

К. В. Лалаян, С. С. Овакимян, К. Г. Карагезян

КАПРОФЕР КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР ТРОМБОПЛАСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И РЕГУЛЯТОР ПРОЦЕССА ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Капрофер является признанным гемостатиком, вызывающим в максимально ограниченные промежутки времени наступление эффекта гемокоагуляции. Несмотря на это многие стороны механизма его действия на процесс свертывания крови до сих пор остаются проблематичными и представляют большой интерес в выявлении тех звеньев этого сложнейшего процесса, которые могут быть эффективно регулируемы извне и тем самым могут принести неоценимую пользу как здравоохранению, так и развитию фундаментальных исследований в этой важнейшей отрасли знания.

Не оказывая существенного влияния на процесс агрегации тромбоцитов, не обладая гемолитическим эффектом, капрофер выступает в роли антирадикального фактора и средства, обладающего нескрытым противовоспалительным действием [5], что, по-видимому, имеет первостепенное значение в достижении эффекта «мгновенной остановки кровотечения», продемонстрированного в стоматологической практике на протяжении последних лет.

Исходя из вышеизложенного, представляло несомненный интерес проведение специальных исследований по изучению особенностей влияния капрофера на механизм ферментативной регуляции процесса свертывания крови. В этом плане особого внимания заслуживает выявление изменений тромбопластической активности крови и тканей организма, несущей основную ответственность в предопределении эффекта тромбообразования.

Материал и методы

Исследования проводили на гомогенатах и срезах головного мозга, а также плазме крови белых крыс как интактных, так и подвергавшихся действию капрофера и физиологического раствора. Животных содержали в обычных условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Перед взятием в эксперимент животные голодали на протяжении 12 часов, их умерщвление осуществляли методом декапитации под легким эфирным наркозом.

Кровь для исследования на предмет получения оксалатной плазмы как источника фибриногена брали по специально разработанной нами методике [1] проколом иглой у фиксированной на станке белой крысы подключичной вены с предварительно набранным в шприц 0,1 мл 0,01N раствора оксалата натрия. Объем крови доводили до 1 мл и, таким образом, соблюдали соотношение между стабилизатором и цельной кровью в пределах 1:10. После центрифугирования крови при 3000 об/мин в течение 10 мин надосадочную оксалатную плазму отделяли методом щадящего отсасывания согласно разрабо-

танной нами установке и до анализа хранили в условиях холодильника.

Тромбопластическую активность головного мозга определяли в гомогенате, полученном из него, по методике Квика (по [6]) в модификации Кудряшова (по [10]) и выражали в *сек* протромбинового времени. Об активации и торможении фермента судили соответственно по сокращению и удлинению протромбинового времени, т. е. времени фибринообразования в пробирке, фиксируемого секундомером. Определение тромбопластической активности производили как в интактном, так и подвергнутом воздействию капрофера мозге. В качестве интактного мозга использовался и тот, который брался в эксперимент сейчас же после декапитации животного, и тот, который инкубировался в виде срезов в инкубационной среде, не содержащей, однако, капрофера. Следует заметить, что в обоих случаях нами не было выявлено сколько-нибудь заметных статистически достоверных отклонений в показателях тромбопластической активности. В качестве опытного использовали мозг животных, подвергнутых предварительной 2-часовой обработке капрофером, введенным внутривенно в различных концентрациях в количестве 0,4—1,0 мл.

В отдельной серии исследований *in vitro* изучали эффекты различных доз капрофера, вводимых в инкубационную среду до определения протромбинового времени, т. е. перед введением 0,1 мл оксаластной плазмы. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики по системе Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных табл. 1, внутривенное введение физиологического раствора белым крысам спустя 2 ч не вызывает заметных отклонений в активности мозгового тромбопластина, в связи с чем протромбиновое время продолжает колебаться в тех же пределах, что и в контроле (19,5 *сек*). На этом фоне внутривенное введение капрофера в концентрациях 1:10, 1:100 и 1:1000 в объеме 0,4—1,0 мл по истечении 2 часов приводит к заметному повышению тромбопластической активности головного мозга подопытных крыс приблизительно на —32, —36 и —39%. На основании этих данных складывается впечатление, что меньшие концентрации препарата обладают более выраженным стимулирующим воздействием на состояние тромбопластической активности головного мозга. В связи с этим было логичным продолжить дальнейшее разбавление капрофера и изучить эффекты еще более пониженных концентраций его на активность изученного фермента. Однако внутривенное введение капрофера в разведении 1:10000 в количестве 0,4—1,0 мл по истечении 2 часов вызывает противоположный эффект, заключающийся в чувствительном ингибировании тромбопластической активности головного мозга белых крыс, которое выражается в удлинении протромбинового времени приблизительно до +87%. Остается бесспорным, что после определенного уровня разбавления изученный препарат сменяет свое стимулирующее действие на тромбопластическую активность на противопо-

ложное. Интересно отметить, что эта смена характеризуется не простой утратой воздействия препарата, а, наоборот, проявлением диаметрально противоположного, ингибирующего воздействия, изучение биохимических механизмов которого заслуживает особого внимания и является предметом наших дальнейших наблюдений.

Таблица 1

Изменение тромбопластической активности (в сек протромбинового времени) головного мозга белых крыс на фоне внутрибрюшинных введений 0,4—1,0 мл физиологического раствора (А), капрофера в разведениях 1:10 (Б), 1:100 (В), 1:1000 (Г), 1:10000 (Д).

Контроль	А	Б	В	Г	Д
19,5±0,3	19,2±0,2	13,2±0,3*	12,5±0,5*	12,0±0,2*	30,6±0,5*

Примечание. * означает статистическую достоверность полученного результата ($P < 0,01$) во всех таблицах настоящего сообщения. Процентные отклонения от контроля по всем графам составляют приблизительно —2, —32, —36, —39, +87% соответственно.

Здесь и в последующих таблицах знаки — и + соответственно указывают на сокращение и удлинение времени фибринообразования, что обратно пропорционально тромбопластической активности.

В развитие проведенных исследований *in vivo* мы задались целью направить их на изучение эффектов использованных концентраций капрофера и в опытах *in vitro*. Эта серия наблюдений строилась на стремлении выяснить существование закономерностей и параллелизма по эффектам капрофера на тромбопластическую активность головного мозга белых крыс на уровне целостного организма *in vivo*, а также при использовании мозговых срезов и их гомогенатов в опытах *in vitro*. При этом была прослежена любопытная закономерность при введении в инкубационную среду 0,1 мл капрофера в разведении 1:1000 и 1:10000. Как вытекает из данных табл. 2, капрофер в отмеченных концентрациях вызывает демонстративное торможение протромбинового времени соответственно приблизительно на 483 и 56%. С другой стороны, в неразбавленном виде препарат более чем втрое сокращает время фибринообразования (приблизительно на 200%), а в концентрациях 1:10 и 1:100 оказывает стимулирующее воздействие на тромбопластическую активность головного мозга приблизительно на 22 и 25%. Примечательно, что и в этой серии исследований ингибирующий эффект капрофера проявляется именно в диапазоне разбавлений препарата 1:1000—1:10000. Эти факты возбуждают живой интерес к дальнейшему более обстоятельному изучению природы описанных явлений.

Заключительная часть наших исследований была посвящена выявлению эффектов капрофера на тромбопластическую активность мозговых срезов в процессе их 2-часовой инкубации. Ставилась задача выяснить, имеет ли какое-то определенное влияние на изученную ферментную систему фактор инкубирования тканевого материала в системе буферов ТРИС—НСI и фосфатного буфера при 37°C и pH 7.

Результаты исследований (табл. 3), как и в предыдущих сериях, свидетельствуют, что капрофер в разведениях 1:1000 и 1:10000 вызывает четко выраженный эффект торможения тромбопластической активности головного мозга белых крыс. На основании этих данных делается вывод об отсутствии существенного стимулирующего воздействия фактора инкубирования на колебания активности тромбопластинов. Об этом, в частности, свидетельствует и факт идентичности во времени фибринообразования как в контрольном мозгу, так и в параллельной пробе, но инкубированной на протяжении 2 часов. В обоих случаях активность мозгового тромбопластина колеблется в пределах 19—19,3 сек, т. е. практически не демонстрирует статистически достоверных расхождений. Падение тромбопластической активности под воздействием отмеченных выше концентраций капрофера в

Таблица 2

Изменение тромбопластической активности (в сек протромбинового времени) головного мозга белых крыс *in vitro* при введении в инкубационную среду (0,1 мл контрольного мозгового гомогената, 0,1 мл 0,025 М раствора CaCl_2 , 0,1 мл контрольной оксалатной плазмы крови крысы) 0,1 мл физиологического раствора (А), капрофера без разведения (Б) и в разведениях 1:10 (В), 1:100 (Г), 1:1000 (Д), 1:10000 (Е).

Контроль	А	Б	В	Г	Д	Е
18,0±0,2	18,0±0,3	6,0±0,2*	14,0±0,3*	13,5±0,2*	105,0±0,5*	28,0±0,2*

Примечание. Процентные отклонения от контроля по всем графам составляют соответственно приблизительно —200, —12, —25, —22, +83, +56.

данной серии исследований колебалось в пределах 405 и 26% соответственно от контроля. Наряду с отмеченным 2-часовая инкубация мозговых срезов в присутствии 0,4—1,0 мл капрофера в концентрации 1:10, 1:100 и без разведения сопровождается повышением тром-

Таблица 3

Изменение тромбопластической активности (в сек протромбинового времени) головного мозга белых крыс, инкубированного в виде срезов без добавления к инкубационной среде капрофера (А), с добавлением его без разведения (Б) и в разведениях 1:10 (В), 1:100 (Г), 1:1000 (Д), 1:10000 (Е).

Контроль	А	Б	В	Г	Д	Е
19,0±0,3	19,3±0,3	16,0±0,2	15,0±0,3	11,1±0,2	96,0±0,5	21,0±0,3

Примечание. Процентные отклонения от контроля по всем графам составляют приблизительно +1,5, —16, —21, —26, +405, +26.

бопластической активности на 21, 26 и 16% соответственно в полном соответствии с теми сдвигами, которые были констатированы нами в предыдущих сериях проведенных наблюдений.

Таким образом, становится очевидным, что капрофер относится к категории неспецифических регуляторов гемокоагуляционного процес-

са с четко проявляющейся активностью в отношении одного из важнейших звеньев его ферментативного аппарата. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени чувствительности мозговых тромбопластинов к капроферу. Весьма интересным, на наш взгляд, представляется вопрос о дозозависимости гемокоагуляционного процесса в отношении указанного препарата, и, как уже отмечалось, проведение специальных исследований в направлении выявления тонких метаболических отклонений, ответственных в конечном счете за проявление про- или антикоагулянтного эффекта под действием различных концентраций капрофера, что прольет свет на понимание природы этих явлений и наметит реальные пути по активному регулированию процесса свертывания крови в направлениях, выгодных организму. Нет сомнений, что в сложном механизме стимулирующего и ингибирующего воздействия капрофера на процесс тромбообразования происходят глубокие метаболические отклонения, в частности на уровне клеточной мембраны. Поэтому, если подойти к оценке возможных механизмов влияния капрофера на клеточную стенку, нельзя оставить без внимания один из серьезнейших ее компонентов—липидный фактор, являющийся мощным регулятором функциональной активности многочисленных протеинов клеточной мембраны. Вопрос касается мембраносвязанных ферментов, их различных ингибиторов белковой природы, а также рецепторов, факторов межклеточных контактов [2, 7, 8, 9]. С липидным фактором тесно связывается весь процесс перекисе- и радикалообразования, несомненно, принимающий активное участие в проявлении эффектов многочисленных физиологически активных соединений [3], лекарственных препаратов [11], химических соединений [4] и других веществ, по всей вероятности, вовлекающихся в общую картину метаболических превращений и имеющих невторостепенное значение в обеспечении пусть даже опосредованно конечного интегрального ответа той или иной биологической системы организма.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости расширения исследований вокруг капрофера в биохимическом, фармакологическом, молекулярно-биологическом, токсикологическом и физиологическом плане как на целостном организме, так и на клеточном, субклеточном, мембранном и молекулярно уровнях.

Институт экспериментальной биологии РА,
ИУВ Минздрава СССР

Поступила 10/XII 1990 г

Կ. Վ. Լալայան, Ս. Ս. Հովսեփյան, Ռ. Գ. Կարապետյան

ԿԱՊՐՈՖԵՐԸ ՈՐՊԵՍ ԲՐՈՍԲՈՂԱՍՏԻԿ ՍԷՏԵՎՈՒԹՅԱՆ ԽԹԱՆԻՉ ԵՎ
ՀՍՄՈԿՈՍԿՈՒՅԱՑԻԱՑԻ ՊՐՈՑԵՍԻ ԿԱՆՈՆԱՎՈՐԻՉ ՓՈՐՁՈՒՄ

*Ստացված տվյալները ապացուցում են կապրոֆերի նկատմամբ ուղեղա-
ին թրոմբոպլաստինի զգալուժյան բարձր աստիճանը:
Կապրոֆերը հանդիսանում է հեմոկոագուլյացիոն պրոցեսի ոչ սպեցի-
ֆիկ կարգավորիչ՝ նրա ֆերմենտատիվ ապարատի կարևորագույն հանգույց-
ներից մեկի նկատմամբ պարզ արտահայտված ակտիվությամբ:*

Саррофер как эффективный стимулятор тромботической активности и регулятор гемостатического процесса в эксперименте

Результаты, полученные в эксперименте, свидетельствуют о высокой степени чувствительности церебральной тромбопластики к сарроферу. Саррофер является неспецифическим регулятором гемостатического процесса с выраженной активностью по отношению к одному из основных звеньев ферментативного аппарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунятыян Г. Х., Карагезян К. Г. ДАН СССР, 1954, XCIX, 5, с. 831.
2. Бурлакова Е. Б., Джалалова М. И., Гвахария В. Л., Глуценко Н. Н., Молочкина Е. М., Штолько В. Н. В кн.: Биантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 113.
3. Горкин В. З. Биохимия, 1963, 18, 2, с. 227.
4. Грибанов Г. А. Успехи совр. биол., 1975, 80, 3 (6), с. 382.
5. Гулуныян Э. А., Лалаян К. А. Тр. II съезда стоматологов Закавказья. Тбилиси, 1988, с. 76.
6. Карагезян К. Г., Маркарян П. А., Гамбарян Л. С., Казарян А. П. Физиол. ж. СССР им. И. М. Сеченова, 1955, XII, 4, с. 382.
7. Карагезян К. Г., Овакимян С. С., Погосбекова С. Д., Овсепян Л. М. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1975, 8, с. 6.
8. Карагезян К. Г., Овакимян С. С., Овсепян Л. М., Погосбекова С. Д. Тр. VII Всесоюз. нейрхим. конф. Л., 1976, с. 131.
9. Карагезян К. Г., Овакимян С. С., Мкртчян М. Е. Нейрохимия, 1987, 6, 1, с. 138.
10. Карагезян К. Г., Саакян С. С. Укр. биохим. ж., 1967, 39, 4, с. 424.
10. Корман Д. Б. В кн.: Биантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 213.

РЕФЕРАТЫ

УДК 616.34—089

С. Х. Степанян, С. Ш. Погосян, В. И. Корепанов, О. Х. Батикян

ЭВЕРТИРОВАННЫЙ КИШЕЧНЫЙ ШОВ

Приведен обзор зарубежной литературы по эвертированным кишечным швам. Существует разное мнение об эффективности данного вида швов. Экспериментальные исследования выявили следующие преимущества эвертированных кишечных швов: отсутствие сужения анастомоза вследствие выраженной воспалительной реакции тканей и отека; надежная герметичность швов; незначительно выраженное нарушение кровообращения; полноценный гемостаз тканей, включаемых в анастомоз; прочный эвертированный анастомоз; относительная простота техники наложения эвертированного анастомоза.

Клинически анастомоз был применен у 136 больных после гастрэктомии, резекции желудка и кишки, при этом заднюю стенку анастомоза формировали узловым, а переднюю—непрерывным швом.

Известны попытки формировать бесшовные с использованием клеевых композиций эвертированные анастомозы. Согласно этим исследованиям, клеевые эвертированные анастомозы недостаточно