

К. Г. КАРАГЕЗЯН, С. С. ОВАКИМЯН, Г. Л. МИРЗА-АВАКЯН  
**ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЙ  
В ФОСФОЛИПИДАХ КРОВИ ПОСЛЕ РАЗВИТИЯ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ**

*(Представлено академиком В. Н. Черниговским 18 VI 1969)*

За последние годы К. Г. Карагезяном <sup>(1)</sup> установлен факт присутствия следующих фосфолипидов (Фл) в фибриногене свежей бычьей крови: неиндифицированный Фл (НФл), лизолецитины (ЛЛ), монофосфоинозитфосфатиды (МФИФ), сфингомиелины (СФМ), лецитины (Л), серинфосфатиды (СФл) и этаноламинфосфатиды (ЭФл). Примечательно, что процесс тромбообразования сопровождается понижением уровня кислых Фл в составе фибриногена (НФл, МФИФ и СФл) и наращиванием количества нейтральных Фл в составе фибрина (СФМ, Л и ЭФл) с почти полным исчезновением из него кислых Фл, что приводит к резким изменениям величины коэффициентов (*K*) отношений количеств нейтральных Фл к количеству кислых. В опытах *in vitro* нами было показано значительное сокращение протромбинового времени под действием ЭФл <sup>(2)</sup>, а также компонентов, входящих в их состав, — фосфоэтаноламина и свободного этаноламина. Последний, по некоторым литературным данным <sup>(3-5)</sup>, чувствительно стимулирует процесс свертывания крови. Наряду с этим показано тормозящее действие СФл <sup>(6)</sup>, фосфосерина и свободного серина на реакцию фибринообразования.

В литературе последних лет есть данные, свидетельствующие о существовании определенного динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Предполагается, что появление малейших количеств компонентов, активирующих процесс свертывания крови (тромбина) в кровяном русле, приводит к рефлекторной мобилизации некоторых звеньев противосвертывающей системы, включающих гепарин, фибринолизин и пр. <sup>(7-9)</sup>. Предполагается, что такой рефлекторный акт совершается благодаря специфическому действию тромбина на хеморецепторы сосудистой стенки, чего не наблюдается под действием других активаторов. Существует точка зрения, что тромбин оказывает это специфическое воздействие на сосудистую стенку благодаря некоторым особенностям в своем химическом строении.

В связи с этим мы заинтересовались получением экспериментальной модели прижизненного внутрисосудистого тромбоза у собак, полагая проследить за количественными изменениями в уровне групп нейтральных и кислых Фл в плазме, фибриногене и фибрине в различные сроки после развития экспериментального тромбоза (12, 24, 48 и 72 часа). При этом также допускали, что развитие патологического состояния должно было вызвать глубокие изменения в существующем постоянстве количественных соотношений между указанными группами Фл. Это представляло особый интерес потому, что в наших прежних исследованиях <sup>(1)</sup> мы показали существование большого сродства кислых Фл к фибриногену и, наоборот, нейтральных — к фибрину. Предварительные исследования, проведенные в этом направлении, привели нас к мысли, что кислые Фл могут иметь свое определенное место среди многих других представителей антисвертывающей



системы крови, стабилизирующей ее жидкое состояние. Наоборот, нейтральные Фл и вместе с ними этаноламинсодержащие в значительно большем количестве обнаруживаются в составе фибрина одновенной крови.

Методика. С целью получения модели экспериментального тромбоза была произведена операция на 18 собаках (самцы весом 18—20 кг) под пембуталовым наркозом из расчета 30 мг на 1 кг веса. На внутренней поверхности верхней трети бедра на расстоянии 6—7 см от края производили продольный разрез по ходу сосудов и обнажали бедренную артерию и вену. Поперечным разрезом вскрывали просвет бедренной артерии и в нее вправляли кусок от икроножной мышцы в качестве искусственного тромба. При этом обнаруживалось заметное прекращение пульсации, сопровождавшееся прихрамыванием животного. Исследования проводили в пяти отдельных сериях: контрольные опыты (6 собак) и опыты через 12, 24, 48 и 72 часа после экспериментального тромбоза (по 3 собаки в каждой серии). Протромбиновое время определяли по Квику в модификации Кудряшова (40), тромбопластическую активность по Кудряшову. Фибриноген и фибрин осаждали методом, описанным Благоразумовой (41). Фл определяли при помощи одномерной восходящей хроматографии на бумаге, пропитанной кремневой кислотой по Маринетти и Штотцу (42) в модификации Смирнова и сотрудников (43) с некоторыми видоизменениями Карагезяна (44, 45). О количественных сдвигах отдельных Фл судили по степени изменения величины  $K$ . Перед взятием проб крови в каждой серии наших исследований под наркозом снимали операционные швы и шприцем брали необходимое количество крови из бедренной артерии и вены.

Результаты. Наряду со сближением величин  $ABP$  в протромбиновой и тромбопластической активности крови через 48 час. после искусственного тромбоза сдвиги в уровне Фл подвергаются чувствительным изменениям, особенно в тромбированной конечности. По всей вероятности, можно допустить, что развитие процесса внутрисосудистого тромбообразования помимо локальных нарушений вызывает также глубокие сдвиги нейрогуморального характера, которые сопровождаются вовле-

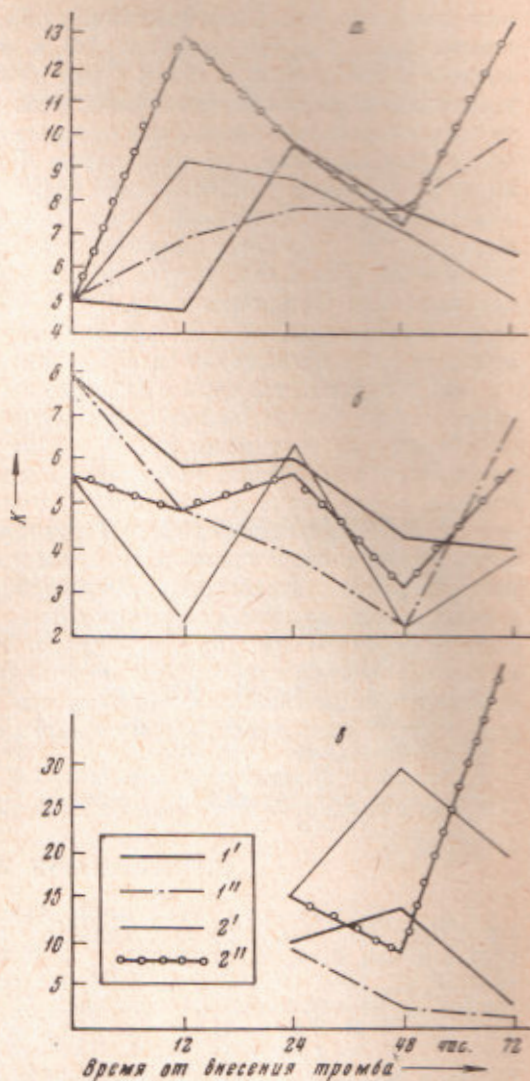


Рис. 1. Артериовенозные изменения  $K$  (отношение нейтральных фосфолипидов к кислотам) в крови собаки после искусственного тромбоза. а — плазма, б — фибриноген, в — фибрин. 1 — артерия, 2 — вена; 1', 2' — адровая конечность, 1'', 2'' — тромбированная конечность



чением соответствующих компонентов и систем, обеспечивающих эти изменения. Анализ полученных данных позволяет прийти к заключению, что наиболее разительные изменения изученных показателей свертывающей системы крови развиваются через 48 час. после наступившего тромбоза, ибо это время совпадает с одновременным проявлением картины активации свертываемости крови в обеих конечностях. Спустя 48 час. (ближе к 3 суткам после тромбоза) эти изменения обретают самостоятельный характер в плазме (рис. 1а), фибриногене (б) и фибрине (в) здоровой и тромбированной конечностей, в связи с чем приходится думать о проявлении каких-то специфических изменений, развивающихся непосредственно в очаге заболевания и в результате опосредованных реакций в здоровой конечности. Мы полагаем, что понижение  $K$  в фибриногене через 48 час. после наступления экспериментального тромбоза вызвано именно рефлекторным повышением в крови уровня кислых Фл. Эту реакцию мы склонны объяснить тем, что в процессе наслаивания кровяного тромба на первоначальный мышечный, в нем содержится достаточное количество тромбина, который, как показали Кудряшов и др. (7-9), обладает специфическими особенностями избирательного действия на мембраны сосудистой стенки. В результате этого происходит своеобразная мобилизация контрсистемы.

Мы полагаем, что одним из возможных механизмов прижизненного регулирования динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови может явиться способность фибриногена находиться в состоянии постоянного комплексования с различными веществами, в том числе и с липидами, принимающими участие в изменении его физико-химических свойств. В данном случае мы допускаем, что уменьшение величины изученных  $K$  является результатом значительно большего вовлечения кислых Фл, обладающих антикоагулянтными свойствами в реакцию комплексообразования с фибриногеном. Надо думать, что резкие смещения в свертывающей и противосвертывающей системах крови являются результатом глубоких функциональных расстройств, приводящих либо к временной стабилизации жидкого состояния крови, либо же к прижизненному внутрисосудистому тромбообразованию.

Институт биохимии  
Академии наук АрмССР  
Ереван

Поступило  
11 VI 1969

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> К. Г. Карагезян, Биол. журн. Армении АН АрмССР, 21, 2, 16 (1968).  
<sup>2</sup> E. Lilly, Res. Today, 15, № 2 (1959). <sup>3</sup> Г. В. Камалян, А. А. Акопян, Тр. Ереванск. мед. инст., 23, 27 (1959). <sup>4</sup> Г. В. Камалян, А. А. Акопян, Докл. АН АрмССР, 32, 2, 95 (1961). <sup>5</sup> Г. В. Камалян, А. А. Акопян, Матер. Всесоюз. конфер. по биохимии сельхоз. животных, М., 1961, стр. 48. <sup>6</sup> M. J. Silver, D. L. Turner, L. M. Tosantins, Am. J. Physiol., 190, 1, 8 (1957). <sup>7</sup> Б. А. Кудряшов, Г. В. Андреев, Т. М. Калишевская, Пробл. гематол. и перелив. крови, 4, 12 (1964). <sup>8</sup> Т. М. Калишевская, Регуляторные взаимоотношения свертывающей противосвертывающей систем крови. Докторская диссертация, М., 1968. <sup>9</sup> Т. Н. Ковалева, Экспериментальный анализ афферентного звена противосвертывающей системы крови. Кандидатская диссертация, М., 1968. <sup>10</sup> Б. Е. Предтеченский, Лабораторные методы исследования, 1950, стр. 113. <sup>11</sup> М. А. Благоразумова, Тр. Сталинградск. мед. инст., 11, 28, 1957. <sup>12</sup> G. V. Marinetti, E. Stotz, Biochim. et Biophys. Acta, 21, 168 (1956). <sup>13</sup> А. А. Смирнов, Е. В. Чирковская, К. Г. Манукян, Биохимия, 26, 1027 (1961). <sup>14</sup> К. Г. Карагезян, Биохимия, 33, 5, 937 (1968). <sup>15</sup> К. Г. Карагезян, Лаб. дело, 1, 23 (1969).