

К. Г. КАРАГЕЗЯН, С. С. ОВАКИМЯН, Г. Л. МИРЗА-АВАКЯН

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ФИБРИНОГЕНА И ФИБРИНА И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Поддержание крови в жидком состоянии является результатом постоянно существующего динамического равновесия между прокоагулянтами, антикоагулянтами и ингибиторами антикоагулянтов. Можно предположить постоянно протекающий процесс образования фибрина и его непрерывное растворение под влиянием фибринолизина. По ряду данных, на внутренней поверхности сосудов в местах нарушения физиологической целостности происходит непрерывное образование фибрина. Несмотря на это в здоровом организме не наблюдается прижизненное внутрисосудистое тромбообразование, что объясняется присутствием весьма незначительного количества фибрина в крови. Внутрисосудистое выпадение фибрина не всегда ведет к образованию сгустка, так как последний в нормальных условиях подвергается быстрому лизированию. Наоборот, при целом ряде патологических состояний, сопровождающихся ослаблением фибринолитической активности крови, образуются внутрисосудистые тромбы.

Наклонность крови к быстрому свертыванию обычно сопровождается и повышением ее фибринолитической активности, что можно расценивать как одно из специфических проявлений защитной реакции организма, развивающейся в процессе эволюции. В патологии эта закономерность нарушается.

Функциональной сосудистой недостаточности, возникающей в раннем периоде облитерирующего эндартериита, сопутствуют не только морфологические изменения в стенках сосудов, но и нарушения физико-химических свойств самой крови. О повышении ее свертываемости при облитерирующем эндартериите имеются многочисленные указания [1, 3, 5, 11, 13]. Следует отметить, что при этом тромбозы нижних конечностей являются одним из частых неприятных осложнений и фигурируют в числе важнейших проблем современной теоретической и практической медицины.

За последние годы ряд авторов пришли к заключению о значительных расстройствах, наступающих в свертывающей и противосвертывающей системах крови [4, 7, 12] при облитерирующем эндартериите на фоне общего нарушения обмена веществ, в частности липидного.

Имеются данные, свидетельствующие об активирующем и тормозящем действии некоторых фосфолипидов (Фл) на процесс свертывания крови [15, 17, 18]. Нами было установлено, что при возбужденном состоянии организма наряду со значительным повышением свертываемости крови, оттекающей от головного мозга, обнаруживается увеличение в ней уровня нейтральных Фл, которым, как известно, в общем приписывается роль активаторов процесса свертывания крови. Наоборот, кислые Фл и особенно серинсодержащие, как вещества, отличающиеся антикоагулянтными свойствами, претерпевают обратные сдвиги в своем содержании. В связи с этим мы высказали мысль о важности существующего постоянства в количественных соотношениях между нейтральными и кислыми Фл в крови. Это можно рассматривать как частный вариант «динамического равновесия», существующего между компонентами свертывающей и противосвертывающей систем крови. За последние годы установлен [8] факт присутствия Фл в фибриногене свежей бычьей крови в следующем составе: неидентифицированный Фл кислой природы, впервые выделенный (НФл), лизолецитины (ЛЛ), монофосфоинозитфосфатиды (МФИФ), сфингомиелины (СФМ), лецитины (Л), серинфосфолипиды (СФл) и этаноламинфосфолипиды (ЭФл).

Примечательно, что процесс тромбообразования сопровождается понижением уровня кислых Фл (НФл, МФИФ, СФл и ЭФл) в фибриногене и возрастанием количества нейтральных Фл (ЛЛ, СФМ, Л) в фибрине с почти полным исчезновением из него кислых Фл. В результате этого происходят резкие изменения в величине коэффициентов (К) отношений количеств нейтральных Фл к количеству кислых (нейтр. Фл/кислые Фл).

Мы изучали некоторые стороны системы свертывания крови и количественные изменения уровня указанных выше Фл в плазме крови, фибриногене и фибрине при состояниях, особенно часто сопровождающихся тромбозами, а именно: облитерирующем эндартериите нижних конечностей, облитерирующем атеросклерозе, острых тромбозах и эмболиях магистральных артерий и заболеваниях вен*.

Больные облитерирующим эндартериитом были сгруппированы по отдельным стадиям заболевания [6]: спастическая стадия, стадия нарушений обменных процессов, стадия выраженных дистрофических расстройств и стадия омертвления. Мы постарались максимально проследить за изменениями в свертывающей системе крови и сдвигами уровня Фл в плазме крови, фибриногене и фибрине в зависимости от стадии заболевания.

Кровь для исследования брали из локтевой вены, протромбиновый индекс определяли по Квику, в модификации Ленинградского института переливания крови (норма—80,0—100,0%), фибриноген—по Рутбергу (норма—200,0—300,0 мг%), фибринолитическую активность—по Ко-

* Наблюдения на базе госпитальной хирургической клиники (зав. проф. И. Х. Геворкян) Ереванского медицинского института.

вальскому (норма—70,0—210,0 мин.). Фибриноген и фибрин осаждали методом Благоразумовой [2], Фл определяли с помощью метода одномерной восходящей хроматографии на бумаге, пропитанной кремниевой кислотой по Маринетти и Штотцу [16], в модификации Смирнова и сотр. [14] и Карагезяна [10]. О количественных сдвигах Фл судили по изменению величины К нейтр. Фл/кислые Фл.

Первая серия исследований. Изучалось среднее количественное содержание индивидуальных Фл в плазме крови донора и количественные сдвиги Фл и некоторых ингредиентов свертывающей системы крови при облитерирующем эндартериите (табл. 1, 2).

Таблица 1

Среднее количественное содержание фосфора индивидуальных фосфолипидов в фибриногене и фибрине, их уровень в плазме крови и величина коэффициента нейтр. Фл/кислые Фл

	НФл	ЛЛ	МФИФ	СФМ	Л	СФл	ЭФл	Сумма по пятнам	Сумма нейтр. Фл (ЛЛ+СФМ+Л)	Сумма кислых Фл (НФл+МФИФ+ +СФл+ЭФл)	К нейтр. Фл/кис- лые Фл	Фл фибриногена	Фл фибрина
Доноры	1,76	2,04	3,72	7,81	25,57	2,05	2,85	45,80	35,42	10,38	3,42	—	—
Облитерирующий эндартериит													
IV ст.	1,41	4,93	2,66	9,66	24,30	1,28	1,40	45,64	38,89	6,75	5,7	49,00	49,6
III ст.	0,82	3,38	1,38	9,73	29,93	1,80	0,67	47,71	43,04	4,67	9,3	40,35	37,0
II ст.	0,96	4,11	1,49	7,53	30,80	1,29	1,48	47,66	42,44	5,22	8,0	54,90	67,65
I ст.	1,08	3,60	1,95	7,63	24,38	1,12	1,13	40,89	35,61	5,28	6,70	47,35	110,0

Анализ полученных данных показал значительное увеличение их содержания параллельно развитию заболевания. При этом в двух первых стадиях (см. табл. 1) количество фосфора суммарных Фл в фибриногене и фибрине колебалось в пределах 37,0—49,6 мкг/г сухого веса. В III стадии заболевания количество Фл в фибрине несколько возросло по сравнению с фибриногеном, особенно (более чем вдвое) в терминальной стадии заболевания.

Как показали результаты проведенных исследований, во все изученные стадии заболевания (особенно во II) наблюдалось возрастание К нейтр. Фл/кислые Фл. Это свидетельствовало об уменьшении содержания кислых Фл в плазме и нарушении существующего в норме «динамического равновесия» между обеими группами Фл. Примечательно,

что по ходу развития заболевания наблюдается определенная тенденция к нормализации контрольного уровня кислых Фл, в связи с чем величина указанного К постепенно падает. Так, например, по нашим подсчетам К нейтр. Фл/кислые Фл в плазме крови доноров колеблется в пределах 3,42, а в последующем, по стадиям заболевания, он возрастает

Таблица 2

Некоторые показатели свертывающей системы крови

	Протромбиновый индекс в %		Фибриноген в мл %		Фибринолитическая активность	
	норма	патология	норма	патология	норма	патология
Облитерирующий эндартерит IV ст. III. ст. II. ст. I ст.	80—100	99	200,0—300,0	238,0	70—210	215
		93		313,0		250
		105		340,0		360
		95		385,0		1440
Облит. атеросклероз	80—100	95	200—300	250	70—210	820

ет до 5,7, 9,3, 8,0 и 6,7, т. е. демонстрирует свое максимальное увеличение во II и III стадиях заболевания, характеризующихся глубиной метаболических расстройств в изученных тканях, в ответ на бурное развитие заболевания. Интересно отметить, что в IV стадии заболевания, когда развиваются необратимые изменения в ткани, ведущие к ее неминусемому омертвлению, наблюдается тенденция к восстановлению нормальной величины К нейтр. Фл/кислые Фл. По-видимому, в данный период, характеризующийся спадом интенсивности метаболических расстройств, организм мобилизует свои возможности на регулирование количественных соотношений между всеми ингредиентами свертывающей системы крови, в том числе и липидных компонентов.

При облитерирующем атеросклерозе из показателей свертывающей системы крови наиболее заметно увеличивается уровень фибриногена и фибринолитической активности крови (см. табл. 2). Параллельно возрастают величины К нейтр. Фл/кислые Фл.

Как видно из табл. 3, К нейтр. Фл/кислые Фл увеличивался с 3,42 до 5,10, т. е. примерно на 50,0%. Таким образом, и при облитерирующем атеросклерозе отмечается значительное понижение уровня кислых Фл в плазме крови, где они в норме выступают как естественные антикоагулянты. По-видимому, уменьшение уровня кислых Фл в крови, влекущее за собой нарушение нормальных количественных соотношений между кислыми и нейтральными Фл, является существенным условием в возникновении внутрисосудистого тромбообразования. Значительное

Таблица 3

Среднее количественное содержание фосфора индивидуальных фосфолипидов фибриногена и фибрина, их уровень в плазме крови и величина коэффициента нейтр. Фл/кислые Фл

НФл	ЛЛ	МФИФ	СФМ	Л	СФл	ЭФл	Сумма по пятнам	Сумма нейтр. Фл (ЛЛ+СФМ+Л)	Сумма кислых Фл (НФл+МФИФ+ СФл+ЭФл)	К нейтр. Фл/кис- лые Фл	Фл фибриногена	Фл фибрина
тяжелые формы облитерирующего атеросклероза												
1,34	3,62	3,21	6,00	32,13	1,33	2,28	49,91	41,75	8,16	5,10	—	—
при острых тромбозах и эмболиях магистральных артерий												
1,42	3,00	2,06	0,56	29,30	1,00	1,11	47,45	41,86	5,59	7,5	35,3	42,3
при заболеваниях вен												
0,92	4,48	1,70	18,81	52,0	1,16	1,20	80,27	75,29	4,98	15,2	—	—

эта закономерность при тромбозах и эмболиях крупных магистральных артерий, при которых К нейтр. Фл/кислые Фл возрастает с 3,42 до 7,5, т. е. более чем на 100,0%, а также при заболеваниях вен, когда указанный К составляет в среднем 15,2, т. е. превосходит контрольную величину более чем на 340,0%.

Результаты проведенных исследований позволяют прийти к выводу, что при изученных видах заболеваний, характеризующихся прижизненным внутрисосудистым тромбообразованием, имеют место глубокие расстройства в физиологии и биохимии свертывающей и противосвертывающей систем крови. Эти сдвиги сопровождаются одновременными нарушениями в количественных соотношениях нейтральных и кислых Фл, имеющих немаловажное значение в норме и патологии свертывания крови. Резкое уменьшение уровня кислых Фл в составе плазмы и фибриногена крови приводит к относительному увеличению содержания нейтральных Фл в них и, следовательно, нарушению их количественного соотношения, что, вероятно, имеет свое непосредственное воздействие на нормальную картину свертываемости крови, поскольку некоторые фракции нейтральных Фл в настоящее время известны как активаторы процесса свертывания крови.

Такие вопросы, как выяснение механизмов, ведущих к количественным изменениям отдельных Фл в крови в зависимости от характера

патологического процесса, а также изучение эффектов этих липидов при их введениях в организм извне будут специально изучены в дальнейшем.

Ин-т биохимии АН Арм. ССР,
Ереванский медицинский ин-т

Поступило 20/V 1969 г.

Կ. Գ. ԿԱՐԱԳԵՅԱՆ, Ս. Ս. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Լ. ՄԻՐՋԱ-ԱՎԱԿՅԱՆ

ԱՐՅԱՆ ՊԼԱՉՄԱՅԻ ՖՈՍՖՈԼԻՊԻԴՆԵՐԻ, ՖԻՐԻՆՈԳԵՆԻ, ՖԻՐԻՆԻ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ՄԱԿԱՐԳԵԼԻՆՈՒԹՅԱՆ ՍԻՍՏԵՄԻ ՈՐՈՇ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՏԱՐԲԵՐ ՏԵՍԱԿԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հիվանդների մոտ անցկացրած դիտարկումների հիման վրա, որոնք ունեցել են արյան շրջանառության տարբեր տեսակի խանգարումներ, հեղինակները հիվանդների և այն հզրակացության, որ տեղի են ունենում արյան պլազմայի ֆոսֆոլիպիդների, ֆիբրինի, ֆիբրինոգենի և արյան մակարոգելիոլիպային սիստեմի որոշ ցուցանիշների քանակի զգալի փոփոխություններ:

K. G. KARAGEZIAN, S. S. OVAKIMIAN, G. L. MIRZA-AVAKIAN

QUANTITATIVE CHANGES IN PHOSPHOLIPIDS OF THE BLOOD PLASMA, IN FIBRINOGEN, FIBRIN AND IN CERTAIN INDICES OF THE BLOOD COAGULATIVE SYSTEM IN VARIOUS FORMS OF CIRCULATION DISORDERS

S u m m a r y

Significant changes in the level of phospholipids of the blood plasma, in fibrinogen and fibrin as well as in the values of certain indices of the blood coagulative system are shown on the basis of observations on patients with various forms of circulation disorders.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Асланян Г. А. Тр. Ереванского мединститута, 10, 335, 1960.
2. Благоразумова М. А., Тр. Сталинградского мединститута, 11, 28, 1957.
3. Бертысканов Т. Т. Здрав-охран. Казахстана, 1, 49, 1968.
4. Вовк Г. П. Новый хирург. архив, 6, 21, 1961.
5. Геворкян И. Х. Тр. Ереванского мединститута, 10, 213, 1959.
6. Геворкян И. Х. Тр. XXII съезда хир., 368, 1962.
7. Декстер Б. Г. Автореф. канд. диссерт., Л., 1967.
8. Карагезян К. Г. Биол. журн. Армении, АН АрмССР, 21, 2, 16, 1968.
9. Карагезян К. Г. Биохимия, 33, 5, 937, 1968.
10. Карагезян К. Г., Лаб. дело, 1, 23, 1969.
11. Назаров-Рыгдылон В. Э. и Катовщикова М. А. Тез. докл. Ин-та перелив. крови, Л., 1965.
12. Орел Ф. Г. В кн.: «Некоторые проблемы клинической хирургии», Л., 144, 1953.
13. Рубан К. Г. Автореф. канд. диссерт., 1949.
14. Смирнов А. А., Чирковская Е. В. и Манукян К. Г. Биохимия, 26, 1027, 1961.
15. Lill E. Res. Today, 15, 2, 1959.
16. Marinetti G. V. and Stotz E. Biochem., Biophys. Acta, 21, 168, 1956.
17. Silver M. Y., Turner D. L., Tocantins L. M. Amer. J. Physiol., 190, 8, 1957.
18. Silver M. Y. Amer. J. Physiol., 209, 6, 1128, 1965.