

Г. А. ЧУХАДЖЯН, Ф. А. САРКИСЯН, С. А. КАРАПЕТЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН

СИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ НА ПРОЦЕСС ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ

Разработаны высокоэффективные гемостатические составы сочетанием солей Fe и Ca с биосовместимыми полимерами. Обнаружен синергический эффект действия ионов Fe^{3+} и Ca^{2+} в процессе гемокоагуляции.

В настоящее время известен ряд полимерных материалов, применяемых в качестве кровеостанавливающих средств,—цианакрилатный клей, гемостатические препараты на основе оксигеллюлозы, фибриновые пленки из прессованной массы фибрина человеческой крови, гемостатические аэрозольные покрытия, приготовленные на основе экстрактов цветов и т. д. Перечисленные препараты обладают слабыми гемостатическими свойствами, применяются лишь при наружных кровотечениях. Они останавливают кровотечение, механически покрывая раневую поверхность, не принимая непосредственного участия в механизме гемокоагуляции, чем и объясняется их низкая эффективность. В то же время они вызывают воспалительную реакцию тканей, что ограничивает их широкое применение в медицине. Эффективным гемостатическим препаратом считается состав «Амифер» [4], применяемый в хирургической стоматологии для остановки паренхиматозного кровотечения, покрытия кожно-мышечных ран и т. д.

Целью нашей работы явилось создание новых гемосоставов, обладающих эффективным кровеостанавливающим свойством, позволяющим применять их как при наружных, так и внутренних кровотечениях.

Хлорное железо издавна известно как сильное кровеостанавливающее средство [3], обладающее выраженным местным действием [1]. Его гемостатические свойства обеспечиваются благодаря способности железа ускорять процесс свертывания крови и оказывать местное сосудосуживающее действие. Однако треххлористое железо в настоящее время не используется, так как его применение не сопровождается образованием стойкого струпа и в то же время связано с возникновением глубоких ожогов с последующим вялым заживлением раны из-за выделения свободной соляной кислоты [5].

В процессах свертывания крови важную роль играют ионы Ca^{2+} . По данным Rampling [8], ионы Ca поддерживают конформационную целостность плазминрезистентного участка фибрина и фибриногена. Для оценки эффективности предложенных составов было проверено их действие на свертываемость крови в условиях *in vitro*. Показателями свертывания крови служили: время свертываемости, время рекальцификации плазмы, протромбиновый индекс [2]. В ходе экспериментальной рабо-

ты нами обнаружено, что как соли железа, так и соли кальция в отдельности не вызывают эффективной гемокоагуляции. Однако сочетание их приводит к синергизму действия. В таблице приведены данные по гемостатической эффективности солей железа и кальция, а также их сочетаний в различных соотношениях в воде.

Таблица

Показатели свертывания	Стат. показатель	Норма	Составы*				
			1	2	3	4	5
Время свертывания (сек)	$M \pm m$ P	$342 \pm 16,9$	$41,6 \pm 0,9$ <0,001	10 мин	$33,3 \pm 1$ <0,001	$35,8 \pm 0,3$ <0,001	$20,2 \pm 0,5$ <0,001
Время рекальцификации (сек)	$M \pm m$ P	$154 \pm 21,8$	$10 \pm 0,25$ <0,001	—	$40 \pm 0,9$ <0,001	$9 \pm 0,2$ <0,001	$11 \pm 0,3$ <0,001
Протромбиновый индекс (сек)	$M \pm m$ P	$22 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,12$ <0,001	—	$10 \pm 0,2$ <0,001	$5,6 \pm 0,1$ <0,001	$6 \pm 0,18$ <0,001

* Все составы готовились растворением солей в 100 мл воды: 1. 150 г FeCl₃·6H₂O; 2. 150 г CaCl₂; 3. 75 г FeCl₃·6H₂O и 75 г CaCl₂; 4. 15 г FeCl₃·6H₂O и 135 г CaCl₂; 5. 135 г FeCl₃·6H₂O и 15 г CaCl₂.

Как видно из таблицы, водный раствор хлористого кальция свертывает кровь, по сравнению с нормой ($342 \pm 16,9$ сек), гораздо позже (более 10 мин). Раствор хлорного железа свертывает кровь очень быстро, в среднем за $41,6 \pm 0,9$ сек. А смеси солей треххлористого железа и хлористого кальция в различных соотношениях свертывают кровь мгновенно. Наиболее эффективным является соотношение солей Fe:Ca = 9:1. Время свертывания его составляет $20,2 \pm 0,5$ сек, что вдвое меньше времени свертывания крови раствором FeCl₃·6H₂O в воде. Остальные показатели свертывания крови (время рекальцификации, протромбиновый индекс) также подтверждают практически мгновенное свертывание крови при синергическом действии составов. Полученные данные позволяют говорить о том, что максимальный гемостатический эффект, получаемый при сочетаниях солей Fe и Ca, по-видимому, создается за счет синергического действия этих ионов. Проверялась гемостатическая эффективность раствора Fe:Ca = 9:1 при различных разбавлениях (2, 4, 6, 8, 10 раз). Во всех случаях разбавления (вплоть до 10-кратного) гемостатическая эффективность сохранялась. Это дает возможность использовать для приготовления составов малые количества реактивов с получением того же гемостатического эффекта.

Важным условием, предъявляемым к эффективным гемостатическим препаратам, является также образование плотного кровавого сгустка, не подвергающегося лизису. Этим уменьшается возможность повторного кровотечения. Широкое применение в клинической практике в качестве ингибитора фибринолиза получила ε-аминокапроновая кислота (ε-АКК) [6]. В настоящее время наиболее эффективным гемостатическим препаратом считается «Амифер», который в своем составе, кроме FeCl₃·6H₂O, содержит также ε-АКК. Исследование нами «Амифера» показало, что ε-АКК в нем не остается в мономерном виде, а в ходе приготовления, т. е.

при смешении $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с ϵ -АКК, последняя подвергается поликонденсации в смолоподобный полиамид различного молекулярного веса.

Нами были введены различные биосовместимые полимеры в разработанные синергические составы: 1. 135 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 15 г CaCl_2 , 100 мл дист. воды, 4,5 г карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ); 2. Аналогично составу 1 вместо КМЦ вводили 4,5 г частично омыленного поливинилацетата марки «Солвар»; 3. Аналогично составу 1 вместо КМЦ вводили 4,5 г натриевой соли альгиновой кислоты; 4. Аналогично составу 1, вместо КМЦ вводили 4,5 г ϵ -АКК. Гемостатическая эффективность новых смесей была проверена по времени свертывания крови. Кроме того, исследовалась резистентность полученных сгустков к лизису [7]. Одновременно гемостатическая эффективность новых составов по этим показателям сравнивалась с известным составом «Амифер» (рис.).

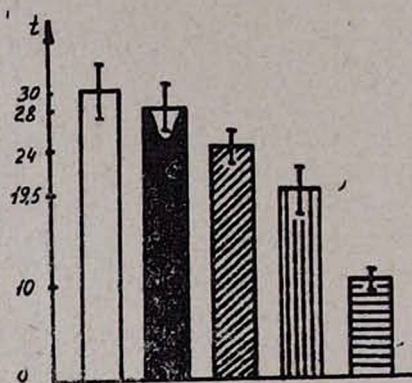


Рис. 1. Влияние гемостатических смесей на время свертывания крови кролика

□—«Амифер», ■—состав 1, ▨—состав 2, ▩—состав 3, ▨—состав 4, t —время свертывания крови кролика (сек).

Как видно из результатов, по времени свертывания предложенные смеси эффективнее «Амифера» ($30 \pm 2,47$). Наибольшую гемостатическую активность проявляет смесь 4, содержащая ϵ -АКК ($11 \pm 0,82$ сек).

Исследование сгустков крови, получаемых при действии предложенных составов, показало увеличение резистентности к лизису по сравнению с контролем. Во всех исследуемых случаях разницы в весе сгустков через 24 часа не отмечалось.

Резюмируя наши данные по резистентности полученных сгустков к лизису, мы предполагаем, что переходный металл, входящий в состав гемостатика, образует комплексные соединения с ферментами, ответственными за процесс фибринолиза, инактивирует их, что и приводит к резистентности фибринового сгустка к лизису.

Таким образом, можно считать, что смеси 1,2,3,4 имеют сильное гемостатическое действие и могут быть использованы в хирургической, стоматологической практике при небольших наружных и внутренних кровотечениях.

**ՄԻՏԱՂՆԵՐԻ ԻՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԵՐԳԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՀԵՄՈԿՈԱԳՈՒԼՅԱՑԻԱՅԻ ԸՆԹԱՑՔԻ ՎՐԱ**

ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐԱԿԵԼ Է մետաղների իոնների սիներգիկ ազդեցությունը հեմոկոագուլյացիայի պրոցեսի վրա: Մշակված են բարձր էֆեկտիվությամբ աշտված խառնուրդներ՝ երկաթի, կալցիումի և բիոհամատեղելի պոլիմերների համապարկությամբ: Հալստաբերված է հեմոկոագուլյացիայի պրոցեսի վրա Fe^{3+} և Ca^{2+} իոնների սիներգիկ ազդեցությունը:

G. A. CHUKHAJIAN, F. A. SARKISSIAN, S. A. KARAPETIAN, E. S. GABRIELIAN

**SYNERGIC EFFECT OF THE IONS METALS IN THE PROCESS OF
HEMOCOAGULATION**

The highly effective hemostatic compounds with the combination of the Fe and Ca salts with biocombinable polymers are worked out

The synergic effect of the influence of Fe^{3+} and Ca^{2+} is revealed on the process of hemocoagulation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бокеев И. Н., Андреева В. К. и др. Клин. мед., 1975, 11, стр. 110.
2. Балуда В. П., Баркаган З. С. и др. Лабор. методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980, стр. 124, 129, 169.
3. Воронков М. Г., Платонова А. Т., Анненков В. З. и др. Авт. свид. СССР № 698622.
4. Гулунян Э. А., Лалаев К. В. Авт. свид. СССР № 906564.
5. Евдокимов А. И. Стоматол., 1946, 4, стр. 8.
6. Хомяченко В. В. Стоматол., 1978, 1, стр. 91.
7. Методические рекомендации по определению свертывающей способности крови. Л., 1971.
8. Rampling M. W. Biochem. sos. Frans. Meet., Cardiff, 1977, 5, 1438.

УДК 616.853—008.9

В. Г. МХИТАРЯН, А. А. МЕГРАБЯН, Г. Е. БАДАЛЯН, М. Г. АМАДЯН,
С. Л. АВАКЯН, В. Г. ХАЧАТРЯН, С. Г. СУКИАСЯН, Г. Н. ШАГИНЯН

**ВЛИЯНИЕ КАРБОНАТА ЛИТИЯ И ВИТАМИНА Е НА УРОВЕНЬ
ХОЛЕСТЕРИНА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН И
АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ КРОВИ
БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Проведено динамическое клинко-биохимическое и ЭЭГ обследование больных эпилепсией, получивших наряду с антиконвульсантами карбонат лития и витамин Е. Установлено, что у больных эпилепсией активность супероксиддисмутазы в крови и содержание общего и свободного холестерина эритроцитарных мембран ниже, чем у здоровых, что свидетельствует о повышении проницаемости клеточных мембран. Выявлено, что карбонат лития и витамин Е нормализуют указанные биохимические показатели и ЭЭГ картину больных. Одновременно отмечается улучшение клинической картины болезни.

Препараты лития широко применяются в медицинской практике для лечения и профилактики аффективных расстройств. В настоящее время