V., Ivanov G. V., Vasilevich I. V. Puti prakticheskogo ispolzovanya intensivnogo teplolechenia [Applied Intensive Heat Therapy]. Novosibirsk: Geo [Geo Publishing House], 2009. 109 p. (In Russian)
15. Reisenstein P. Hematologic stress syndrome // Preeger N-Y, 1983. 139 p.

Автор публикации

Соловьев Владимир Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека и животных Тюменского государственного университета

Author of the publication

Vladimir S. Solovyev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anatomy and Physiology of Humans and Animals, Tyumen State University