

УДК 612.115:546.16

Т. В. Новосельцева

МЕХАНИЗМ ИЗМЕНЕНИЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Фтористый натрий входит в состав «химического окружения» человека и в той или иной степени обладает склерозирующим влиянием на сосудистую стенку [4]. По мнению ряда авторов [4, 5], фтор усиливает процесс свертывания крови, а гиперкоагуляция играет значительную роль в патогенезе атеросклероза [6, 9, 12, 17, 18]. Возможно, фтор при поступлении в организм перестраивает коагуляционный и фибринолитический потенциал крови и тканей (в том числе и сосудистой стенки), приводящий к нарушению их функции и развитию патологических процессов (в частности, атеросклероза). Литературные данные о влиянии фтора на свертывание крови немногочисленны [4, 5, 14, 16]. Механизм обнаруженных изменений практически не изучен.

Методика исследований

Нами проведены исследования на 70 белых крысах линии Вистар обоего пола весом от 150 до 200 г, которые были распределены на контрольную (20 крыс) и 5 опытных групп (по 10 животных в каждой). Животные контрольной группы получали обычный корм. Крысам I опытной группы вводили перорально одноразовую дозу 3 % раствора фтористого натрия из расчета 100 мг/кг, вызывавшую острое отравление (вплоть до летального исхода). Через сутки после затравки у животного исследовали кровь и ткани. Крысам II опытной группы вводили ту же одноразовую дозу, но исследования проводили через двое суток. Третьей опытной группе тем же способом вводили одноразовую дозу фтористого натрия из расчета 50 мг/кг (токсическая доза). Исследование биологического материала проводили через сутки после затравки. Крысы IV и V групп соответственно в течение 15 и 30 сут получали водный раствор 0,0031 % фтористого натрия (что составляет 0,3 мг/л, т. е. доза, в незначительной степени превышающая норму).

У животных четырех изучаемых групп кровь забирали из сердца посредством пункции и центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 1500 об/мин. В приготовленной таким образом плазме определяли: время рекальцификации [19], потребление протромбина [8], толерантность плазмы к гепарину [2, 22], протромбиновое время (способ ЛИПК), концентрацию фибриногена [15], фибриноген В [20], активность фибриназы [3], фибринолитическую активность эуглобулинов [21]. Кроме того у большинства изучаемых животных исследовали гемокоагулирующие свойства эритроцитов и у всех — брали навески тканей сердечной мышцы (в области отхождения крупных сосудов), грудного отдела аорты, коркового слоя почки, тонкого кишечника, левого седалищного нерва, пародонта (в области нижних резцов). Ткани измельчали и из них готовили экстракты в физиологическом растворе в разведении 1:100 и 1:1000. Влияние надосадочной жидкости на коагулирующие свойства субстратной плазмы, а также влияние эритроцитов изучали по времени рекальцификации, потреблению протромбина, толерантности субстратной плазмы к гепарину, активности фибриназы, фибринолитической активности, тромбиновому времени [23].

Полученные данные обработаны статистически, а также выражены в относительных величинах.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенных исследований нами установлено, что под влиянием фтора во всех изучаемых концентрациях сокращалось время рекальцификации плазмы, повышалось потребление протромби-

на и толерантнос
эти изменения у
бопластической
шалось протромб
У большинства
ческий фибриног
Резко повышала
нолиз. Измени
вуют о гиперкоа
хронической инт
по-видимому, св
тора, поскольку
ческой активност
ингибицию этого

Изменения некото

Исследуемые показатели

Время рекальцифика
плазмы (с)

Потребление протром
на (с)

Толерантность пл
к гепарину (с)

Протромбиновое
(с)

Концентрация фиб
гена (мг)

Активность фибрин
(с)

Фибринолиз (мин)

Важная роль
токсикации мож
содержат ряд ф
адсорбировать н
ческих и патолог
Как показал
раженными коаг
нами выявлен т
крашение време
тромбина и толе

на и толерантность плазмы к гепарину (табл. 1). Особенно выражены эти изменения у животных I группы, что объясняется усилением тромбопластической активности плазмы крови. Под влиянием фтора уменьшалось протромбиновое время, возрастала концентрация фибриногена. У большинства животных (особенно IV группы) появлялся патологический фибриноген В, оцениваемый чаще всего как +++ или ++++. Резко повышалась фибриназная активность крови и угнетался фибринолиз. Изменения этих показателей свертывания крови свидетельствуют о гиперкоагуляции, наблюдаемой как при острой, так и при хронической интоксикации фтором. Резкое угнетение фибринолиза, по-видимому, связано с активацией фибринстабилизирующего фактора, поскольку известно, что фибриназа обладает антифибринолитической активностью, хотя возможны и другие механизмы, вызывающие ингибирование этого процесса.

Таблица 1

Изменения некоторых показателей свертывания крови и фибринолиза при фтористой интоксикации

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Контроль	Опытные группы			
			I	II	III	IV
Время рекальцификации плазмы (с)	M	87,7	43,0	46,0	70,0	50,0
	$\pm m$	2,15	6,7	6,2	6,7	9,0
	p		<0,01	<0,01	<0,02	<0,01
Потребление протромбина (с)	M	33,0	46,0	58,0	65,5	77,0
	$\pm m$	3,01	9,5	6,4	0,8	5,48
	p		>0,2	<0,01	<0,01	<0,01
Толерантность плазмы к гепарину (с)	M	212,0	33,0	38,0	113,0	48,0
	$\pm m$	40,7	7,7	6,2	12,0	18,0
	p		<0,01	<0,01	<0,05	<0,01
Протромбиновое время (с)	M	47,5	25,0	23,0	28,5	31,0
	$\pm m$	6,86	1,2	1,5	3,3	2,8
	p		<0,01	<0,01	<0,05	>0,02
Концентрация фибриногена (мг)	M	7,2	19,0	13,0	11,0	8,0
	$\pm m$	1,16	1,9	2,2	1,0	1,0
	p		<0,01	>0,02	<0,05	—
Активность фибриназы (с)	M	53,0	116,0	57,0	93,5	37,0
	$\pm m$	7,0	22,4	16,6	30,0	6,56
	p		<0,02	—	>0,2	>0,1
Фибринолиз (мин)	M	244,0	375,0	388,0	524,4	590,0
	$\pm m$	23,0	56,3	27,1	62,9	84,8
	p		<0,02	<0,01	<0,01	<0,01

Важная роль в регуляции свертывания крови при фтористой интоксикации может принадлежать эритроцитам, которые, как известно, содержат ряд факторов свертывания крови, кроме того они способны адсорбировать на своей поверхности некоторые из них при физиологических и патологических состояниях [1, 7, 10, 13].

Как показали наши исследования, эритроциты крыс обладают выраженными коагулирующими свойствами: в их составе, в частности, нами выявлен тромбопластический фактор, о чем свидетельствует сокращение времени рекальцификации, повышение потребления протромбина и толерантности плазмы к гепарину (табл. 2).

Кроме того эритроциты интактных крыс обладают выраженной антигепариновой, антифибринолитической и фибриназной активностью.

При фтористой интоксикации (во всех изучаемых концентрациях) происходит увеличение тромбопластической активности эритроцитов, о чем свидетельствует более выраженное, по сравнению с контролем, повышение потребления протромбина и толерантности плазмы к гепарину. Об усилении прокоагулирующих свойств эритроцитов свидетельствует также тенденция к возрастанию антигепариновой активности. Так, если в контроле относительный показатель составил 18,7 %, то в I и III группе он был равен 25,8 и 37,2 % соответственно. Можно также говорить и о возрастании антифибринолитических свойств эритроцитов у животных этих же групп. Из табл. 2 видно, что у опытных крыс относительные изменения этого показателя в два раза превышали контрольные. Таким образом, при фтористой острой и хронической интоксикации наблюдается увеличение активности эритроцитарных факторов свертывания крови. Это может быть одним из механизмов, объясняющих развитие гиперкоагуляции у подопытных животных. Вполне возможно, что возрастание гемокоагулирующих свойств эритроцитов связано с увеличением проницаемости тканей по отношению к факторам свертывания. Последние, адсорбируясь на эритроцитах, и приводят к возрастанию их коагулирующих свойств.

Таблица 2

Активность эритроцитарных факторов свертывания крови при фтористой интоксикации

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Интактные		Опытные группы					
		К	О	I		III		IV	
				К	О	К	О	К	О
Время рекальцификации плазмы (с)	$M \pm$	134,0	42,0	185,0	58,0	175,0	58,0	220,0	37,0
	m		5,1		47,6		14,8		5,3
	p		<0,01		<0,02		<0,01		<0,01
	$\Delta\%$		68,7		68,7		66,9		83,2
Потребление протромбина (с)	$M \pm$	54,0	126,5	30,0	118,0	50,0	149,0	60,0	165,0
	m		11,0		30,0		22,7		13,9
	p		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01
	$\Delta\%$		-51,0		-293,3		-198,0		-175,0
Толерантность плазмы к гепарину (с)	$M \pm$	354,7	94,0	512,0	95,0	555,0	152,0	180,0	105,0
	m		38,0		64,5		43,87		7,7
	p		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01
	$\Delta\%$		73,5		81,5		72,7		41,7
Тромбиновое время (с)	$M \pm$	32,2	26,2	35,0	26,0	35,0	22,0	30,0	27,0
	m		0,9		1,71		1,12		1,92
	p		<0,01		<0,01		<0,01		<0,01
	$\Delta\%$		18,7		25,8		37,2		10,0
Фибринолиз (мин)	$M \pm$	67,4	164,0	124,0	492,0	77,0	311,0	270,0	402,0
	m		25,0		28,88		49,41		80,89
	p		<0,01		<0,01		<0,01		>0,1
	$\Delta\%$		143,3		296,7		303,8		48,8

Примечание. К — контроль, О — опыт. $\Delta\%$ — разница между контролем и опытом, определяемая по формуле $\Delta\% = \frac{K-O}{K} \times 100 \%$.

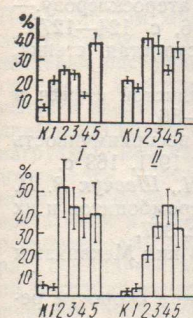
При изу
новлено, что
лось сокраще
вышение потр
к гепарину. У
в тканях. Кро

Рис. 1. Влияние
на потребление
ных крыс и при
к

К — контроль (инт
опытные группы.
изменения активнос
при добавлении
ткани. I — сердце,
IV — кишечник, V

новое время,
ринолиз. Наи
дали ткани ас

При фто
пластической



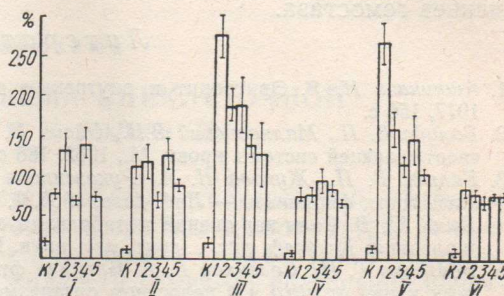
Наряду
усиление и а
нием тканей,
хронической с
полученные о
тические свой
нием фтора п
ко в окружа
внутриклеточ
интрацеллюля
с антитромби
новым и фибр

С одной с
фтористой инт
ции, наблюда
новение интр
фибринолиза

При изучении тканевых факторов свертывания крови нами установлено, что под влиянием всех тканей интактных животных наблюдалось сокращение времени рекальцификации субстратной плазмы, повышение потребления протромбина в ней и толерантности плазмы к гепарину. Указанный эффект объясняется наличием тромбопластина в тканях. Кроме того, экстракты изучаемых тканей уменьшали тромби-

Рис. 1. Влияние экстрактов тканей на потребление протромбина интактных крыс и при фтористой интоксикации.

K — контроль (интактные крысы), 1—5 — опытные группы. По вертикали процент изменения активности субстратной плазмы при добавлении изучаемого экстракта ткани. I — сердце, II — аорта, III — почки, IV — кишечник, V — нерв, VI — пародонт.



новое время, увеличивали активность фибриназы и стимулировали фибринолиз. Наиболее выраженными прокоагулянтными свойствами обладали ткани аорты и нерва.

При фтористой интоксикации происходило увеличение тромбопластической активности тканей, о чем свидетельствует более выраженное, по сравнению с контролем, повышение потребления протромбина (рис. 1) и толерантности плазмы к гепарину (в почках, аорте и сердечной мышце).

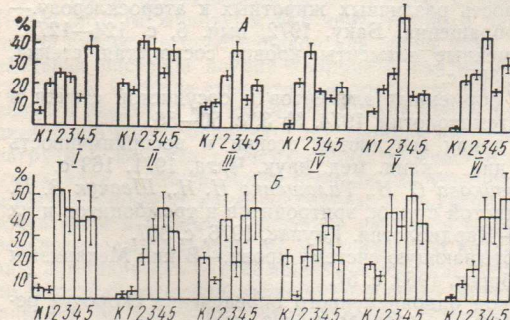


Рис. 2. Влияние экстрактов тканей на тромбиновое время (А) и фибринолиз (Б) интактных крыс и при фтористой интоксикации.

Условные обозначения см. рис. 1.

Наряду с возрастанием прокоагулянтных наблюдалось также усиление и антикоагулянтных свойств субстратной плазмы под влиянием тканей, полученных от животных после острой и особенно хронической фтористой интоксикации (рис. 2). Практически все ткани, полученные от животных после интоксикации, усиливали фибринолитические свойства субстратной плазмы (рис. 2). По-видимому, под влиянием фтора происходит поступление тромбопластина из клеток не только в окружающую среду (кровь, лимфу), но и цитоплазму, вызывая внутриклеточную коагуляцию [11], вследствие чего активируется интрацеллюлярный фибринолиз и появляются продукты деградации с антитромбиновым действием. Поэтому ткани обладают антитромбиновым и фибринолитическим действием.

С одной стороны, усиление тромбопластических свойств тканей при фтористой интоксикации может способствовать развитию гиперкоагуляции, наблюдаемой при данном воздействии [4, 5]; с другой — возникновение интрацеллюлярного свертывания с последующей активацией фибринолиза может привести к местным тканевым геморрагиям.

Выводы

1. Фтор в изучаемых концентрациях усиливает у подопытных животных свертывание крови и угнетает фибринолиз.

2. Сдвиги свертывания крови и фибринолиза обусловлены изменениями не только плазменного, но и эритроцитарного и тканевых звеньев гемостаза.

Литература

1. Ашкинази И. Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л.: Наука, 1977, 156 с.
2. Балуда В. П., Маляровский В. Н., Ойвин И. А. Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови. М., 1962. 188 с.
3. Балуда В. П., Жукова Н. А., Рукавенкова Ж. Н. Ускоренный метод определения активности фибриназы.— Лаб. дело, 1965, 7, с. 417—419.
4. Быць Ю. В. Роль нарушений метаболизма сосудистой стенки в процессе ее склерозирования: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Киев, 1973. 44 с.
5. Войтенко Г. Н., Соленков В. А. Влияние фтористого натрия на свертывающую систему крови *in vitro* и в целостном организме.— Тез. докл. III-й съезд фармакологов Украинской ССР, Винница, 1977, с. 32—33.
6. Гончаренко Л. Л. Роль эритроцитов в регуляции свертывания крови и фибринолиза у человека и различных животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Полтава, 1977. 150 с.
7. Давыдовский И. В. Атеросклероз как проблема возраста.— Клинич. медицина, 1966, 44, № 6, с. 142—146.
8. Котовицкова М. А., Федорова З. Д. Простая методика определения потребления протромбина.— Лаб. дело, 1961, № 1, с. 18.
9. Кузник Б. И., Кучук В. М., Иванов К., Наумов В., Тюхлов Г. Факторы свертывания крови в сосудах и восприимчивость различных животных к атеросклерозу.— Вопросы патологии сосудов и кровообращения, Баку, 1972, вып. 6, с. 124—127.
10. Кузник Б. И., Скипетров В. П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз, тромбоз. М.: Медицина, 1974. 308 с.
11. Кузник Б. И., Русяев В. Ф. О роли форменных элементов и сосудистой стенки в процессе свертывания крови.— Пробл. гематологии, 1974, № 3, с. 50—56.
12. Кучук В. М. Факторы свертывания крови сосудистой стенки и восприимчивость животных к атеросклерозу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 1971. 163 с.
13. Мищенко В. П., Гончаренко Л. Л., Новикова О. Н., Талашенко Н. Н., Шевчук В. И. Специфические адренорецепторы сосудистой стенки, эритроцитов и тромбоцитов и их роль в регуляции свертывания крови.— Кардиология. Каунас, 1976, с. 307.
14. Никитин Ю. П. Влияние фтора на свертывающую систему крови.— В кн.: Механизмы заболевания и выздоровления. Новосибирск, 1960, с. 57.
15. Рутберг Р. А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови.— Лаб. дело, 1961, № 6, с. 6—7.
16. Шилов В. П. Состояние свертывающей системы крови при хронической интоксикации фтором.— Тр. Горьков. мед. ин-та, 1974, вып. 56, с. 54—56.
17. Astrup T. The pathogenesis of Arteriosclerosis.— Minnesota medicine. 1964, 47, p. 373—377.
18. Astrup T. Blood coagulation, fibrinolysis and the development of the thrombogenic theory of arteriosclerosis.— Colloq. internat. Centre nat. rech. scient., 1968, 169, part 2, p. 538—559.
19. Bergerhof H. D., Roka L. Estimation of plasmy recalcification time.— Ztschr. Vitamin-, Hormon- und Fermentforsch. 1954, 6, S. 25—39.
20. Cummine H., Lyons A. A study in intravascular thrombosis with some new conception of the mechanism of coagulation.— Brit. J. Surg. 1948, 35, p. 338—340.
21. Kowarsyk H., Buluk K. Trombina, protease i plasmina.— Acta physiol. polon., 1954, N 5, p. 35—39.
22. Poller L. A heparin retarded plasma clotting test.— Angiology, 1954, 21, N 1, p. 5—11.
23. Szirmai E. Новые методы исследования свертывания крови.— Пробл. гематол. и перелив. крови., 1957, 6, с. 38—44.

Полтавский медицинский
стоматологический институт

Поступила в редакцию
15. V 1978 г.

УДК 591.149.1:598.65

О

Вопросы р
в эволюционно
вдыхающих наши
увеличение об
ной экскреции
крови гуморал
Мы изучае
клеточной жид

Опыты прове
Перед опытом жие
лю на отверстия м
введения раствора
группы. В I групп
венного введения
дили в зоб водопр
нагрузку). Во все
массы тела. В конт
момента введения
ность мочи и плаз
резорциновым ме
рии, осмолярность
по натрийуретичес
ширения внеклеточ
ческого раствора
количестве 0,5 мл
гичной солевой на
изотонического сол
вводили в подкры
и в течение 1 ч соб
ченные результаты

В опытах
жидкости внут
блюдали увели
рис. 1, повыше
счет уменьшен
ковой фильтра
лись статистич
данные показы
расширения в
плазмы крови
плазме крови