

**ИЗМЕНЕНИЯ РЕОЛОГИИ КРОВИ
И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ТРОМБОЦИТОВ
ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПОЧЕК¹**

Ю.В. Малышева*, И.А. Тихомирова*, Е.П. Петроченко*

*Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского
(г. Ярославль)

Эффективность периферического кровотока во многом определяется реологией крови и функциональной активностью тромбоцитов. Изменения свойств клеток крови могут привести к ухудшению ее текучести, блокированию участков капиллярной сети, недостаточному снабжению тканей организма кислородом, а при развитии онкологических заболеваний повышается вероятность развития тромботических осложнений. Исследование выполнено на венозной крови практически здоровых доноров-добровольцев ($n = 33$; средний возраст $24,9 \pm 7,8$ лет) и пациентов Областной клинической онкологической больницы г. Ярославля ($n = 14$; средний возраст $62,8 \pm 8,7$ лет) со злокачественными новообразованиями почек. Проведена оценка комплекса реологических свойств крови, агрегационной активности тромбоцитов и транспортного потенциала крови. У больных отмечено уменьшение количества эритроцитов, компенсаторное повышение вязкости плазмы крови и снижение индекса доставки кислорода. Зафиксировано повышение агрегабельности эритроцитов и тромбоцитов при онкологических заболеваниях почек. Агрегаты эритроцитов у пациентов с онкопатологией отличаются большим размером и значительной устойчивостью к сдвигу. Такие характеристики эритроцитарных агрегатов, наряду с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов, при сниженном индексе доставки кислорода способствуют формированию тканевой гипоксии у больных. Нарушение микрореологических свойств клеток крови можно рассматривать в качестве патологического звена морфогенеза злокачественных опухолей. Выявленные особенности свойств эритроцитов и тромбоцитов при онкопатологии почек являются дополнительными факторами, обуславливающими высокую степень риска тромботических осложнений.

Ключевые слова: онкологические заболевания почки, вязкость крови, вязкость плазмы, гематокрит, агрегация эритроцитов, агрегация тромбоцитов.

¹Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00787).

Ответственный за переписку: Малышева Юлия Викторовна, адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; e-mail: yu.v.malysheva@yandex.ru

Для цитирования: Малышева Ю.В., Тихомирова И.А., Петроченко Е.П. Изменения реологии крови и функциональных свойств тромбоцитов при злокачественных новообразованиях почек // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 4. С. 348–358. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.348

Рак почки составляет 3,9 % в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых в России. Стандартизованный показатель заболеваемости на 2014 год – 15,22 человек на 100 тыс. населения, а прирост заболеваемости в течение 10 лет – 42,29 %. По темпам прироста заболеваемости рак почки уступает только новообразованиям головного мозга и других отделов центральной нервной системы, а также предстательной железы [1].

Рак почки – это патологическое состояние, оказывающее многоплановое влияние на кровь как систему. Исследование крови – один из основных диагностических методов, отражающий реакцию кроветворных органов на воздействие различных физиологических и патологических факторов [2].

Тромбоциты являются важными компонентами системы гемостаза. Их короткая жизнь в кровотоке (9–11 сут) сопряжена с ежеминутной возможностью адгезировать, агрегировать и секретировать в кровь содержимое своих гранул, запуская коагуляционный процесс. Тромбоциты принимают активное участие и в других составляющих механизма гемостаза: одни секреторируемые ими вещества вызывают локальную вазоконстрикцию, а другие – ускоряют реакции свертывания крови. Существует тесная взаимосвязь между онкопатологиями и процессом тромбообразования; тромботические осложнения являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных.

Изменения реологических свойств крови при злокачественных образованиях имеют большое значение для кровообращения в связи с изменением эффективности транспортной функции крови и возможными тромботическими осложнениями [3]. Реология крови, в значительной степени, определяется функциональным состоянием клеток крови (деформируемость, агрегационная способность эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) и свойствами плазмы (белковый и липидный состав, осмолярность). Ключевую роль в реологических свойствах крови играют клетки кро-

ви, особенно эритроциты, составляющие 98 % от общего объема ее клеток.

Комплекс реологических характеристик – это вязкость крови, плазмы, гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов. Имеет значение вклад каждого из реологических факторов, существенно влияющих на основное свойство крови – ее транспортный потенциал. Это приобретает особую важность при заболеваниях и патологических состояниях организма, поскольку наиболее частым проявлением болезни является изменение сосудистого русла, в т. ч. снижение тканевой перфузии за счет констрикции артериол и уменьшения плотности функционирующих в тканях капилляров. В этих условиях реологические свойства цельной крови и эритроцитов могут либо компенсировать сосудистую недостаточность, либо ее усугубить (последнее приводит к ишемии тканей) [4].

Экспериментальные и клинические исследования последних лет показали, что рост опухоли уже на ранних стадиях сопровождается развитием нарушений в системе реологии крови и гемостаза. По мере прогрессирования опухоли возрастает и глубина этих расстройств. От реологических свойств крови зависит доставка кислорода, питательных и регуляторных веществ по микрососудам к клеткам. Тромбоциты играют двойственную роль при онкологических заболеваниях. С одной стороны, они увеличивают риск и тяжесть венозных тромбозов, характерных для пациентов с опухолями. С другой стороны, они напрямую влияют на течение заболевания, регулируя ангиогенез, рост опухоли и метастазирование с помощью ряда механизмов [5, 6].

Цель данного исследования – оценка комплекса реологических свойств крови, ее транспортного потенциала и агрегационной активности тромбоцитов у больных злокачественными новообразованиями почки.

Материалы и методы. Исследование выполнено на венозной крови практически здоровых доноров-добровольцев ($n = 33$; средний возраст $24,9 \pm 7,8$ лет) и пациентов Областной

клинической онкологической больницы г. Ярославля ($n = 14$; средний возраст $62,8 \pm 8,7$ лет) со злокачественными новообразованиями почки с сопоставимыми размерами, локализацией опухоли и стадией заболевания. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах – 60 к 40 %. Критериями исключения для пациентов были: сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, сочетание нескольких видов рака, применение лучевой терапии. Информированное добровольное согласие было получено от всех обследуемых.

Кровь отбирали из локтевой вены, все тесты проводили в течение 4 ч после взятия крови.

Для оценки гемореологических параметров в качестве антикоагулянта использовали гепарин. Гематокрит оценивали с помощью микрогематокритной центрифуги CM-70 (Латвия). Измерения вязкости крови проводили на ротационном вискозиметре Брукфильда DV2T (США) при комнатной температуре в диапазоне скоростей сдвига от 5 до 300 с^{-1} . Пластическую вязкость и предельное напряжение сдвига рассчитывали с помощью программного обеспечения Rheocalc T 1.1.13.

Для оценки агрегационной активности тромбоцитов в качестве антикоагулянта использовали раствор цитрата натрия (3,8 %-й) в соотношении 9:1. Спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали флукуационным методом по З.А. Габбасову и турбидиметрическим оптическим методом Борна с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 («Биола», Москва). Дополнительным критерием агрегационной активности тромбоцитов служила частота встречаемости реакции высвобождения. В качестве индуктора агрегации использовали раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрациях 0,1; 1 и 5 мкг/мл. Определяли количество тромбоцитов, их фактор формы. Оценивали степень и скорость индуцированной и спонтанной агрегации тромбоцитов по данным кривой среднего размера агрегатов и кривой светопропускания.

Агрегационные свойства эритроцитов изучали методом оптической микроскопии разбавленной крови ($\text{Hct} = 0,5 \%$) с видеорегистрацией. Рассчитывали: 1) отношение числа агрегатов к количеству неагрегированных клеток (степень агрегации – СА); 2) среднее число клеток, приходящихся на один агрегат (частоту агрегации – ЧА); 3) интегральный индекс агрегации (ИИА) – как произведение СА и ЧА, позволяющее учесть роль интенсивности агрегации и размер агрегационных комплексов. Процесс дезагрегации эритроцитов анализировали с использованием системы RheoScan-AnD300 (Южная Корея). Оценивали критическое напряжение сдвига, необходимое для дезагрегации эритроцитов, и время начала реагрегации эритроцитов после полной их дезагрегации (критическое время).

С помощью системы RheoScan-AnD 300 (Южная Корея) определяли следующие характеристики деформируемости эритроцитов: минимальное напряжение сдвига, которое вызывает деформацию эритроцита; максимальный индекс элонгации и индекс элонгации эритроцитов при давлении 3 Па и температуре $36,9 \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$.

Чтобы количественно оценить баланс между необходимостью адаптивно повышать кислородную емкость крови и необходимостью сохранять оптимальную вязкость крови, рассчитывали индекс доставки кислорода [7] ИДК = Hct/η , где Hct – гематокрит, %; η – вязкость крови при скорости сдвига 300 с^{-1} (мПа·с).

Статистическую обработку полученных данных после проверки на соответствие выборки закону нормального распределения проводили с использованием параметрического t -критерия Стьюдента. Результаты исследования представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты. Вязкость цельной крови у пациентов при низких (5 с^{-1}) и высоких (300 с^{-1}) скоростях сдвига не отличается от нормы (табл. 1). При средней скорости сдвига (50 с^{-1}) вязкость крови у пациентов на 13 % ($p < 0,05$) ниже, чем у здоровых лиц. Предельное напря-

Таблица 1

**ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ
ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (контроль) И ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОЧКИ ($M \pm \sigma$)**

Параметр	Контроль	Пациенты
Гематокрит (%)	45,2±3,3	41,3±3,3***
Вязкость крови (мПа·с): при 5 с ⁻¹	18,7±4,1	14,7±4,5
при 50 с ⁻¹	7,92±1,11	6,83±1,88*
при 300 с ⁻¹	5,60±0,50	5,89±1,01
Пластическая вязкость (мПа·с)	4,61±0,64	4,39±0,76
Предельное напряжение сдвига (Н/м ²)	0,0179±0,0104	0,0185±0,0043
Вязкость плазмы (мПа·с)	2,08±0,25	3,05±0,62***
ИДК (отн. ед.)	8,00±0,61	7,02±0,85***

Примечание. Статистически значимые различия обозначены: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$.

жение сдвига и пластическая вязкость у пациентов – в пределах нормы.

Одним из основных факторов, определяющих вязкость крови, является гематокрит. Показатель Hct у больных на 8,5 % ($p < 0,001$) ниже, а вязкость плазмы – на 46,5 % ($p < 0,001$) выше, чем в контроле. ИДК у пациентов на 12,2 % ($p < 0,001$) ниже, чем в контроле.

При низких напряжениях сдвига на вязкость цельной крови оказывает существенное влияние обратимая агрегация эритроцитов, а в зоне высоких скоростей сдвига снижение вязкости наблюдается вследствие потоковой деформации эритроцитов. Механические свойства эритроцитов могут играть значительную роль в модуляции функциональной плотности капилляров. Так, в обменных микрососудах диаметром 5-6 мкм наблюдается высокий уровень деформации при низкой агрегации, тогда как в венах и небольших коллекторных венах – низкий уровень деформированности эритроцитов при относительно высокой агрегации [8].

Способность эритроцитов к деформации является одним из основных клеточных свойств, позволяющим им эффективно циркулировать в системе кровообращения. Достоверных отличий в показателях индекса

элонгации при давлении 3 Па, максимального индекса элонгации, минимального напряжения сдвига, необходимого для деформации эритроцита, между обследуемыми группами не выявлено (табл. 2, см. с. 352).

Степень агрегации эритроцитов у больных выше контрольных значений более чем в 2 раза (на 105 %; $p < 0,001$), средний размер агрегата – на 11 % ($p < 0,01$), а ИИА – на 147 % ($p < 0,001$) (табл. 2, см. с. 352). Прочность образованных агрегатов у пациентов значительно выше нормы, о чем свидетельствует увеличенное на 36,9 % критическое напряжение, необходимое для дезагрегации эритроцитов ($p < 0,001$). Время начала реагрегации эритроцитов после полной их дезагрегации у пациентов на 15,1 % меньше ($p < 0,001$), чем в контроле. Минимальное напряжение сдвига, которое вызывает дезагрегацию эритроцитов, у пациентов на 15,5 % выше ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц, максимальное напряжение – на 2 % ниже ($p < 0,05$).

Количество тромбоцитов у лиц с онкопатологией составляет 283±157 тыс./мкл, что на 59,5 % ($p < 0,001$) меньше по сравнению с контролем (476±98 тыс./мкл). Фактор формы тромбоцитов у больных равен 5,36±3,09 %, у здоровых лиц – 6,92±2,57 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации кровяных пла-

Таблица 2

**ПАРАМЕТРЫ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ И АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ
ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (контроль) И ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОЧКИ ($M \pm \sigma$)**

Параметр	Контроль	Пациенты
Минимальное напряжение сдвига, необходимое для деформации эритроцитов (Па)	0,200±0,162	0,193±0,039
Максимальный индекс элонгации (отн. ед.)	0,564±0,008	0,562±0,011
Индекс элонгации при 3 Па (отн. ед.)	0,338±0,010	0,355±0,016
Степень агрегации эритроцитов (отн. ед.)	0,075±0,031	0,155±0,075***
Среднее количество эритроцитов в агрегатах (отн. ед.)	4,82±0,48	5,36±0,49**
Интегральный индекс агрегации (отн. ед.)	0,343±0,171	0,847±0,448***
Критическое напряжение сдвига, требуемое для дезагрегации (мПа)	282±105	386±63***
Критическое время реагрегации эритроцитов после полной дезагрегации (с)	7,97±1,07	6,76±1,23***

Примечание. Статистически значимые различия обозначены: ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

стинок. Реакция высвобождения отмечена у пациентов в 21,4 % случаев, у здоровых лиц – в 24,2 %.

Средний радиус агрегатов тромбоцитов у пациентов больше, чем в контроле, на 18 % ($p < 0,001$), а максимальный размер агрегатов – на 38 % ($p < 0,01$) (табл. 3). Скорость образования агрегатов у больных – на 80,1 % ($p < 0,05$) выше нормы. Степень агрегации тромбоцитов у пациентов на 61,2 % больше ($p < 0,05$), а максимальная степень агрегации – в 2,12 раза ($p < 0,001$) выше соответствующих показателей здоровых лиц. При использовании индуктора агрегации (АДФ) в низких концентрациях (0,1 мкг/мл) обнаружено увеличение размера агрегатов у больных лиц более чем в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Та же закономерность проявляется при концентрации АДФ 1 мкг/мл. У пациентов средний радиус агрегатов больше нормы на 52 % ($p < 0,01$). Турбидиметрический метод показал, что скорость агрегации тромбоцитов при концентрации АДФ 1 мкг/мл у пациентов на 41 % выше, чем в контроле ($p < 0,05$). При низкой концентрации индуктора (0,1 мкг/мл) степень и скорость агрегации тромбоцитов у лиц с онкопатологией почки на

69 и 66 % ниже ($p < 0,05$), чем у практически здоровых лиц.

Обсуждение. Биологической средой, в которой клетки крови выполняют свои функции, является плазма. Некоторые исследователи указывают на то, что умеренный подъем вязкости плазмы приводит к повышенной перфузии капилляров и снижению периферического сосудистого сопротивления посредством активации эндотелия с последующим выделением вазодилаторной молекулы – NO, т. е. реологические свойства плазмы могут являться звеном в регуляции сосудистого тонуса [9, 10]. Достаточная функциональная плотность капилляров сохраняется при сниженном гематокрите за счет прироста вязкости плазмы, более вязкая плазма лучше передает системное давление крови в капилляры [11]. Таким образом, повышение вязкости плазмы крови у больных с онкопатологией почки может рассматриваться как компенсаторный механизм, направленный на обеспечение пассажа эритроцитов через микрососудистое русло [4].

Показано, что объединение эритроцитов в агрегаты снижает эффективность деоксигенации крови на уровне микроциркуляции [12].

Таблица 3

**ПАРАМЕТРЫ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ
ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (контроль) И ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОЧКИ ($M \pm \sigma$)**

Параметр	Контроль	Пациенты
<i>Спонтанная агрегация</i>		
Степень, %:		
флуктуационный метод	1,01±0,10	1,19±0,020***
турбидиметрический метод	0,562±0,561	0,906±0,588*
Максимальная степень, %:		
флуктуационный метод	1,22±0,45	1,68±0,38**
турбидиметрический метод	1,47±1,53	3,12±1,09***
Скорость, %/мин:		
флуктуационный метод	0,339±0,547	0,611±0,277*
турбидиметрический метод	1,56±1,61	2,26±0,44
<i>АДФ-индуцированная агрегация (0,1 мкг/мл)</i>		
Степень, %:		
флуктуационный метод	0,917±0,350	2,05±0,59***
турбидиметрический метод	5,24±13,07	5,08±2,00
Максимальная степень, %:		
флуктуационный метод	1,78±1,81	2,43±0,56
турбидиметрический метод	22,3±26,3	6,79±3,15*
Скорость, %/мин:		
флуктуационный метод	1,26±2,05	1,07±0,55
турбидиметрический метод	14,1±15,2	4,75±2,18*
<i>АДФ-индуцированная агрегация (1 мкг/мл)</i>		
Степень, %:		
флуктуационный метод	2,31±1,44	3,52±0,96**
турбидиметрический метод	9,34±12,84	11,6±8,8
Максимальная степень, %:		
флуктуационный метод	4,26±2,87	5,47±2,24
турбидиметрический метод	12,2±14,7	13,2±8,7
Скорость, %/мин:		
флуктуационный метод	9,53±9,32	8,51±5,98
турбидиметрический метод	16,4±9,7	23,1±11,6*
<i>АДФ-индуцированная агрегация (5 мкг/мл)</i>		
Степень, %:		
флуктуационный метод	1,12±0,70	8,58±2,65***
турбидиметрический метод	49,7±15,3	51,2±10,5
Максимальная степень, %:		
флуктуационный метод	3,27±2,20	11,0±0,8***
турбидиметрический метод	55,4±12,3	56,2±8,6
Скорость, %/мин:		
флуориметрический метод	8,8±8,9	16,0±9,9***
турбидиметрический метод	54,2±13,8	51,3±24,3

Примечание. Статистически значимые различия обозначены: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

С другой стороны, рост венозного сопротивления (а значит, и эффективности фильтрации) до 50 % определяется агрегацией эритроцитов [13]. Высокая прочность образованных агрегатов эритроцитов у пациентов со злокачественными образованиями почки позволяет агрегатам находиться в потоке крови более длительное время, а в сочетании с увеличенным размером агрегатов может приводить к блокированию участков микрососудистой сети и ухудшению кислородного питания тканей.

Изменения микрореологических характеристик эритроцитов при онкопатологии почек могут быть связаны со снижением скорости клубочковой фильтрации в почках, приводящим к расстройству электролитного баланса: накоплению Ca^{2+} и Na^+ , увеличению тока K^+ из клетки. Данные условия служат причинами дегидратации клеток, уменьшения их объема. При нарушении выведения почками из организма кислых веществ возникает метаболический ацидоз. При изменении pH происходят различные нарушения в структуре мембран эритроцитов и рост степени агрегации [14]. Это согласуется с литературными данными, указывающими на уремическую интоксикацию как основную причину нарушений реологии крови у больных хронической почечной недостаточностью [15].

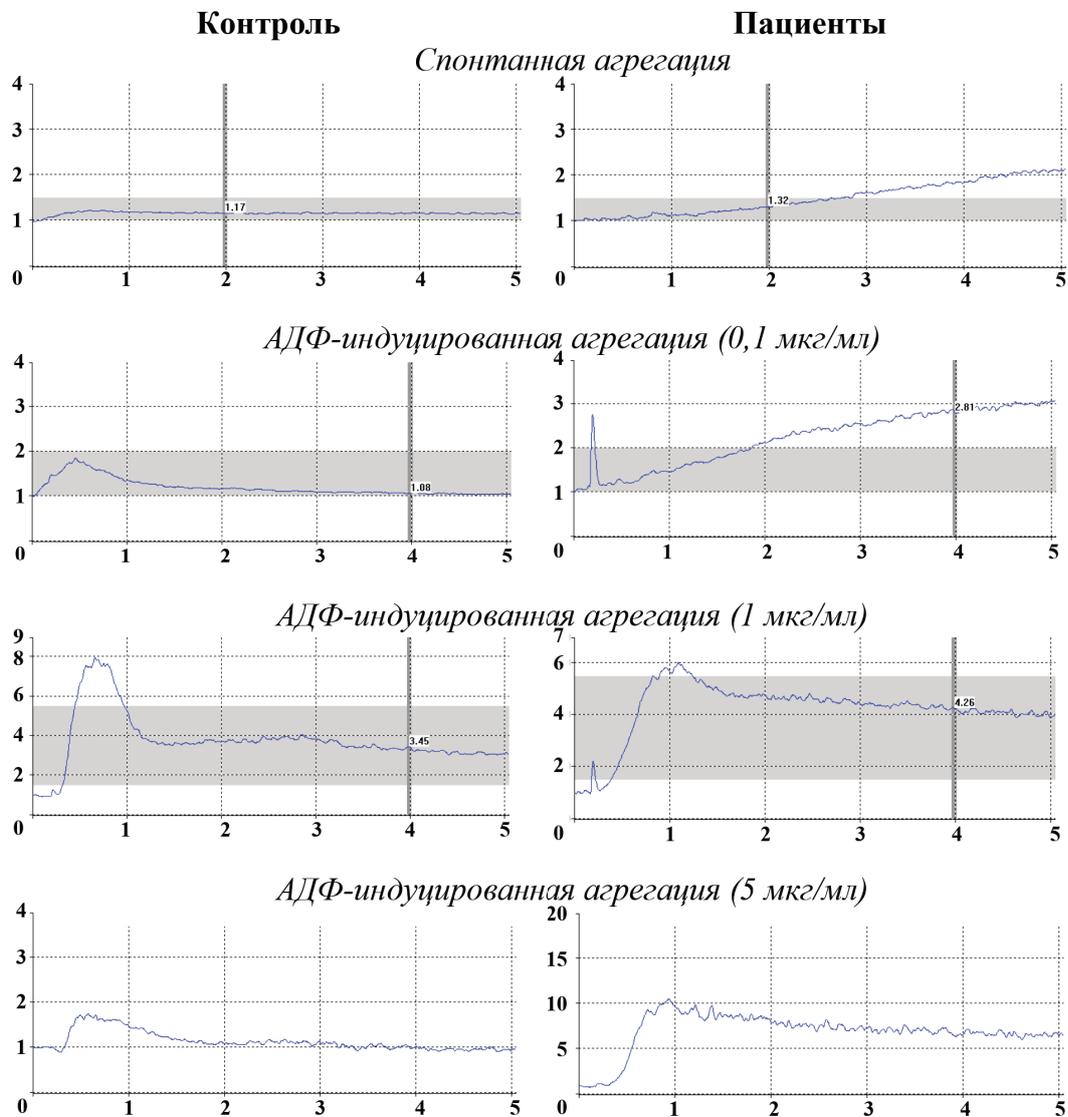
Несмотря на то, что в целом текучесть крови на уровне, характерном как для системного кровообращения, так и для микроциркуляции, не отличалась у больных по сравнению с данными здоровых лиц, транспортный потенциал крови у них был снижен.

Известно, что больные с онкопатологией составляют группу риска по развитию нарушений гемостаза, что проявляется, в частности, дисфункцией тромбоцитов, включающей изменение активации, адгезии, секреции, агрегации. В ходе реакции высвобождения процесс взаимодействия кальция с микротрубочками и протеинами сократительной системы изменяет форму тромбоцитов, это совпадает с первой волной агрегации. Возникшие агрегаты еще способны дезагрегировать, что, видимо, связано с активацией аденилатциклазы и нарастанием количества циклического АМФ,

вызывающего выведение Ca^{2+} из цитоплазмы [16]. Активация тромбоцитов проявляется и в усилении их способности к адгезии, секреции низко- и высокомолекулярных соединений из плотных гранул, экспонировании прокоагулянтной мембраны. Таким образом, переход к сфероидной форме тромбоцитов у пациентов со злокачественными новообразованиями почки, наряду с другими факторами, определяет более выраженную агрегационную готовность этих клеток.

Воздействие малых доз АДФ (0,1 и 1 мкг/мл) на тромбоциты пациентов приводит к формированию двух волн агрегации (см. рисунок). Первая фаза (первичная волна) зависит от добавленного экзогенного АДФ, а вторая фаза (вторичная волна) возникает за счет реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. У пациентов с онкопатологией почки обнаружена сниженная реакция тромбоцитов на действие индуктора в концентрации 0,1 мкг/мл по сравнению с нормой, что может быть связано с активированным состоянием кровяных пластинок в циркуляторном русле у больных. Большие дозы АДФ (5 мкг/мл) приводят к слиянию первой и второй волн агрегации и у здоровых, и у больных, однако в группе пациентов наблюдается более продолжительный период дезагрегации тромбоцитов по сравнению с нормой. Появление двойной волны даже при низких концентрациях АДФ (0,1 мкг/мл) и продолжительный период восстановления указывают на повышение агрегационной активности тромбоцитов при раке почки.

В литературе имеются данные о нарушениях микроциркуляции при различных видах онкологических патологий [17, 18]. При хронических заболеваниях почек отмечена эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением вазомоторной, пролиферативной, провоспалительной функций эндотелия [19]. Вероятно, из эндотелиальных клеток выделяется недостаточное количество простаглицлина и других естественных антикоагулянтов, что не позволяет реализовать функцию активации аденилатциклазы и синтез цАМФ, вызываю-



Кривые изменения среднего размера агрегатов тромбоцитов у здоровых добровольцев (контроль) и пациентов с раком почки (по оси абсцисс – время, мин; по оси ординат – средний размер агрегатов, отн. ед.)

щего релаксацию сосудов и препятствующего активации тромбоцитов. Активированные тромбоциты у пациентов с онкологическими заболеваниями почек, в свою очередь, способны поддерживать спазм сосудов путем секреции (высвобождения) вазоактивных веществ (адре-

налина, норадреналина, серотонина, тромбоксана А₂, эндотелина-1). Эритроциты, обладая повышенной агрегационной способностью и высокой прочностью агрегатов, могут приводить к блокированию некоторых участков микроциркуляции.

Наши данные свидетельствуют о том, что гемореологический профиль пациентов с опухолью почки характеризуется существенным ростом агрегируемости эритроцитов. Нарушения реологических свойств красных клеток крови в совокупности с ростом функциональной активности тромбоцитов могут привести к замедлению кровотока в микроциркуляции, вызывая тромбоз, а могут способствовать росту опухоли и метастазированию. Улучшение текучести крови может в определенной степени увеличить восприимчивость к системной противопухольевой терапии.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о компенсаторном повышении вязкости плазмы в ус-

ловиях снижения гематокрита и ухудшении микрореологических свойств красных клеток крови у пациентов со злокачественными новообразованиями почки. При невозможности увеличить кислородную емкость крови при низком гематокрите повышение вязкости плазмы может оптимизировать сдвиговое напряжение на эндотелии сосудов. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов и эритроцитов способствует росту риска развития тромботических осложнений в данной группе больных. Коррекция реологических свойств эритроцитов в этих условиях может стать существенным фактором увеличения эффективности транспорта лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 250 с.
2. *Lacroix M.* Significance, Detection and Markers of Disseminated Breast Cancer Cells // *Endocr. Relat. Cancer.* 2006. Vol. 13, № 4. P. 1033–1067.
3. *Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Hemorheology and Hemodynamics: Dove Andare? // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006. Vol. 35, № 1-2. P. 37–43.
4. *Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Булаева С.В., Петроченко Е.П.* Реологические свойства крови при лечении злокачественных опухолей, атеросклероза и диабета. Ярославль: Канцлер, 2016. 161 с.
5. *Riedl J., Pabinger I., Ay C.* Platelets in Cancer and Thrombosis // *Hamostaseologie.* 2014. Vol. 34, № 1. P. 54–62.
6. *Sharma D., Brummel-Ziedins K.E., Bouchard B.A., Holmes C.E.* Platelets in Tumor Progression: A Host Factor That Offers Multiple Potential Targets in the Treatment of Cancer // *J. Cell. Physiol.* 2014. Vol. 229, № 8. P. 1005–1015.
7. *Stoltz J.F., Donner M.* New Trends in Clinical Hemorheology: An Introduction to the Concept of the Hemorheological Profile // *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.* 1991. Vol. 43. P. 41–49.
8. *Bazanovas A.N., Evstifeev A.I., Khaiboullina S.F., Skorinkin I.I., Kotov N.V.* Erythrocyte: A System Model of the Control of Aggregation and Deformability // *Biosystems.* 2015. Vol. 131. P. 1–8.
9. *Cabrales M., Tsai A.G.* Plasma Viscosity Regulates Systemic and Microvascular Perfusion During Extreme Anemic Conditions // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291, № 5. P. 2445–2452.
10. *Martini J., Carpentier B., Chávez Negrete A., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M.* Beneficial Effects Due to Increasing Blood and Plasma Viscosity // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006. Vol. 35, № 1-2. P. 51–57.
11. *Salazar Vázquez B.Y., Martini J., Chávez Negrete A., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M.* Microvascular Benefits of Increasing Plasma Viscosity and Maintaining Blood Viscosity: Counterintuitive Experimental Findings // *Biorheology.* 2009. Vol. 46, № 3. P. 167–179.
12. *Maeda N., Cicha I., Tateishi N., Suzuki Y.* Triglyceride in Plasma: Prospective Effects on Microcirculatory Functions // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2006. Vol. 34, № 1-2. P. 341–346.
13. *Bishop J.J., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C.* Effect of Aggregation and Shear Rate on the Dispersion of Red Blood Cells Flowing in Venules // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 283, № 5. P. 1985–1986.
14. *Криштон В.В., Пахрова О.А., Стрельников А.И.* Основы системной гемореологии. Иваново: Иванов. гос. мед. акад., 2015. 128 с.

15. Осиков М.В., Федосов А.А., Суровяткина Л.Г. Межклеточные взаимодействия в крови в патогенезе нарушений гемостаза у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // Фундам. исследования. 2013. № 7 (ч. 2). С. 364–369.
16. Алексеева Л.В., Зайцев В.В., Соловьева Л.П. Физиологические механизмы реализации гемостатических функций тромбоцитов // Электрон. науч.-образоват. Вестн. «Здоровье и образование в XXI веке». 2017. Т. 19, № 1. С. 1–6.
17. Сулимова Н.А. Роль нарушений микроциркуляции в формировании групп риска по развитию периоперационных осложнений у больных раком легкого: дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2005. 126 с.
18. Шляхтунов Е.А. Особенности гемодинамики и микроциркуляции верхней конечности у больных раком молочной железы // Новости хирургии. 2009. Т. 17, № 1. С. 108–118.
19. Курапова М.В. Клинико-диагностическое значение эндотелиальной дисфункции у больных хронической болезнью почек: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2015. 24 с.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant Neoplasms in Russia in 2014 (Morbidity and Mortality)]. Moscow, 2016. 250 p.
2. Lacroix M. Significance, Detection and Markers of Disseminated Breast Cancer Cells. *Endocr. Relat. Cancer*, 2006, vol. 13, no. 4, pp. 1033–1067.
3. Meiselman H.J., Baskurt O.K. Hemorheology and Hemodynamics: Dove Andare? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2006, vol. 35, no. 1-2, pp. 37–43.
4. Murav'ev A.V., Tikhomirova I.A., Bulaeva S.V., Petrochenko E.P. *Reologicheskie svoystva krovi pri lechenii zlokachestvennykh opukholey, ateroskleroza i diabeta* [Rheological Properties of Blood in the Treatment of Malignant Tumours, Atherosclerosis and Diabetes]. Yaroslavl, 2016. 161 p.
5. Riedl J., Pabinger I., Ay C. Platelets in Cancer and Thrombosis. *Hamostaseologie*, 2014, vol. 34, no. 1, pp. 54–62.
6. Sharma D., Brummel-Ziedins K.E., Bouchard B.A., Holmes C.E. Platelets in Tumor Progression: A Host Factor That Offers Multiple Potential Targets in the Treatment of Cancer. *J. Cell. Physiol.*, 2014, vol. 229, no. 8, pp. 1005–1015.
7. Stoltz J.F., Donner M. New Trends in Clinical Hemorheology: An Introduction to the Concept of the Hemorheological Profile. *Schweiz. Med. Wochenschr. Suppl.*, 1991, vol. 43, pp. 41–49.
8. Bazanovas A.N., Evstifeev A.I., Khaiboullina S.F., Skorinkin I.I., Kotov N.V. Erythrocyte: A System Model of the Control of Aggregation and Deformability. *Biosystems*, 2015, vol. 131, pp. 1–8.
9. Cabrales M., Tsai A.G. Plasma Viscosity Regulates Systemic and Microvascular Perfusion During Extreme Anemic Conditions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 5, pp. 2445–2452.
10. Martini J., Carpentier B., Chávez Negrete A., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Beneficial Effects Due to Increasing Blood and Plasma Viscosity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2006, vol. 35, no. 1-2, pp. 51–57.
11. Salazar Vázquez B.Y., Martini J., Chávez Negrete A., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Microvascular Benefits of Increasing Plasma Viscosity and Maintaining Blood Viscosity: Counterintuitive Experimental Findings. *Biorheology*, 2009, vol. 46, no. 3, pp. 167–179.
12. Maeda N., Cicha I., Tateishi N., Suzuki Y. Triglyceride in Plasma: Prospective Effects on Microcirculatory Functions. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2006, vol. 34, no. 1-2, pp. 341–346.
13. Bishop J.J., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C. Effect of Aggregation and Shear Rate on the Dispersion of Red Blood Cells Flowing in Venules. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002, vol. 283, no. 5, pp. 1985–1986.
14. Krishtop V.V., Pakhrova O.A., Strel'nikov A.I. *Osnovy sistemnoy gemoreologii* [Fundamentals of Systemic Haemorheology]. Ivanovo, 2015. 128 p.
15. Osikov M.V., Fedosov A.A., Surovyatkina L.G. Mezkhkлеточnye vzaimodeystviya v krovi v patogeneze narusheniy gemostaza u bol'nykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu, nakhodyashchikhsya na gemodialize [Intercellular Interactions in the Pathogenesis of Blood Hemostatic Disorders in Patients with Chronic Renal Failure on Hemodialysis]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, no. 7 (pt. 2), pp. 364–369.
16. Alekseeva L.V., Zaytsev V.V., Solov'eva L.P. Fiziologicheskie mekhanizmy realizatsii gemostaticheskikh funktsiy trombotsitov [Physiological Mechanisms of Implementation of the Hemostatic Platelet Function]. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke"*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 1–6.

17. Sulimova N.A. *Rol' narusheniy mikrotsirkulyatsii v formirovanii grupp riska po razvitiyu perioperatsionnykh oslozhneniy u bol'nykh rakom legkogo* [The Role of Microcirculation Disorders in the Formation of Risk Groups for Perioperative Complications in Patients with Lung Cancer]. Perm, 2005. 126 p.

18. Shlyakhtunov E.A. *Osobennosti gemodinamiki i mikrotsirkulyatsii verkhney konechnosti u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy* [Haemodynamics and Microcirculation of the Upper Limb in Patients with Breast Cancer]. *Novosti khirurgii*, 2009, vol. 17, no. 1, pp. 108–118.

19. Kurapova M.V. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh khronicheskoy bolezni yu pochek* [Clinical and Diagnostic Value of Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease]. Samara, 2015. 24 p.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.348

Yuliya V. Malysheva, Irina A. Tikhomirova*, Elena P. Petrochenko**

*Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky
(Yaroslavl, Russian Federation)

CHANGES IN BLOOD RHEOLOGY AND FUNCTIONAL PROPERTIES OF PLATELETS IN KIDNEY CANCER

The effectiveness of peripheral blood flow is largely determined by blood rheology and functional activity of platelets. Changes in the properties of blood cells can lead to a decrease in blood fluidity, blockage of parts of the capillary network, and tissue hypoxia; in cancer, these changes increase the risk of thrombotic complications. This study examined the venous blood of practically healthy volunteer donors ($n = 33$; mean age 24.9 ± 7.8 years) and patients of the Yaroslavl Regional Cancer Hospital ($n = 14$; mean age 62.8 ± 8.7 years) with kidney cancer. We evaluated a set of rheological properties of blood, platelet aggregation activity and transport capacity of blood. The haemorheological profile of this disease is characterized by a reduction in the number of red blood cells, a compensatory increase in blood plasma viscosity and a decrease in oxygen delivery index. We observed an increase in erythrocyte and platelet aggregation in kidney cancer. Erythrocyte aggregates in cancer patients are distinguished by their large size and considerable resistance to shear flow. Such characteristics of erythrocyte aggregates, along with increased aggregation activity of platelets, at decreased oxygen delivery index contribute to the formation of tissue hypoxia in patients. Negative changes in the microrheological properties of blood cells can be considered to be a pathological link in the development of malignant tumours. The revealed characteristics of erythrocyte and platelet properties serve as additional evidence of the high risk of thrombotic complications in kidney cancer.

Keywords: *kidney cancer, blood viscosity, plasma viscosity, haematocrit, erythrocyte aggregation, platelet aggregation.*

Поступила 11.05.2018

Received 11 May 2018

Corresponding author: Yuliya Malysheva, address: ul. Respublikanskaya 108/1, Yaroslavl, 150000, Russian Federation; e-mail: yu.v.malysheva@yandex.ru

For citation: Malysheva Yu.V., Tikhomirova I.A., Petrochenko E.P. Changes in Blood Rheology and Functional Properties of Platelets in Kidney Cancer. *Journal of Medical and Biological Research*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 348–358. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.348