

К. Г. КАРАГЕЗЯН, А. В. ТЕВОСЯНЦ

ИЗМЕНЕНИЯ В НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЯХ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ И ОБМЕНА ФОСФОЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Несмотря на значительные достижения в изучении природы свертывания крови и тромбообразования, эта проблема по-прежнему остается малоизученной и продолжает привлекать внимание специалистов различных отраслей науки. По существующим теориям и гипотезам, в зависимости от функционального состояния организма, в частности высших отделов центральной нервной системы, в процесс свертывания крови вовлекаются многочисленные биологически активные вещества [1, 3]. В связи с этим в настоящее время несомненный интерес представляет изучение роли фосфолипидов в процессе свертывания крови и тромбообразования, тем более, что имеющиеся в этом отношении сведения свидетельствуют о том, что одни фосфолипиды выступают в роли прокоагулянтов путем активирования тромбопластинов [9, 11, 12, 20], другие же обладают антикоагулянтными свойствами [10, 13, 16, 18, 19].

В лаборатории липидов Института биохимии АН АрмССР в настоящее время уделяется большое внимание исследованиям, посвященным изучению фракционного состава фосфолипидов, обладающих заметными прокоагулянтными и антикоагулянтными свойствами, а также роли фосфолипидного компонента в фибринообразовательной функции крови [4]. Эти исследования представляют определенный научно-практический интерес и намечают принципиально новые теоретические подходы к изучению биохимической роли фосфолипидов в процессе свертывания крови как в физиологических условиях, так и при развитии различных функциональных и патологических состояний.

В литературе имеется много указаний относительно изменений в свертывающей системе крови при физиологически протекающей беременности, которые, к сожалению, не отличаются однородностью и систематически дискутируются. Еще более разноречивы сведения относительно сдвигов в свертывающей системе крови при нарушениях нормального течения беременности. Существует, например, мнение, что физиологически протекающая беременность сопровождается постепенной активацией свертывающей системы крови, достигающей максимума в раннем послеродовом периоде. При этом отмечается развитие картины гиперлинемии, нарастающей по мере увеличения срока беременности [17].

Учитывая глубокие нервно-гуморальные сдвиги при беременности, проявление заметных отклонений в отдельных звеньях обмена веществ, в частности липоидного, представляло интерес проследить за количественными изменениями фосфолипидов в цельной крови в различные сроки беременности.

Методика. В экспериментах была использована цельная венозная кровь женщин в возрасте от 19 до 30 лет в различные периоды (I и II половины) физиологической беременности. Под наблюдением находились 72 женщины. Время свертываемости определяли по Ли-Уайту, ретракцию кровяного сгустка—по Левиту и Шульману, протромбиновый индекс—по Квику (в модификации Кудряшова), время рекальцификации—по Бергергофу и Рокке, толерантность плазмы к гепарину—по методу Марбе и Винтерштейна, тромбиновое время и время свободного гепарина—по Сирмаи, количество фибриногена и фибринолитическую активность—по Бидвеллу, ионы кальция—по де-Ваарду, остаточный азот—по Асселю и фосфолипиды—при помощи метода одномерной восходящей хроматографии на бумаге, пропитанной кремневой кислотой, по Маринетти и Штотцу [14] в модификации Смирнова и сотр. [8] с видоизменениями Карагезяна [5].

Результаты экспериментов и их оценка. Для сравнительной оценки функциональных сдвигов в свертывающей и антисвертывающей системах и количественных сдвигов во фракциях фосфолипидов в крови при беременности мы первоначально использовали цельную кровь здоровых, не беременных женщин.

Определяли описанные выше факторы свертывающей системы, уровень отдельных фракций фосфолипидов и их сумму. При этом мы придерживались принципа проведения исследований в зимне-весенний период года, так как в остальное время свертывающая система крови подвергается заметным сезонным отклонениям [2].

Как явствует из табл. 1, первая половина физиологически протекающей беременности сопровождается ярко выраженным сокращением времени свертываемости, чувствительным повышением толерантности плазмы к гепарину, сокращением времени рекальцификации, тромбинового времени и времени свободного гепарина, повышением уровня фибриногена. Примечательно, что при этом протромбиновый индекс колеблется в пределах верхней границы нормы, а фибринолитическая активность и уровень Ca^{++} в крови не подвергаются каким-либо отклонениям.

Необходимо отметить, что с развитием беременности происходит постепенная активация свертывающей системы крови. Согласно нашим данным, прогрессивное сокращение времени свертываемости крови во втором периоде сопровождается повышением протромбинового индекса, толерантности плазмы к гепарину, сокращением тромбинового времени, времени рекальцификации, повышением количества фибриногена почти в два раза (табл. 1), до $523,4 \pm 1,29$ мг %.

Заслуживает внимания сравнительная стабильность в величине ретракции кровяного сгустка и времени свободного гепарина на всем протяжении беременности, хотя при сопоставлении их с одноименными ве-

Таблица 1

Количественные изменения некоторых показателей системы свертывания крови в I и II половинах физиологически протекающей беременности

Показатели	Здоровые небеременные	I половина беременности	Вероятность	II половина беременности	Вероятность
Время свертываемости, сек	497,0±12,8	301,7±5,02	P<0,001	254,8±3,32	P<0,001
Протромбиновый индекс, %	86,0±0,76	98,0±0,73	P<0,001	104,0±0,64	P<0,001
Ретракция кровяного сгустка, мл	0,3±0,01	0,4±0,01	P<0,001	0,3±0,01	P<0,001
Время рекальцификации, сек	125,0±2,19	84,5±0,84	P<0,001	76,1±0,83	P<0,001
Толерантность плазмы к гепарину, сек	449,0±4,92	312,0±4,53	P<0,001	266,0±3,77	P<0,001
Тромбиновое время, сек	19,0±0,25	14,0±0,20	P<0,001	12,0±0,16	P<0,001
Время свободного гепарина, сек	5,8±0,13	3,9±0,16	P<0,001	2,7±0,62	P<0,001
Фибриноген, мг %	298,0±7,15	428,4±1,33	P<0,001	523,4±1,29	P<0,001
Фибринолитическая активность, %	19,0±0,51	18,0±0,44	0,2<P<0,1	18,0±0,52	P<0,001
Ca ⁺⁺ , мг %	12,2±0,21	9,3±0,10	P<0,001	9,4±0,13	P<0,001

личинами у небеременных женщин (в частности, времени свободного гепарина) они оказывались значительно сокращенными (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменений некоторых показателей свертывающей системы крови в процессе развития физиологически протекающей беременности (I и II половины)

Показатели	I половина беременности	II половина беременности	Вероятность
Время свертываемости, сек	301,7±5,02	254,8±3,32	P<0,001
Протромбиновый индекс, %	98,0±0,73	104,0±0,64	P<0,001
Ретракция кровяного сгустка, сек	0,4±0,01	0,3±0,01	P<0,01
Время рекальцификации, сек	84,5±0,84	76,1±0,83	P<0,001
Толерантность плазмы к гепарину, сек	312,0±4,53	266,0±3,77	P<0,001
Тромбиновое время, сек	14,0±0,19	12,0±0,16	P<0,001
Время свободного гепарина, сек	3,9±0,15	2,7±0,62	P<0,01
Фибриноген, мг %	428,4±1,33	523,4±1,29	P<0,001
Фибринолитическая активность, %	18,0±0,44	18,0±0,52	—
Ca ⁺⁺ , мг %	9,3±0,10	9,4±0,14	—

Таким образом, результаты наших исследований позволяют заключить, что физиологически протекающая беременность, как правило, сопровождается заметным активированием изученных звеньев свертываю-

шей системы крови, что, по-видимому, следует рассматривать как одно из своеобразных проявлений защитных функций организма.

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес проследить за сдвигами в уровне фосфолипидов цельной крови. Учитывая, что нейтральным фосфолипидам отводится роль прокоагулянтов, а кислым — антикоагулянтов, мы проводили наши исследования в направлении изучения изменений в количественных соотношениях между указанными группами фосфолипидов, так как в нормальных условиях организм систематически поддерживает это соотношение в пределах определенных норм.

Согласно концепции Крепса [6, 7], следует придавать важное значение постоянству в наборе и содержании отдельных фосфолипидов в головном мозгу животных, где их роль в осуществлении некоторых важнейших функций центральной нервной системы, общих для многих представителей животного мира, независимо от их принадлежности к той или иной эволюционной категории, исключительно высока.

Нам представляется, что подобная трактовка может быть приемлема не только в отношении фосфолипидов центральной нервной системы, но и других органов и систем организма, в которых фосфолипиды, по-видимому, несут не менее важную функцию. Исходя из вышеизложенного, представляло интерес проследить за сдвигами в уровне нейтральных и кислых фосфолипидов крови по мере развития беременности, параллельно изучая некоторые показатели свертывающей системы крови.

Исследования, проведенные с использованием метода одномерной восходящей хроматографии фосфолипидов крови на бумаге, пропитанной кремневой кислотой, позволили обнаружить семь индивидуальных фракций, расположившихся от линии старта на хроматограмме в следующей очередности: 1) неидентифицированный фосфолипид кислой природы, впервые выделенный Карагезяном, согласно данным которого этот липид является инозитсодержащим, хотя его структура пока остается невыясненной (НФ), 2) лизолецитины (ЛЛ), 3) монофосфоинозитфосфатиды (МФИФ), 4) сфингомиелины (СФМ), 5) лецитины (Л), 6) серинфосфатиды (СФ), 7) этаноламинфосфатиды (ЭФ).

Как показали результаты наших исследований, развитие нормальной беременности не сопровождается ощутимыми изменениями в количестве общих и индивидуальных фосфолипидов крови (табл. 3), хотя изучение межфракционных изменений и соотношений в количестве отдельных фосфолипидов позволило выявить некоторые интересные закономерности, свидетельствующие о наглядном увеличении удельного веса нейтральных фосфолипидов, в частности суммы Л и ЭФ, в общем содержании фосфолипидов (табл. 4). Из данных, приведенных в табл. 4, вытекает, что вторая половина нормально протекающей беременности характеризуется значительной мобилизацией свертывающей системы крови, которая сопровождается одновременным возрастанием величины коэффициента (К) отношений количества нейтральных фосфолипидов к кислым. Во второй половине беременности величина $KЛ + ЭФ/СФ$ и

Таблица 3

Фосфолипиды цельной крови в I и II половинах физиологически протекающей беременности

Фосфолипиды	I половина		II половина	
	М		М	
Неидентифицированный	3,02	$\pm 0,230$	2,75	$\pm 0,107$
Лизолецитины	6,67	$\pm 0,340$	6,97	$\pm 0,260$
Монофосфоинозитфосфатиды	3,25	$\pm 0,281$	4,70	$\pm 0,351$
Сфингомиелины	18,22	$\pm 1,110$	17,56	$\pm 0,830$
Лецитины	55,23	$\pm 1,100$	59,00	$\pm 1,341$
Серинфосфатиды	2,77	$\pm 0,248$	2,46	$\pm 0,110$
Этаноламинфосфатиды	3,06	$\pm 0,221$	3,00	$\pm 0,211$
Сумма	92,22		96,44	

Таблица 4

Изменения величин коэффициентов отношений суммы лецитинов и этаноламинфосфатидов к уровню кислых фосфолипидов в I и II половинах физиологически протекающей беременности

Коэффициенты	I половина беременности	II половина беременности	% разности
Л + ЭФ/НФ	12,6	22,5	80,0
Л + ЭФ/МФИФ	17,9	13,0	27,0
Л + ЭФ/СФ	21,0	25,2	20,0

Л + ЭФ/НФЛ возрастает с 21 до 25,2 и с 12,6 до 22,5 соответственно, а КЛ + ЭФ/МФИФ, наоборот, понижается с 17,9 до 13, в результате количественного увеличения МФИФ в крови во второй половине беременности. Однако этот сдвиг не имеет существенного значения в определении прокоагулянтной функции крови, поскольку МФИФ по своему антикоагулянтному действию значительно уступают СФ.

Итак, результаты проведенных исследований позволяют говорить о наличии параллелизма между развивающейся активностью свертывающей системы крови у беременной женщины и одновременными межфракционными изменениями в содержании индивидуальных фосфолипидов цельной крови. Это выражается в сравнительном увеличении удельного веса суммы Л и ЭФ в общем содержании фосфолипидов по сравнению с кислыми, что, по-видимому, оказывает существенное стимулирующее воздействие на процесс свертывания крови.

Կ. Գ. ԿԱՐԱԳԵՅԱՆ, Ա. Վ. ԹԵՎՈՍՅԱՆ

ՄԱԿԱՐԳԻՄԱՆ ՍԻՍՏԵՄԻ ԵՎ ՖՈՍՖՈՐՖՈՒՆՆԵՐԻ ՓՈՆԶԱՐԱՔԵՐՈՒԹՅԱՆ
ՄԻ ՔԱՆԻ ՀԱՐՑԵՐ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀՂԻՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ֆիզիոլոգիական հղիությանն ուղեկցվում է արյան մակարդելիության պրոցեսի աստիճանական ակտիվացմամբ: Հղիության պրոցեսում բարձրանում է մակարդման սիտաբեմի ինգրեդիենտների կոնցենտրացիան: Ֆիբրինոգենի մակարդակը գերազանցում է նրա ելակետային քանակությունը մոտավորապես կրկնակի անգամ ($523,4$ մգ% $\pm 1,29$), որի դեպքում ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը պահպանվում է նորմալի սահմաններում: Նորմալ ընթացող հղիության ամբողջ ժամանակաշրջանում արյան մակարդակի ստորակցիան և կալցիումի իոնների քանակությունը զգալի տատանումների չեն ենթարկվում: Համաձայն մեր և զրականության տվյալների, ամբողջական արյան լիպիդային ֆոսֆորի քանակությունը կազմում է միջինում $8-11$ մգ%: Հղի կնոջ ամբողջական արյան մեջ հայտնաբերվել են հետևյալ առանձին ֆոսֆոլիպիդները՝ 1. ոչ իրենտիֆիկացված ֆոսֆոլիպիդ, 2. լիդոլեցիթիններ, 3. մոնոֆոսֆոլիպիդֆոսֆատիդներ, 4. սֆինգոմիելիններ, 5. լեցիթիններ, 6. սերինֆոսֆատիդներ, 7. էթանոլամիդֆոսֆատիդներ: Լիպիդային ֆոսֆորի քանակության մեծ մասն ընկնում է չեզոք ֆոսֆոլիպիդներին: Հղիության ժամկետի ավելացումով առանձին ֆոսֆոլիպիդային ֆրակցիաների միջև տեղի են ունենում քանակական փոփոխություններ, որոնց դեպքում ավելանում են չեզոք ֆոսֆոլիպիդները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бунятян Г. X. и Карагезян К. Г. ДАН СССР, 5, 1954.
2. Доманова А. И. Автореферат канд дис., г. Донецк, 1967.
3. Карагезян К. Г. Канд. диссертация, Ереван, 1954.
4. Карагезян К. Г. Докт. диссертация, Ереван, 1968.
5. Карагезян К. Г. Вопросы биохимии мозга. Изд. АН АрмССР, Ереван, 136, 1966.
6. Крепс Е. М. Биохимия и функция нервн. системы. Изд. «Наука», Л., 134, 1967.
7. Крепс Е. М. Баховские чтения XXII, Изд. «Наука», Л., 1967.
8. Смирнов А. А., Чирковская Е. В., Манукян К. Г. Биохимия, 26, 1027, 1961.
9. Chargaff E. S. J. Biol. Chem., 173, 252, 1948.
10. Gobbi F. and Steffanini M. Fed. Proc., 17, 438, 1958.
11. Hecht E. S., Cho M. H. and Seegers W. H. Amer. J. Physiol., 193, 584, 1958.
12. Liptak K. and Szabo R. Magyar. Belorv., 19, 6, 282, 1966.
13. Marcus A. J. and Spact T. H. J. Clin. invest., 37, 1836, 1958.
14. Marinetti G. V. and Stotz E. Biochim. Biophys. Acta, 21, 168, 1956.
15. Pherriault D. C. and Nichols T. Fed. Proc., 17, 322, 1958.
16. Silver M. J., Turner D. H. and Tocantins L. M. Amer. J. Physiol., 190, 8, 1957.
17. Sassi D. Minerva ginecol., 15, 3, 146, 1963.
18. Turner D. H., Silver M. J. and Tocantins L. M. Arch. Biochim., Biophys., 77, 249, 1958.
19. Turner D. H., Silver M. J. and Tocantins L. M. Arch. Biochim., Biophys., 47, 2, 249, 1958.
20. Vittelli A., Martini P. F. et al. Rev. franc. etudes clin. ey Biol., 13, 4, 375, 1968.