

УДК 616.155.392:616.155.5

М. А. СТЕПАНЯН, А. Г. ЧИЛИНГАРЯН, Л. Б. МУРАДЯН

СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЭРИТРОМИЕЛОЗА КРЫС И ВЛИЯНИЕ ГЕКСАФОСФАМИДА НА ИЗУЧАЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Исследовалось состояние плазменных факторов свертывающей системы крови, степень их участия в нарушении гемостаза в динамике экспериментального лейкоза, а также влияние гексофосфамида на изучаемые показатели. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о глубоких нарушениях во всех фазах гемокоагуляции, особенно в терминальной стадии заболевания. Наблюдалось отчетливое замедление свертывания крови с уменьшением концентрации прокоагулянтов. Шестикратное введение гексофосфамида в терминальной стадии лейкоза крыс приводит к значительной нормализации свертывания крови.

Изменения свертывающей системы крови занимают особое место в клинике лейкозов и нередко определяют исход этого тяжелого страдания. В патогенезе нарушений гемостаза при лейкозах определенное место отводят патологии сосудистой стенки, тромбоцитопении [3], снижению тромбопластической активности с одновременной активацией антикоагулянтного звена [7, 8].

Однако до настоящего времени нет единого мнения о степени изменений плазменных факторов свертывающей системы крови в зависимости от формы и стадии лейкозного процесса. Недостаточно изучен также характер действия современных цитостатиков на состояние свертывающей способности крови.

Среди новых цитостатиков, производных этиленимина, особый интерес представляет N,N'-диэтилен-N''-циклогексилтриамидотиофосфат (гексафосфамид), синтезированный в Институте элементоорганических соединений АН СССР [4]. Результаты исследований, выполненных в лаборатории экспериментальной терапии лейкозов ЦОЛИПК, свидетельствуют о высокой противолейкозной активности гексафосфамида как в эксперименте, так и в условиях клиники [6, 11—13].

Исходя из этих соображений, мы изучали состояние плазменных факторов свертывающей системы крови, степень их участия в нарушении гемостаза в динамике экспериментального лейкоза, а также влияние гексафосфамида на изучаемые показатели. Исследования проводились на 50 взрослых беспородных крысах весом 200—250 г.

Функциональное состояние свертывающей системы крови изучалось у группы интактных крыс, у животных на 7—13- и 16—17-й дни после перевивки эритромиелома (штамм Швец) и у группы крыс, кото-

рым, начиная с 13-го дня после перевивки лейкозного штамма, вводился гексафосфамид в разовой дозе 50 мг/кг в 1% растворе крахмального клейстера в течение шести дней.

Для оценки изменений активности факторов системы свертывания крови нами определялись: время свертывания крови—по Ли-Уайту, время рекальцификации—по Бергергоф и Рока, тромботест—по Ита, толерантность плазмы к гепарину—по Зиггу, потребление протромбина—по методу Сасман и Коэн, концентрацию протромбина—по Квику, активность проакцелерина—по Вольф, проконвертина—по Адамис, антигемофильного глобулина—по Бунамо. Уровень фибриногена и фибринолитическая активность определялись по Тульчинокому, тромбиновое время и свободный гепарин плазмы—по методу Сирман.

Полученный фактический материал подвергался статистической обработке по общепринятой методике [2, 10] при $P=0,05$.

Результаты исследований представлены в таблице, из которой видно, что на 7-й день после перевивки лейкозного штамма наступило значительное повышение свертывающей способности крови.

Анализ полученных данных выявил укорочение времени свертывания крови на 70 и времени рекальцификации на 68,5 сек. Наблюдалось увеличение содержания проконвертина в среднем на 40,6 и антигемофильного глобулина на 50%. Ускорение свертывающей способности крови подтверждалось и тромботестом (VII степень). Одновременно отмечалось значительное уменьшение концентрации протромбина до 68,5, проакцелерина до 70,3%. Концентрация фибриногена в этот период наблюдений не претерпевала существенных изменений. Толерантность плазмы к гепарину укорачивалась на 10%. Тромбиновое время сокращалось на 25%. Уровень свободного гепарина снижался до 36%. Фибринолитическая активность повышалась на 18%.

Повышение общей коагулирующей активности крови может рассматриваться как проявление компенсаторной реакции организма в ответ на снижение содержания прокоагулянтов—протромбина, проакцелерина, а также высвобождение тромбопластических субстанций при разрушении форменных элементов крови.

Кроме того, ускорение свертывания крови у животных с экспериментальным лейкозом, видимо, обусловлено значительным увеличением концентрации проконвертина и антигемофильного глобулина [1].

На 13-й день после перевивки эритромиелоза у крыс наблюдалась сложная перестройка в системе гемокоагуляции. Тромботест и потребление протромбина практически не подвергались изменениям. Однако на фоне гиперкоагуляции наблюдалось уменьшение концентрации протромбина до 91,2, проакцелерина до 70,3, проконвертина до 54,3 и антигемофильного глобулина до 71%. Содержание фибриногена уменьшалось в среднем на 82 мг%. Толерантность плазмы к гепарину снижалась до 87,2 сек. Тромбиновое время практически не изменялось. Уровень свободного гепарина достигал 109,4%, процессе

Таблица

Результаты исследования коагулограммы животных с экспериментальным эритромиелозом (штамм Швеи) и влияние гексафосфамида на изучаемые показатели

Тесты	Интактные крысы	Подопытные крысы			
		дни после перевивки			
		7-й	13-й	16—17-й	получавшие гексафосфамид
Время свертывания крови (в сек)	144,8 149,2±140,3	73,8 83,48±63,12	92,3 99,05±85,55	149,5 162,2±134,8	130 139,7±120,3
Время рекальцификации (в сек)	112,5 118,5±106,5	44,4 50,4±38,4	93,1 103,2±83,9	145 156,2±133,8	57,6 60,5±54,7
Тромботест (степень)	IV	VII	IV	V	IV
Потребление протромбина (в сек)	74 79,8±68,2	47,7 52,3±43,0	90,4 98,7±82,1	44,8 64,6±25,0	84,4 88,2±80,6
Протромбин (в сек)	22,9 25,4±19,6	22,5 35,7±29,2	24,3 27,1±21,5	35,8 41,9±29,7	30 31,8±23,2
Проакцелерин (в сек)	19,7 20,8±18,6	27 29±25	27,3 30,3±24,3	30,3 33,6±27,0	28,7 29,6±27,8
Проконвертин (в сек)	45,6 48±43,2	32,3 35,5±20,0	82 84,8±79,2	65,8 72,0±59,6	59,5 60,4±58,6
Антигемофильный глобулин (в сек)	30,3 34,1±26,5	16 18±14	42 43,6±40,4	16,5 18,9±14,1	21,4 24,6±18,2
Фибриноген (в мг%)	214,6 238,6±190,6	215,7 245±176,4	133,5 145,9±121,1	300,0 331,2±268,8	262 331,2±192,8
Толерантность плазмы к гепарину (в сек)	132,9 135,8±130,0	121,6 135,2±108	87,2 96,8±77,5	118,3 136,8±99,8	82 87±77
Тромбиновое время	30,6 32,6±28,6	24,4 24,5±24,3	30,3 31,7±28,9	33 34,8±31,2	28,7 30,7±26,7
Свободный гепарин	11,6 13,6±9,6	4,1 4,2±4,0	12,7 14,5±10,9	13,3 14±12,6	8,7 9,6±7,8
Фибринолитическая активность	25,7 33,9±17,5	38,0 42,1±33,4	47,3 51,9±42,7	48,0 52,8±43,2	43,0 47,1±38,9

P=0,05

фибринолиза был усилен на 21,6%. Усиление общей коагуляционной способности крови и процесса фибринолиза в этот период наблюдений может быть обусловлено выделением активаторов плазминогена и протеолитических ферментов при распаде тканей и лейкоцитов.

Более глубокие изменения свертывания крови отмечались в терминальной стадии заболевания, т. е. на 16—17-й день после перевивки лейкозного штамма. Анализ полученных данных указывал на значительное расхождение между изменением времени свертывания крови, времени рекальцификации на 36 сек и повышенными результатами при определении степени тромботеста. Видимо, это зависит от степени повышения антикоагулянтной активности крови, так как тромботест ставится с большим разведением плазмы, при котором снижается прежде всего действие антикоагулянтов [15]. Особенно отчетливо изменялась

прокоагулянтная активность крови. Концентрация протромбина и проакцелерина снижалась до 63, проконвертина, антигемофильного глобулина до 61%. Время потребления протромбина укорачивалось незначительно. Наблюдалось небольшое снижение тромбинового времени. Содержание свободного гепарина повышалось на 14%. Фибринолитическая активность была усилена на 18,7%.

Таким образом, результаты, полученные при исследовании свертывающей системы крови у крыс с экспериментальным лейкозом, свидетельствовали о глубоких нарушениях во всех фазах гемокоагуляции. Изменения плазменных факторов свертывания крови в зависимости от стадии заболевания имели разнонаправленный характер. Если в первой стадии экспериментального лейкоза наблюдалось отчетливое повышение коагуляционных свойств крови с одновременным уменьшением концентрации протромбина и проакцелерина, то в терминальной стадии, наоборот, отмечалось отчетливое замедление свертывания крови с резким уменьшением концентрации прокоагулянтов и усилением антикоагулянтной активности крови. Снижение активности протромбинового и конвертинового комплекса связано с нарушением функции печени вследствие выраженной лейкемической метаплазии и интоксикации [5, 7, 9, 14].

Исследования, проведенные на крысах с эритромиелозом (штамм Швец), с химиотерапевтической целью получавших гексафосфамид, показали, что введение испытуемого препарата приводит к полной регрессии опухоли и значительному улучшению в процессе гемокоагуляции.

Так, по сравнению с нелеченной группой крыс, наблюдалось значительное укорочение времени свертывания. Под влиянием гексафосфамида тромботест нормализовался (IV—V степень). Время потребления протромбина удлинялось на 40 сек. Повышалась концентрация протромбина на 10, проакцелерина на 4,5, проконвертина на 11,1, антигемофильного глобулина на 42%. Уровень фибриногена повысился на 48 мг%. Толерантность плазмы к гепарину практически не изменялась. Имелась тенденция к укорочению протромбинового времени. Уровень свободного гепарина снижался на 15%. Процесс фибринолиза существенным изменениям не подвергался.

Таким образом, шестикратное введение гексафосфамида в терминальной стадии экспериментального лейкоза крыс приводит к значительной нормализации свертывания крови за счет улучшения синтеза прокоагулянтов. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что гексафосфамид, помимо высокой противолейкозной активности, оказывает благотворное влияние на систему свертывания крови.

Մ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ա. Գ. ԶԻԼԻՆԴԱՐՅԱՆ, Լ. Բ. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ

**ԱՐՑԱՆ ՄԱԿԱՐԴՄԱՆ ՍԻՍՏԵՄԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ԷՐԻՏՐՈՍԻՆԻԶՈՎ ՎԱՐԱԿՎԱԾ ՄԿՆԵՐԻ ՄՈՏ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ
ԴԻՆԱՄԻԿԱՑՈՒՄ ԵՎ ՀԵՔՍՈՖՈՍՖԱՄԻԴԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՎԱԾ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է արյան մակարդեղիության համակարգի ֆակտորների վրձակը, նրանց մասնակցության աստիճանը փորձառական լեյկոզի դինամիկայում հեմոստազի խանգարման ժամանակ, ինչպես նաև հեքսաֆոսֆամիդի ազդեցությունը նշված հետազոտվող ցուցանիշների վրա: Հետազոտվել է արյան մակարդեղիության համակարգը մի խոսք ինտակտ մկների մոտ ու կենդանիների մոտ 7—13 և 16—17 օրերին «շվեց» շտամի պատվաստումից հետո, որոնց տկաժ պատվաստման 13-րդ օրից ներարկվել է հեքսաֆոսֆամիդ: Փորձառական լեյկոզով մկների մոտ հետազոտման արդյունքները վկայում են արյան մակարդեղիության համակարգի խորը խանգարման մասին՝ հանդիսացողացիայի բոլոր ֆազերում: Այդ փոփոխություններն առավել ակնհայտ են հիվանդության տերմինալ շրջանում: Արյան մակարդեղիությունը նկատելի դանդաղում է պրոկոագուլյանտների քանակի պակասման հետևանքով: Հեքսաֆոսֆամիդի 6-ական ներարկումը լեյկոզի տերմինալ աստիճանում, հանգեցնում է արյան մակարդեղիության կարգավորման:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балуда В. П. Мат. конф. по проблеме свертывания крови. Баку, 1962, стр. 33.
2. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.
3. Дульцин М. С., Кассирский И. А., Раушенбах М. О. Лейкозы. М., 1965.
4. Зурабян С. Э., Кебас С. С., Кнунянц И. Л. Изв. АН СССР, серия хим. М., 1964, 11, стр. 2036.
5. Киндзельский Л. П., Прибыльский В. П. Вopr. онкологии, 1965, т. XI, 11, стр. 96.
6. Кнунянц И. Л., Зарецкий И. И. и др. Тез. докл. 43-го пленума Уч. совета ЦОЛИПК. Научн. сессия 19—26 июня 1967 г. М., 1967, стр. 303.
7. Котовицкова М. А., Федорова З. Д. Пробл. гематол., 1960, 2, стр. 29.
8. Мачабели М. С. Клиническая коагуляция. М., 1970.
9. Осеченская Г. В. Клинич. мед., 1950, т. 28, 4, стр. 91.
10. Толоконцев Н. А. Тез. докл. III совещ. по применению математических методов в биологии. Л., 1961.
11. Хомченковский Е. И., Одинокоева В. А. Тр. ин-та и научн. об-ва терапевтов Моск. обл., ч. II. М., 1968, стр. 67.
12. Хомченковский Е. И., Невская Т. П., Чернцова Т. А., Сусоева В. М. Пробл. гематол., 1968, 10, стр. 49.
13. Чернцова Т. А., Невская Т. П., Сусоева В. М. Тез. докл. 43-го пленума Уч. совета ЦОЛИПК. Научн. сессия 19—26 июня 1967 г. М., 1967, стр. 317.
14. Шитикова А. С., Климова К. Н. Пробл. гематол., 1968, II, стр. 33.
15. Шитикова А. С., Папоян Л. П. Пробл. гематол., 1970, 10, стр. 11.