

ВЛИЯНИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРОМБИНЕМИИ

Е.Н. Ермолаева, Е.Ф. Сурина-Марышева, Л.В. Кривохижина
ЧелГМА Росзддрава, *УралГУФК, Челябинск*

Показано влияние церулоплазмина на состояние системы гемостаза (тромбоцитарного и коагуляционного звеньев) на фоне экспериментальной тромбинемии экзогенного генеза. Установлено, что введение церулоплазмина приводит к уменьшению функциональной активности тромбоцитов без изменения их количественных показателей, а также снижает увеличенные показатели плазменного звена гемостаза и приближает их к значениям интактного организма.

Появление тромбина в крови является ведущим звеном патогенеза синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Выраженные нарушения системы гемостаза приводят к развитию геморрагических и тромбогеморрагических проявлений, которые осложняют течение многих других заболеваний – инфекционно-септических, сердечно-сосудистых, иммунных, значительной части акушерской патологии [2].

Вопросы, посвященные изучению гемостазиопатий, привлекают внимание ученых в связи с большим практическим значением. Возрос интерес к исследованиям, направленным на расшифровку механизмов действия белков острой фазы, так как многие из них получены в форме лекарственных средств, это позволяет более широко использовать эти препараты в клинике с учетом их патогенетических механизмов.

Представителем этого семейства является церулоплазмин, концентрация которого увеличивается при многих патологических состояниях, сопровождающихся общим или местным нарушением гемостаза. Церулоплазмин обладает гематопротекторным действием, положительно влияет на реологические свойства крови [6, 7], что и определило цель исследования – изучить нарушения в системе гемостаза при экспериментальной тромбинемии с последующей коррекцией их церулоплазмином.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 30 белых беспородных крысах, самцах. Параллельно экспериментальной группе животных была группа сравнения – контроль, так как показатели гемостаза зависят от времени года и метеорологических условий. Забор крови производился внутрисердечно согласно правилам для гемостазиологических исследований [3, 4].

Экзогенная гипертромбинемия моделировалась внутрибрюшинным введением тромбина из расчета 0,1 мл на 100 г веса животного, активностью 25 с. Этим же животным церулоплазмин вводился за 10 мин до инъекции тромбина в дозе 20 мг/кг веса. Результаты эксперимента оценивались через 30 мин.

Тромбоцитарное звено гемостаза оценивалось

следующими методами: подсчет количества тромбоцитов, определение адгезивной, агрегационной способности. Определение коагуляционного звена гемостаза производилось общепринятыми методами и включало: время рекальцификации обогащенной и бедной тромбоцитами плазмы, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время [3].

Результаты исследования обрабатывались с помощью методов статистической обработки: t-критерий Стьюдента [5].

Результаты исследования и обсуждение

Экзогенная тромбинемия приводит к активации функционального состояния тромбоцитов: повышению адгезивных и агрегационных свойств, без изменения количественных параметров. Количество тромбоцитов не изменилось и после введения церулоплазмина через 30 минут после моделирования экзогенной тромбинемии (табл. 1). Это время соответствует выбросу тромбоцитов из депо, следовательно, церулоплазмин не влияет на этот процесс. Церулоплазмин изменил функциональные свойства тромбоцитов при экзогенной тромбинемии в контрольные сроки наблюдения. Достоверно снизился процент адгезии тромбоцитов ($p < 0,01$), уменьшилась максимальная амплитуда тромбоцитов ($p < 0,01$) и скорость агрегации кровяных пластинок ($p < 0,01$).

В основе процессов адгезии и агрегации лежит перестройка структурно-биохимических процессов в тромбоцитах. Согласно существующим представлениям, одним из ключевых этапов регуляции является активация мембранных фосфолипидов, приводящая к высвобождению арахидоновой кислоты, которая подвергается в клетке метаболическим превращениям. Пути метаболизма арахидоната в тромбоцитах находятся под ингибирующим влиянием циклической АМФ [8]. В литературе, есть сведения, что введение церулоплазмина облученным животным, повышает уровень цАМФ в печени крыс [1]. Возможно, эффект церулоплазмина связан с этим механизмом.

Моделирование экзогенной тромбинемии привело к активации внешнего и внутреннего пу-

Влияние церулоплазмينا на показатели гемостаза при экзогенной тромбинемии

Показатель	Интактные крысы (n = 8)	Экзогенная тромбинемия	
		Контроль (+ физ. раствор) (n = 11)	Опыт (+ церулоплазмин) (n = 11)
Кол-во тромбоцитов ($\times 10^9 / л$)	648,4 ± 32,05	593,50 ± 19,11	583,00 ± 18,32
Адгезия (%)	26,68 ± 0,91	36,20 ± 1,10	29,23 ± 0,81*
Максимальная амплитуда (мм)			26,67 ± 0,47*
Скорость агрегации (мм/мин)		1,96 ± 0,11	1,54 ± 0,03*
Время рекальцификации (с)	69,38 ± 1,83	29,86 ± 1,49	37,57 ± 1,02*
АЧТВ (с)	40,75 ± 1,71	35,71 ± 1,02	30,71 ± 1,29*
Протромбиновое время (с)	34,13 ± 1,13	33,29 ± 1,21	42,29 ± 0,94*
Тромбиновое время (с)	17,38 ± 0,78	16,71 ± 0,78	20,71 ± 1,78

Примечание: n – число наблюдений; * – достоверное отличие с контрольной группой по t-критерию Стьюдента ($p < 0,01$)

тей образования тромбина. Зарегистрированная активация коагуляционного звена гемостаза отражает процесс диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [4].

Введение церулоплазмينا приводит к снижению активации коагуляционного звена свертывания крови при экзогенной тромбинемии, а, именно: увеличивается время рекальцификации цитратной плазмы ($p < 0,01$), АЧТВ ($p < 0,01$), протромбиновое ($p < 0,01$) и тромбиновое время (на правах тенденции).

Церулоплазмин на фоне гипертромбинемии снижает увеличенные показатели плазменного звена гемостаза и приближает их к значениям интактного организма. Плазменные факторы свертывания крови работают по принципу неполного протеолиза, их функционирование зависит от сбалансированности между оксидативным стрессом и уровнем антиоксидантной защиты. Возможно, церулоплазмин, являясь главным антиоксидантом плазмы снижает интенсивность оксидативного стресса, что приводит к стабилизации протеолитического каскада факторов свертывания крови.

Таким образом, церулоплазмин на фоне тромбинемии понижает тромбогенный потенциал крови. Применение церулоплазмينا на фоне экспериментальной тромбинемии модифицирует ряд механизмов регуляции гемостатического потенциала крови, что прямо или косвенно изменяет функциональное состояние всех компонентов системы гемостаза.

Литература

1. Антоненко, С.Г. Циклические нуклеотиды и липиды в реализации радиозащитного действия церулоплазмينا / С.Г. Антоненко, О.Л. Санина, Е.Е. Чеботарев // Радиобиология. – 1986. – Т. 26, № 1. – С. 112–115.
2. Балуда, В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов и др. – М., 1995. – 243 с.
3. Балуда, В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др. – Томск, 1980. – 313 с.
4. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2000. – 364 с.
5. Гельман, В.Л. Медицинская информатика: практикум / В.Л. Гельман. – СПб.: Питер, 2001. – 480 с.
6. Кривохижина, Л.В. Церулоплазмин – регулятор клеточного состава периферической крови / Л.В. Кривохижина, Е.Н. Ермолаева, М.В. Осиков и др. // Дизрегуляторная патология органов и систем. – М., 2004. – С. 70.
7. Кривохижина, Л.В. Патофизиологические эффекты церулоплазмينا / Л.В. Кривохижина, М.В. Осиков, Е.В. Макаров, Е.Н. Ермолаева, Е.В. Климова, С.А. Кантюков // Здравоохранение Башкортостана. – 2005. – № 7. – С. 99–100.
8. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. – СПб., 2000. – 222 с.