

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажица Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций.— М.: Наука, 1981.— 503 с.
2. Брюхин Г. В., Грачев В. Фагоцитарная активность моноцитов периферической крови и перитонеальных макрофагов у потомства животных с экспериментальным хроническим поражением печени // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 6.— С. 97—100.
3. Брюхин Г. В., Михайлова Г. И. Интенсивность реакции гиперзамедленного типа у потомства самок крыс с хроническим поражением печени // Там же.— С. 94—97.
4. Гансбургский А. Н. Динамика массы тела лабораторных белых крыс в постнатальном периоде развития // Архив анат.— 1989.— 97, № 11.— С. 27—31.
5. Гуцин Г. В., Фомичев Е. Е., Яковлева Е. Э. Глюкокортикоидные гормоны и иммунный ответ у мышей линии СВА и С57В2 разного возраста // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1984.— № 12.— С. 698—700.
6. Кулагин В. К., Давыдов В. В. Методологические аспекты оценки функции гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы при стрессе, сопровождающемся выраженными сдвигами гомеостаза // Стресс и его патогенетические механизмы, Кишинев: Штиинца, 1973.— С. 28—31.
7. Лобанова Н. Н., Папушева Н. И., Белова Т. И. Изменение содержания катехоламинов в структурах мозга крыс, перенесших иммобилизационный стресс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— № 11.— С. 526—527.
8. Мина М. В., Клевезаль Г. А. Рост животных.— М.: Наука, 1970.— 214 с.
9. Ткачева Г. А., Балаболкин М. И., Ларичева И. П. Радиоиммунохимические методы исследования.— М.: Медицина, 1983.— 192 с.
10. Dazord A. Mecanisme d'action de l'ACTH // Ann. Endocrinol.— 1983.— 44.— P. 15—28.

Челяб. мед. ин-т
М-ва здравоохранения Российской Федерации

Материал поступил
в редакцию 09.04.92

УДК 612.463+612.467.3

И. П. Кайдашев, А. В. Катрушов, В. П. Мищенко

Вплив регуляторних ниркових поліпептидів на гемокоагуляцію і перекисне окислення ліпідів при фтористій інтоксикації

В работе изучен регуляторный эффект цитомедина (полипептида, выделенного из тканей почек) на гемокоагуляцию и перекисное окисление липидов (ПОЛ) при фтористой интоксикации (ФИ), которую вызывали затравкой лабораторных животных (гвинейских свинок) фторидом натрия (100 мг/кг) в течение 14 сут. После этого в течение 7 сут внутримышечно вводили полипептид (0,1 мг/кг). ФИ выражалась гиперкоагуляцией, замедлением фибринолиза в связи с появлением в крови продуктов паракоагуляции, снижением антиагрегационной активности почечной ткани. Эти явления были оценены нами как проявления первой фазы диссеминированной внутрисосудистой свертываемости крови (ДВС-синдрома). Перечисленные реакции протекали одновременно с активацией ПОЛ, снижением антиоксидантной защиты. В паренхиме почек и печени развивались некротически-дистрофические процессы. Цитомедин вызывал нормализацию фибринолиза и ПОЛ в крови и тканях почек, снижение концентрации продуктов паракоагуляции, уменьшал патологические изменения не только в ткани почек, но и печени. Это, возможно, связано с нормализацией секреции и реабсорбции в почках. Таким образом, цитомедин почки оказывает выраженное регуляторное и протективное действие при острой почечной патологии, что вписывается в рамки концепции пептидэргической регуляции организма.

Вступ

У теперішній час все більша увага приділяється вивченню механізмів дії регуляторних поліпептидів — цитомединів [13]. Їх продукування відбувається майже в усіх органах і певною мірою залежить від стану

© И. П. КАЙДАШЕВ, А. В. КАТРУШОВ, В. П. МИЩЕНКО, 1993

центральної ланки — цитомедінів тимусу, епіфізу і т. ін. [7], а периферичні пептиди виявляють в основному локальну корегуючу дію на функцію того органу, де вони утворюються [3]. Передбачається, що цитомедіни не тільки підтримують визначене співвідношення клітин, які знаходяться на різноманітних ступенях розвитку, але й регулюють диференціювання і проліферацію трофічних лімфоцитів у тимусі [6]. Існують дані, які підтверджують, що цитомедіни виявляють корегуючий вплив на плин багатьох патологічних процесів в органах і тканинах [4, 9, 12].

Одним із важливих питань сучасної медицини є екологічне забруднення навколишнього середовища сполуками фтору, які впливають на гемостаз і перекисне окислення ліпідів (ПОЛ). На території України є місцевості з підвищеним вмістом фтору в питній воді, повітрі, ґрунті, рослинах (наприклад, Полтавська область).

Метою дослідження було вивчення регуляторного впливу ниркових цитомедінів на мікроциркуляційний і коагуляційний гемостаз, ПОЛ за умов моделювання у тварин фтористої інтоксикації.

Методика

Дослідження проведені на 30 гвінейських свинках масою 250—300 г. Фтористу інтоксикацію (ФІ) викликали підкладанням в корм тварин фториду натрію із розрахунку 100 мг/кг протягом 14 діб [15]. Тварин було розділено на три групи по 10 в кожній. В першу групу ввійшли інтактні тварини. У свинку другої групи викликали ФІ і вводили фізіологічний розчин хлориду натрію. Тваринам третьої групи вводили цитомедін¹ нирок по 0,1 мг/кг протягом 7 діб. Потім у тварин під гексеналовим наркозом забирали кров, досліджували час рекальцифікації, плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активність антитромбіну III [11], активований частковий тромбопластиновий час [11], час лізису еуглобулінів [8], показники етанолового та В-нафтолового тестів [11], оцінювали за допомогою АДФ-індуктора агрегацію тромбоцитів [2]. Зміни в системі ПОЛ оцінювали за концентрацією ТБК-активних сполук [5], церулоплазміну [8], активності супероксиддисмутази (СОД) [3] та каталази [1]. Стан морфологічних структур вивчали на гістологічних препаратах тканин нирок та печінки, виготовлених за загальноновизнаними методами і пофарбованими гематоксиліном та еозином. Результати обробляли статистично за критерієм t Стьюдента [14].

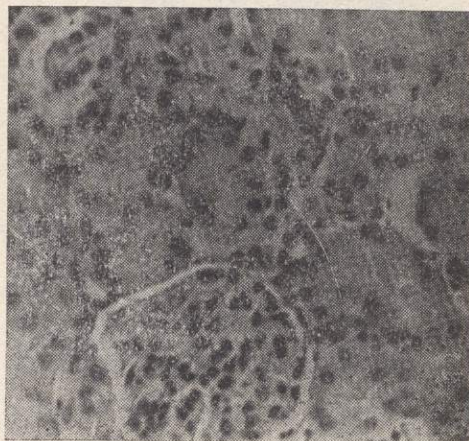
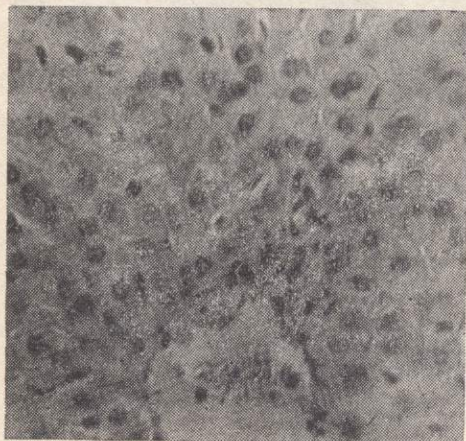
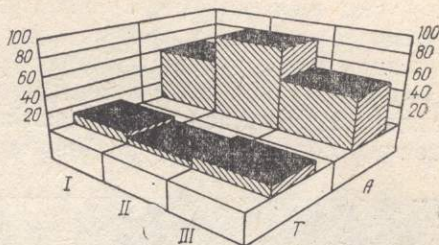
Результати та їх обговорення

Після відтворення у тварин ФІ спостерігали наявні порушення гемокоагуляції, мікроциркуляційного гемостазу та ПОЛ (таблиця). Насамперед знайдено скорочення часу рекальцифікації плазми, активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), тромбінового часу, значне зменшення активності антитромбіну III, появу позитивних результатів паракоагуляційних тестів, а також значне зниження фібринолітичних властивостей крові. У тварин другої групи під впливом ниркової тканини підвищувалися швидкість (збільшувався кут нахилу кривої) та час агрегації тромбоцитів субстратної плазми (мал. 1). ПОЛ також значно змінювалося. Вміст кінцевого продукту ПОЛ — малонового діальдегіду (МДА) в мембранах еритроцитів підвищувався, а в тканинах нирок знижувався. Концентрація церулоплазміну — «реактанту гострої фази» — підвищувалася. Результати гістологічних досліджень показали, що у тварин другої групи ФІ викликає виражені некротично-дистрофічні ураження паренхіми печінки та нирок. Нами виявлені ділянки некрозу гепатоцитів, особливо поблизу центральних вен, гіпохромність і некроз ядер (мал. 2). Зустрічаються розширені кровоносні судини, інколи — невеликі ділянкові крововиливи, тромби біля стінок

¹ Препарат поліпептидів нирок отриманий в НІКО «Цитомед» і люб'язно запропонований нам для вивчення доктором медичних наук Хавинсоном В. Х.

судин. Видно ділянки регенерації гепатоцитів, характерні для компенсаторно-присосовних реакцій: наявність двоядерних клітин, а інколи — великих поліплоїдних. Наряду з цим спостерігається інфільтрація тка-

Мал. 1. Схематичне зображення впливу ниркових поліпептидів на агрегацію тромбоцитів у тварин I, II, III груп, інтоксикованих фтором: А — швидкість агрегації, с; Т — час агрегації, хв. Всі показники змінюються достовірно.



Мал. 2. Вогнище некрозу гепатоцитів поблизу центральної вени, їх дезорганізація. Забарвлення гематоксином та еозином, зб. $26 \times 6,3$.

Мал. 3. Некроз клітин проксимальних каналців та їх дистрофія. Забарвлення гематоксином та еозином, зб. $25 \times 6,3$.

Показники зсідання крові, перекисного окислення ліпідів та активність ферментів у інтактних тварин і тварин з фтористою інтоксикацією і введенням фізіологічного розчину та цитомедіну — поліпептиду нирок ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	перша	друга	третя
Зсідання крові			
час рекальцифікації плазми, с	$86,9 \pm 0,8$	$54,7 \pm 0,9^{**}$	$87,0 \pm 0,7^{**}$
активованний частковий тромбопластиновий час, с	$45,6 \pm 4,5$	$24,6 \pm 2,1^{**}$	$37,1 \pm 0,6^{**}$
протромбіновий час, с	$19,9 \pm 0,2$	$25,7 \pm 0,3^{**}$	$23,9 \pm 0,2^{*}$
тромбіновий час, с	$16,3 \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,2^{**}$	$23,4 \pm 0,6^{**}$
відносна активність антитромбіну III, %	$67,0 \pm 0,5$	$48,0 \pm 0,5^{**}$	$54,7 \pm 0,8^{*}$
швидкість фібринолізу, хв	$142,1 \pm 1,5$	$247,4 \pm 2,1^{**}$	$191,1 \pm 1,8^{**}$
Перекисне окислення ліпідів			
відносний вміст малонового діальдегіду, %			
в крові	105	118 ^{**}	110 [*]
в нирках	357	326 [*]	351
вміст церулоплазміну, мг/л	$80,56 \pm 2,67$	$125,67 \pm 6,87^{**}$	$74,87 \pm 9,10^{*}$
Активність ферментів, Од:			
каталази	$1,16 \pm 0,07$	$0,86 \pm 0,06^{**}$	$1,20 \pm 0,06$
супероксиддисмутази			
в крові	$1,88 \pm 0,09$	$0,91 \pm 0,08^{**}$	$1,47 \pm 0,10^{*}$
в нирках	$2,35 \pm 0,10$	$1,29 \pm 0,09^{**}$	$1,80 \pm 0,10^{*}$

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

нини лімфоцитами в ділянках тріад. У паренхімі нирок видно великі тромби побіля стінок судин, некроз багатьох клітин проксимальних канальців, розширення останніх та їх дистрофія (мал. 3).

Під дією цитомедіну знижувалося накопичення ТБК-активних речовин в мембранах еритроцитів та в тканинах нирок. Активність антиоксидантних ферментів і вміст церулоплазміну наближалися до норми. Відновлювалися показники мікроциркуляторного гомеостазу і зсідання крові. Відмічалася нормалізація морфологічних структур в тканинах деяких органів, хоч і залишалися зміни: в печінці спостерігалася не-



Мал. 4. Центральна вена і балки гепатоцитів. Забарвлення гематоксином та еозином, зб. 25×6,3.



Мал. 5. Розширення простору між проксимальними канальцями нирок. Забарвлення гематоксином та еозином, зб. 25×6,3.

значна інфільтрація тканини мононуклеарами, розширення кровоносних судин (мал. 4), в нирках — розширення проксимальних канальців (мал. 5).

Так, можна зробити висновок, що фториста інтоксикація викликає гіперкоагуляцію, зниження швидкості фібрinolізу, яке супроводжувалося появою в крові продуктів паракоагуляції, зниження антиагрегаційної активності ниркової тканини. Ці явища оцінюються нами як прояви першої фази дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Перелічені реакції відбувалися одночасно з активацією ПОЛ на фоні зниження антиоксидантного захисту. В паренхімі нирок та печінки розгорталася некротично-дистрофічні процеси. Введення ниркового пептиду — цитомедіну викликало нормалізацію ПОЛ в крові і тканинах нирок, відновлення антиагрегаційних властивостей тканин нирок і фібрinolізу, зникнення продуктів паракоагуляції. Після відновлення гемостатичного і антикоагуляційного потенціалів крові зникали патологічні зміни в тканині не тільки нирок, але й печінки, що, можливо, пов'язано з нормалізацією секреції та реабсорбції в нирках. Таким чином, цитомедін нирки виявляє виражену регуляторну дію під час гострої ниркової патології.

EFFECT OF REGULATORY RENAL POLYPEPTIDES ON HEMOCOAGULATION AND LIPID PEROXIDATION WITH FLUORIC INTOXICATION

Polypeptide cytomedin, isolated from renal tissues has been studied for its regulatory effect on hemocoagulation and lipid peroxidation with fluoric intoxication (FI). FI was caused by inoculation of laboratory animals (guinea pigs) with sodium fluoride (100 mg/kg) for 14 days. Following it polypeptide (0.1 mg/kg) was introduced intramuscularly for 7 days. The development of FI was expressed by hypercoagulation delay of fibrinolysis with paracoagulation products appearing in blood decrease of antiaggregation activity of the renal tissue. These phenomena were estimated as manifestations of the first phase of disseminated intravascular blood coagulability (DIC-syndrome). The above reactions proceeded simultaneously with lipid peroxidation activation decrease of the antioxidant protection. The necrotic-dystrophic processes developed in renal and hepatic parenchyma.

The renal peptide-cytomedine induced the normalization of lipid peroxidation in blood and renal tissues and fibrinolysis, the decrease in the concentration of paracoagulation products. The pathological changes decreased both in the renal and hepatic tissues. It is possibly, a result of the normalization of secretion and reabsorption in the kidneys. Thus, cytomedine of the kidney exerts a pronounced regulatory and protective effect in the case of acute renal pathology. These results correspond to the conception of the peptidergic organism regulation.

Medical Stomatological Institute,
Ministry of Public Health of Ukraine, Poltava

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Архипова О. Г. Методы исследований в профпатологии.— М.: Медицина, 1988.— С. 156—157.
2. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина, 1980.— С. 85.
3. Брусов О. С., Герасимов А. Н., Панченко Л. В. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1976.— № 1.— С. 33.
4. Будажабон Г. Б., Кузник Б. И., Морозов В. Г. Состояние иммуногенеза и гемостаза у больных с обострением хронического гломерулонефрита, леченых тималином // Терап. архив.— 1984.— № 10.— С. 62—66.
5. Владимиров Ю. С., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 000 с.
6. Кайдашев И. П., Катрушев А. В., Цебржинский О. И., Мищенко В. П. К механизму действия тканевых полипептидов // Физиология и патология гемостаза: Сб. тез. Всесоюз. конференции.— Полтава.— 1991.— С. 33.
7. Калашиников С. Т. Роль вилочковой железы в регуляции активности периферических полипептидов, влияющих на иммуногенез и гемостаз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М.: 1988.— 16 с.
8. Колб В. Г., Калашиников В. С. Клиническая биохимия.— Минск: 1976.— 380 с.
9. Кузник Б. И., Степанов А. В., Цыбилов Н. Н. Влияние полипептидов из вилочковой железы, костного мозга и сумки фабрициуса на иммуногенез и гемостаз у неонатально тимэктомированных и эмбрионально бурсэктомированных цыплят // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1987.— № 4.— С. 449—451.
10. Кузник Б. И., Васильев Н. В., Цыбилов Н. Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.— М.: Медицина, 1988.— 320 с.
11. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др.— Томск, 1980.— 00 с.
12. Мищенко В. П., Кайдашев И. П., Силенко Ю. И., Хавинсон В. Х. Влияние почечных пептидов-цитомединов на гемокоагуляцию и перекисное окисление липидов при экспериментальном нефрите Хеймана // Патол. физиология.— 1991.— № 5.— С. 35—36.
13. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Усп. соврем. биологии.— 1983.— 96.— № 3.— С. 339—352.
14. Румишинский И. З. Математическая обработка результатов эксперимента.— М.: Наука, 1971.— 00 с.
15. Цебржинский О. И. Влияние фторида натрия на процессы свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы организма животных и человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Полтава, 1992.— 20 с.

Полтав. мед. стомат. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 11.03.92