

БЮЛЛЕТЕНЬ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

2
1987

МОСКВА • МЕДИЦИНА •

Ключевые слова: *стрептокиназа; фибринолиз; гемостаз; печень; токсические поражения*

В. Н. Никандров, С. А. Наумович, В. И. Вотяков

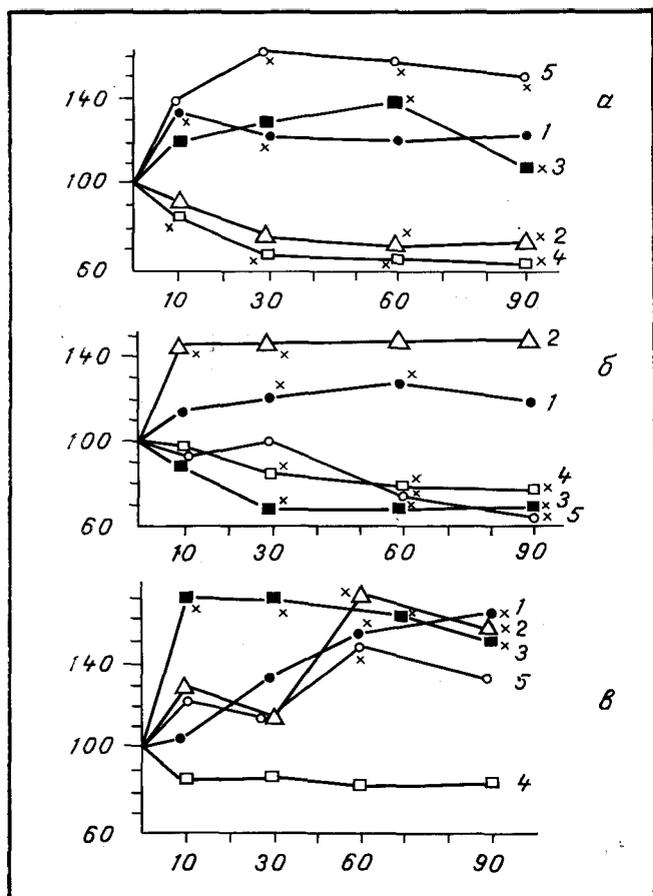
ДЕЙСТВИЕ СТРЕПТОКИНАЗЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У КРОЛИКОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Минск

Для лечения тромботических осложнений широко используют препараты стрептокиназы (СК) — выделяемого β-гемолитическими стрептококками белкового активатора плазминогена. Однако вопросы применения этих препаратов при ряде заболеваний внутренних органов полностью еще не решены [10]. Экспериментальное изучение тромболитических препаратов проводится, как правило, на интактных животных, что налагает определенные ограничения на получаемые результаты [6].

Учитывая роль печени в регуляции фибринолиза [1], фармакокинетике препаратов СК [13], а также возможность возникновения состояний типа тромбофилических, в частности диссеминированного внутрисосудистого свертывания при заболеваниях печени [12], в настоящей работе мы изучили специфику изменений гемостазиологических показателей у кроликов при экспериментальном токсическом поражении печени.

Методика исследования. Опыты проводили на 24 кроликах массой 2,5—3 кг (10 кроликов — контрольная группа, 14 — опытная). Токсические поражения печени вызывали 3-кратными с интервалом 2 сут инъекциями животным опытной группы в брюшную полость 80 % эмульсии четыреххлористого углерода в дозе 0,16 мл/кг [3, 7]. Через 2 сут после последней инъекции животных использовали для изучения гемостазиологических показателей. СК (целиазу, авелизин) вводили кроликам обеих групп внутривенно однократно в дозе 60 000 МЕ/кг на изотоническом растворе NaCl. До введения СК и через 10, 30, 60 и 90 мин после него из яремной вены брали кровь и определяли тромбиновое время [2], антитромбин III (по Абильтгаарду), концентрацию фибриногена и фибринолитическую активность плазмы крови (по Лазару), лизис сгустка цельной крови (по Фернли), общие антиплазмины [8]. Результаты исследований обрабатывали статистически [9].



Динамика тромбинового времени (1), уровней антитромбина III (2), общих антиплазминов (3) и фибриногена (4), фибринолитической активности плазмы (5) после введения СК интактным кроликам (а) и при токсическом поражении печени дистрофического (б) или цирротического (в) характера.

По оси абсцисс — время (в мин). Данные выражены в процентах к исходным значениям, принятым за 100%. Звездочка — $P < 0,05$ по сравнению с исходной величиной.

В период эксперимента животные находились под внутривенным тиопенталовым наркозом (30 мг/кг), а после окончания исследований их умерщвляли введением воздуха в яремную вену.

Кусочки печени кроликов фиксировали 10% нейтральным формалином, гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, суданом III.

Результаты исследования. После введения четыреххлористого углерода у всех животных опытной группы отмечены утрата активности, вялость, отказ от еды — признаки, наблюдающиеся при развитии экспериментального токсического поражения печени [3].

В соответствии с характером выявленных морфологических изменений печеночной паренхимы кроликов опытной группы можно разделить на две подгруппы. Для изменений паренхимы у 8 кроликов 1-й подгруппы были характерны инфильтративное ожирение, локальная гидропиче-

ская дистрофия, явления карнопикноза и карioreкиса, незначительный отек пространств Диссе, мелкогнездные круглоклеточные инфильтраты, т. е. изменения носили преимущественно дистрофический характер. У 6 кроликов 2-й подгруппы изменения печеночной паренхимы характеризовались гидропической дистрофией, явлениями цитокариопикноза, деструкцией балок, выраженным отеком пространств Диссе, нарушениями гемодинамики, кровоизлияниями, гиперемией, пролиферацией фибробластических гистиоцитарных лимфоидных элементов, в отдельных случаях — накоплением желто-бурого пигмента, не окрашивающегося по Перлсу. Таким образом, изменения печени у кроликов этой подгруппы носили характер продуктивного типа воспаления (начальная стадия цирроза).

В связи с изложенным в дальнейшем 1-я и 2-я подгруппы будут рассмотрены отдельно.

Введение СК в дозе 60 000 МЕ/кг кроликам контрольной группы вызвало изменения исследуемых показателей, типичные [5] для препаратов СК: резкое ускорение лизиса сгустка крови (до 112 с, при исходном — более 24 ч), нарастающая фибринолитическая активность и тромбинового времени, снижение уровня фибриногена и антитромбина III (см. рисунок). Эти изменения отмечены на протяжении 90 мин после введения СК. Как реакция на усиление фибринолиза к 90-й минуте после введения в плазме крови повышалась общая антиплазминовая активность.

У животных 1-й подгруппы введение СК вызвало не увеличение фибринолитической активности, а даже ее подавление. Вместе с тем отмечено кратковременное (не более 60 мин) ускорение лизиса сгустка цельной крови, а начиная с 30-й минуты — нарастающее падение уровня фибриногена и активности антиплазминов. На протяжении 90 мин после введения СК отмечена тенденция к удлинению тромбинового времени и росту уровня антитромбина III.

Введение СК кроликам 2-й подгруппы вызвало увеличение фибринолитической активности плазмы крови, ускорение лизиса сгустка цельной крови (до 112 с, при исходном — более 24 ч) и рост общей антиплазминовой активности и тромбинового времени. Однако в отличие от контроля концентрация фибриногена после введения СК изменялась мало, отмечено повышение уровня антитромбина III.

Таким образом, при описанных поражениях печени гемостазиологические реакции на нагрузку СК — экзогенным активатором фибринолиза — существенно изменяются. При изменениях дистрофического типа, возможно, имеет место активация фибриногенолиза, а не фибринолиза, вследствие чего снижается концентрация фибриногена (это приводит к образованию неполноценных сгустков фибрина и как следствие — к усилению лизиса сгустков крови), но не растет фибринолитическая активность плазмы. Можно

положить, что подобные изменения субстрат-специфичности плазмина связаны с перераспределением, например, антиплазминов. Ранее в отношении комплекса плазмин — α_2 -макротин были зафиксированы изменения субстратной специфичности. Это в какой-то мере вердается тем, что при поражении печени алительного типа (2-я подгруппа) нараста-фибринолитической активности плазмы не одит к снижению концентрации фибриноге-Обращает на себя внимание еще одно об-тельство. Если в нормальном состоянии ор-зма механизмы, способствующие фибрино-изованию, находятся в динамическом равно-и с механизмами, препятствующими фибри-бразованию, то можно полагать, что нагруз-экзогенным активатором плазминогена не ко приведет к разрушению образующегося рина, но и создаст препятствия для фибри-бразования. Из представленных материалов то видеть, что наиболее ярко такая ситуа-проявляется при поражении печени воспали-ного типа (2-я подгруппа), когда увеличива-ь тромбиновое время, а также нарастал уро-ь антитромбина III.

то же время у контрольных животных отме-о снижение уровня антитромбина III, хотя равненность сдвига остальных показателей у ликов контрольной группы и 2-й подгруппы та идентичной. Следовательно, в организме актных животных при введении СК возника-препятствия для повышения уровня анти-мбина III.

оскольку не все обнаруженные сдвиги могут бь объяснены усилением фибринолиза при ак-ации плазминогена СК, можно полагать, что т путь не является единственным при дейст-и СК на организм.

Авторы выражают благодарность М. К. Нед-дю и И. И. Пышко за консультации гистоло-гической части работы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

Балкув-Улютин С. // Фибринолиз. Современные фунда-ментальные и клинические концепции: Пер. с англ. — М., 1982. — С. 38.
 Лабораторные методы исследования системы гемоста-за / Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. — Томск, 1980.
 Блюгер А. Ф. Структура и функция печени при эпиде-мическом гепатите. — Рига, 1964.
 Веремеенко К. Н., Кизим А. И. // Биохимия животных и человека. — Киев, 1984. — Вып. 6. — С. 94.
 Вотяков В. И., Никандров В. Н., Цыманович С. Г. // Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. М., 1982. — С. 135.
 Вотяков В. И., Никандров В. Н., Савченко Н. Е. // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противос-вертывающей систем крови. — Минск, 1985. — С. 3.
 Корнейко А. В., Никандров В. Н. // Докл. АН БССР. — 1974. — Т. 18, № 1. — С. 81.
 Методы исследования фибринолитической системы кро-ви / Под ред. Г. В. Андреевко. — М., 1981.

9. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск, 1973.
 10. Савченко Н. Е., Вотяков В. И., Никандров В. Н. // Здравоохр. Белоруссии. — 1981. — № 7. — С. 8.
 11. Astedt B. // Acta obstet. gynec. scand. — 1972. — Suppl. — P. 5.
 12. Penner G. A. // Med. Clin. N. Amer. — 1980. — Vol. 64. — P. 743.
 13. Pfeifer C. W. // Aust. Ann. Med. — 1970. — Suppl. — P. 17.

Поступила 02.01.86

STREPTOKINASE EFFECT ON HEMOSTASIS IN RAB-BITS WITH CCL₄-INDUCED TOXIC LIVER DAMAGE

V. N. Nikandrov, S. A. Naumovich, V. I. Votyakov

Byelorussian Institute of Epidemiology and Microbiology, Minsk

The rabbits with CCL₄-induced hepatic failure have revealed changes in hemostasis responses to streptokinase administration. The main distinction of hepatic dystrophy was the depression of plasma fibrinolytic activity accompanying the decrease in fibrinogen and antiplasmin concentrations. Streptokinase administration to rabbits with productive inflammatory liver disorders produced changes in hemostasis identical to those observed in intact rabbits, fibrinogen levels, however, remained unchanged. The common feature of all the toxic liver disorders is the increase of antithrombin III levels after streptokinase administration, whereas the antithrombin levels in the control animals were decreased.