

մարտի Այս մեթոդը կարող է կիրառվել փորձարարական բժշկության մեջ և ապա՝ լրացուցիչ հետազոտություններից հետո՝ կլինիկաներում հատկապես սեռական անբավարարում և ինտենսիվ թերապիայում:

E. YA. VOITINSKY, U. A. VOITINSKAYA

## ENHANCEMENT OF BLOOD VELOCITY AND DRUG TRANSPORT BY MEANS OF HIGH MOLECULAR POLYMERS

The authors used high molecular polymer-polyacrilamid injected parenterally in the circulatory system to reduce hydraulic resistance in the blood vessels and thus to enhance transport of drugs to organs and tissues. It was established that blood velocity can be increased by 29%. The theoretical backgrounds and descriptions of experimental trials are given in the article.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Григорьян С. С. В кн.: Механика биологических сплошных сред. М., 1981 стр. 54. стр. 54.
2. Каро К. Механика кровообращения. М., 1981.
3. Левтов В. А. Реология крови. М., 1982.
4. Рахманина Н. А. Тр. АКХ им. Панфилова, 1963, 3, стр. 56.
5. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М., 1976.
6. Эльперин Э. Т. Инженерно-физич. журн., 1966, 10, 2, стр. 235.

УДК 616.12—008.331

Д. Н. ХУДАВЕРДЯН, Э. А. АМРОЯН, Ю. Я. ЧУРСИНА, Л. Р. НАЗАРЯН

## АГРЕГАТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОПАРАТИРЕОЗЕ У КРОЛИКОВ

В условиях экспериментального гипопаратиреоза изучено состояние агрегации тромбоцитов при индукции ее АДФ и коллагеном. Обнаружено значительное увеличение коллаген-индуцированной агрегации у паратиреопривных животных, что, вероятно, связано со сдвигами содержания вне- и внутриклеточного кальция, а также цАМФ.

Как известно, околощитовидные железы и кальций находятся в тесной взаимосвязи, составляя сложную гомеостатическую систему. Одним из ведущих патогенетических механизмов, возникающих при недостаточности околощитовидных желез, является снижение уровня кальция в крови.

Кальций является необходимой составной частью многокомпонентной системы регуляции агрегатного состояния крови, а также играет определенную роль в запуске каскада преобразований арахидоновой кислоты, т. е. в синтезе простагландинов [1, 14].

Сведения литературы, касающиеся связи околощитовидных желез с гемостазиологическими процессами, крайне недостаточны и противоречивы. Так, в 1962 г. обнаружено, что частичное удаление околощитовидных желез приводит к замедлению свертывания крови [2]. Полученные недавно в нашей лаборатории данные [6] свидетельствуют, напротив, об усилении свертывающей способности крови при недостаточности околощитовидных желез.

Учитывая вышеизложенное, мы задались целью изучить сдвиги агрегации тромбоцитов у кроликов в условиях экспериментального гипопаратиреоза.

### Материал и методы

Эксперименты проведены на 20 кроликах. Недостаточность околощитовидных желез вызывалась путем хирургического удаления последних. Изучение агрегационной функции тромбоцитов проведено по методу Вогн [9] на двухканальном агрегометре Paiton. Богатую и бедную тромбоцитами плазму получали методом дифференциального центрифугирования крови, взятой из сердца и обработанной цитратом натрия (3,8% в соотношении 9:1). Агрегатное состояние крови исследовалось: у интактных животных (контроль), на 5—6-е сутки после удаления околощитовидных желез, что соответствует срокам наибольшего снижения кальция в сыворотке крови при выраженной клинике гипопаратиреоза, и на 15-е сутки после паратиреоидэктомии для суждения о динамике процесса. В качестве индукторов агрегации применялись АДФ и коллаген (Dade, США, по  $2 \times 10^{-5}$  и  $2 \times 10^{-3}$  г/мл соответственно). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Как показано в таблице, у паратиреопривных кроликов на 5—6-й день после операции наблюдается незначительное усиление агрегируемости тромбоцитов при индукции ее АДФ, составляющее 8,5% к контрольному уровню. Одновременно значительно увеличивается скорость АДФ-индуцированной агрегации (22,6% к контролю,  $P < 0,05$ ). На 15-й день после операции состояние АДФ-индуцированной агрегации у паратиреопривных кроликов почти не меняется при сравнении с 5—6-ым днем. Параллельно обнаруживается уменьшение скорости агрегации.

Значительно более выраженные сдвиги агрегации наблюдаются при индукции ее коллагеном. Так, на 5—6-й день после операции у паратиреопривных кроликов обнаруживается усиление агрегируемости тромбоцитов на 15% к контролю ( $P < 0,05$ ) с одновременным значительным увеличением скорости агрегации и латентного периода действия коллагена. На 15-й день после операции у животных степень агрегируемости тромбоцитов не меняется по величине, однако наблюдается дальнейшее увеличение скорости агрегации и латентного периода действия коллагена. Параллельное изучение содержания кальция в сыворотке у экспериментальных животных на 5—6 и 15-й дни после операции выявило

его уменьшение по сравнению с содержанием в сыворотке у контрольных кроликов (от  $14,63 \pm 0,49$  в контроле до  $11,58 \pm 0,72$  и  $11,36 \pm 0,73$  мг% соответственно,  $P < 0,002$ ).

Таблица

Изменения агрегационных свойств тромбоцитов при экспериментальном гипопаратиреозе

Сроки исследования	Индуктор агрегаций, г/мл	% световой трансмиссии	V максимальная, мм/мин	Латентный период, сек
Контроль	АДФ	$39,52 \pm 1,16$	$122,33 \pm 4,91$	
5-й день операции	$2 \times 10^{-5}$	$42,87 \pm 1,65$	$150,0 \pm 9,29^*$	
15-й день операции		$43,85 \pm 1,15$	$135,6 \pm 8,90$	
Контроль	коллаген	$48,74 \pm 1,68$	$74,75 \pm 2,2$	$48,75 \pm 2,2$
5-й день операции	$2 \times 10^{-3}$	$56,07 \pm 1,84^*$	$124,4 \pm 3,56^*$	$96,0 \pm 2,8^*$
15-й день операции		$56,08 \pm 1,50^*$	$150,0 \pm 3,3^*$	$160,0 \pm 8,7^*$

Примечание.  $P < 0,05$ .

При анализе полученных данных обращает на себя внимание, во-первых, факт усиления агрегируемости тромбоцитов в условиях гипопаратиреоза и, во-вторых, преимущественное действие паратиреоидэктомии на коллаген, но не АДФ-индуцированную агрегацию. Известно, что в мембране тромбоцитов функционирует сложная динамическая система, взаимосвязанные компоненты которой (тромбин—фосфолипаза  $A_2$ -арахидоновая кислота—тромбоксан  $A_2$ —аденилатциклаза—цАМФ—кальций) регулируют метаболизм и биологическую активность тромбоцитов, а также их взаимодействие с эндотелием сосудов, плазменными и тканевыми факторами, участвующими в процессах гемостаза.

При индукции агрегации коллагеном, который является наиболее важным агрегирующим фактором субэндотелия сосудистой стенки, происходит синтез и высвобождение ПГЕ<sub>2</sub>, ПГФ<sub>2α</sub> и тромбоксана  $A_2$  (ТхА<sub>2</sub>) [12]. Именно появление ТхА<sub>2</sub> свидетельствует о начале агрегации и прекращается после остановки агрегации, как показано радиоиммунным методом [11].

Установлено, что агрегирующие субстанции тромбоцитов (АДФ, серотонин и  $Ca^{2+}$ ) находятся в особых плотных гранулах, и их высвобождение обуславливает одну из фаз агрегации—секрецию [1]. Действие ТхА<sub>2</sub>—наиболее мощного агрегирующего фактора—связано с высвобождением кальция из плотных гранул с повышением концентрации цитоплазматического  $Ca^{2+}$  [13]. То же обнаружено в отношении ПГ [15]. Интересно отметить, что к проагрегантному эффекту коллагена, опосредованному ПГ и ТхА<sub>2</sub>, добавляется еще один важный механизм. Повышение концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  приводит к активации фосфолипазы, ключевого фермента при превращениях арахидоновой кислоты, способствуя увеличению биосинтеза ПГ и ТхА<sub>2</sub>, т. е. усилению и продолжению процесса агрегации.

Конечным этапом проагрегантного действия ТхА<sub>2</sub> является высвобождение АДФ из плотных гранул.

Экзогенный АДФ, применяемый нами в качестве индуктора агрегации, является более слабым проагрегантом по сравнению с коллагеном. Он не способен вызвать первичную агрегацию, не действует на плотные гранулы и, следовательно, не меняет концентрации внутриклеточного кальция. Последнее очень важно, так как при дефиците внутриклеточного кальция не активируется фосфолипаза и исключается запуск каскада преобразований арахидоновой кислоты, приводящий к синтезу ПГ и ТхА<sub>2</sub>.

Факт увеличения проницаемости клеточных мембран для ионов кальция в условиях гипопаратиреоза является установленным [3]. Более того, показано, что паратиреоидэктомия приводит к повышению уровня внутримитохондриального кальция, что свидетельствует об увеличении Са<sup>2+</sup>-аккумулирующей способности митохондрий [4].

Резюмируя вышеуказанное, можно предположить, что в условиях гипопаратиреоза происходит как увеличение мобильности и чувствительности внутритромбоцитарного кальция, что может явиться компенсаторной реакцией организма в ответ на снижение экстрацеллюлярного кальция, так и усиление выделения арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембран, что повышает агрегируемость тромбоцитов. Указанные процессы могут компенсировать последствия гормональной недостаточности, развивающиеся при гипопаратиреозе. Снижение же уровня экстрацеллюлярного кальция само по себе, с другой стороны, также может привести к увеличению агрегационной способности тромбоцитов, так как удаление кальция или уменьшение его концентрации во внеклеточной среде вызывает деполяризацию мембраны [5], а факт усиления агрегируемости тромбоцитов, вплоть до появления спонтанной агрегации, в условиях деполяризации клеточных мембран последних установлен недавно [10].

Следующий возможный механизм усиления агрегируемости тромбоцитов при гипопаратиреозе может быть связан с состоянием системы аденилатциклаза—цАМФ. Обнаружено, что паратгормон осуществляет свое действие в эффекторных клетках, активируя аденилатциклазу и, таким образом, стимулируя внутриклеточное образование цАМФ [7]. При гипопаратиреозе наблюдается уменьшение образования цАМФ в клетках-мишенях [8]. Дефицит цАМФ в тромбоцитах может явиться одним из механизмов усиления агрегации у паратиреопривных животных, так как известно, что все индукторы агрегации уменьшают образование цАМФ в тромбоцитах [14].

Небезынтересно отметить также существование корреляции между данными об увеличении уровня фибриногена в плазме и ускорении тромбинового времени, полученными в нашей лаборатории при изучении коагуляционного гемостаза [6], и увеличением агрегационной способности тромбоцитов при гипопаратиреозе, так как фибриноген, наряду с ионами кальция, является обязательным участником процессов агрегации, а тромбин выступает в качестве индуктора реакций преобразования арахидоновой кислоты [1].

Таким образом, начальный этап исследований позволяет предположить заинтересованность трех механизмов—содержания как внутри-

так и внеклеточного кальция и цАМФ—в процессе усиления агрегации тромбоцитов в условиях гипопаратиреоза.

ЦНИЛ, кафедра фармакологии  
Ереванского медицинского института

Поступила 16/XI 1983 г.

Գ. Ն. ԿՈՒԴԱՎԵՐԴՅԱՆ, Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ, Յ. Յ. ՉՈՒՐՍՆԱ, Վ. Ռ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ

ՀԱԳԱՐՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ ԱԳՐԵԳԱՏՅՈՒՆ ՎԻՃԱԿԸ ԹԵՐԶԱՐՎԱԶԱՆԱԳԵՂՁՈՒԹՅԱՆ  
ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Փորձնական թերհարվահանազեղձով պայմաններում ճադարների վրա կատարված փորձերում ուսումնասիրված է թրոմբոցիտների ագրեգացիան ԱԴՖ-ով և կոլագենով խթանելու պայմաններում:

Հայտնաբերված է կոլագենով խթանված ագրեգացիայի զգալի աճ թերհարվահանազեղձ կենդանիների մոտ: Ընթացում է, որ նշված փաստը կարող է առնչվել արտա-ներքային կալցիումի և ցիկլիկ ԱՄՖ-ի քանակական տեղաշարժերի հետ:

D. N. KHOUDAVERDIAN, E. A. AMROYAN, Y. Y. CHURSUNA, V. R. NAZARYAN

THE BLOOD AGGREGABILITY IN EXPERIMENTAL  
HYPOPARATHYROIDISM IN RABBITS

The ADP-and collagen-induced platelet aggregability is studied during experimental hypoparathyroidism in rabbits. The significant increase of collagen-induced aggregation in parathyroidectomized animals is found. This increase is supposed to depend on changes of extra- and intracellular calcium and cyclic AMP.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гаврилов О. К. В кн.: Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. М., 1981, стр. 285.
2. Гланц Р. М., Пастернак М. Г. и др. В сб.: Вопросы переливания крови, т. 7. Харьков, 1962, стр. 231.
3. Мхеян Э. Э. Тезисы докл. и стенод. сообщений на III Республиканской научной сессии по вопросам биофизики. Ереван, 1982, стр. 53.
4. Тер-Маркосян А. С., Худавердян Д. Н. и др. Тезисы докл. и стенод. сообщений на III Республиканской научной сессии по вопросам биофизики. Ереван, 1982, стр. 57.
5. Ходоров Б. И. В кн.: Проблема возбудимости. М., 1969, стр. 301.
6. Чурсина Ю. Я. Вопросы экспериментальной и клинической медицины. Материалы научн. конф. молодых ученых и специалистов. Ереван, 1983, стр. 15.
7. Aurbach J. D., Chase H. R. *Federat. Proc.*, 1970, 29, 1179.
8. Borle A. B. *Annual Rev. Physiol.*, 1974, 36, 361.
9. Born G. V. *Nature*, 1962, 194, 9, 927.
10. Born G. G., Schranstatter *Ingriol. J. Physiol. (Gr. Brit.)*, 1982, 326, 24.
11. Granstrom E., Kindahl H. *Prostaglandins*, 1976, 12, 759.

12. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1975, 72, 2994.
13. Tashjian A. H., Tice J. E., Sides K. Nature, 1977, 266, 645.
14. Vardaftig B. B., Chignard M., Benveniste J. Biochem. Pharmacol., 1981, 30, 263.
15. White J. G., Gerrard J. M. In: Internat. Symp. on Prostaglandins in Hematology, Philadelphia, 1976, 4—5, 3—5.

УДК 616.151.5

А. В. АЗНАУРЯН, С. А. ХАЧАТРЯН, С. Ц. ЧИЛИНГАРЯН

## ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ СРЕДЫ НА ВЫРАБОТКУ АНТИТЕЛ-ГЕМОЛИЗИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ИММУНИЗИРОВАННЫХ КРЫС (сообщение I)

Приведены данные, свидетельствующие об угнетающем действии повышенного атмосферного давления на титр гемолизинов в сыворотке крови иммунизированных животных.

Гипербарическая среда, являясь сложной экстремальной и многофакторной, вызывает развитие разнообразных ответных компенсаторно-приспособительных и патологических реакций. К компенсаторно-приспособительной реакции относится мобилизация неспецифических и специфических иммунологических реакций организма. При этом иммунологические сдвиги являются наиболее ранним признаком реакции организма на различные факторы внешней среды [1, 3—5]. Действие гипербарической среды на иммунитет изучено недостаточно.

Настоящая работа посвящена изучению гуморального иммунитета при действии на организм гипербарического фактора в условиях эксперимента.

### Материал и методы

Исследования проводили на 96 половозрелых беспородных белых крысах обоего пола массой 100—150 г. Животных подвергали воздействию повышенного атмосферного давления и антигенного раздражителя. Крыс на 1 час помещали в барокамеру, в которой давление достигало 6 атм.

Иммунизацию проводили однократно 8% взвесью бараньих эритроцитов в объеме 0,5 мл внутрибрюшинно по следующей схеме: до помещения в барокамеру, сразу после пребывания в барокамере и после гипербарии на 2 и 4-й день. На 7-й день после иммунизации крыс забивали обескровливанием под эфирным наркозом. Из крови выделяли сыворотку и определяли титр гемолизинов общепринятым методом.

Мазки-отпечатки из селезенки и тимуса фиксировали в метаноле 8—10 минут и окрашивали азур 11 эозином. Животных подразделяли на 6 групп по 16 в каждой. Контролем служили крысы, которые были иммунизированы, но не подвергнуты воздействию повышенного давления. Эксперименты ставили весной и зимой, учитывая сезонность иммунобиологических сдвигов.