

УДК 612.015 + 612.115.

БИОХИМИЯ

К. Г. КАРАГЕЗЯН, С. С. ОВАКИМЯН, А. В. ТЕВОСЯНЦ

ЭФФЕКТЫ ЭТАНОЛАМИНФОСФАТИДОВ И СЕРИНФОСФАТИДОВ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ЗВЕНЬЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

(Представлено академиком А. В. Палладиным 29 I 1971)

В 1951 году Карагезяном был установлен факт условнорефлекторной регуляции системы свертывания крови (¹⁻⁴), отдельные звенья которой подвергались неодновременным сдвигам (^{5, 6}). Наиболее быстрое проявление условнорефлекторной реакции отмечалось со стороны времени свертывания крови, протромбинового времени и несколько позже — в отношении тромбопластической активности, количественных изменений тромбоцитов, ионов кальция и других ингредиентов. Было высказано предположение, что столь быстрое развитие условной связи в отношении времени свертывания крови, по-видимому, обусловлено вовлечением более тонких и реактивных биологических систем, возможно ферментативной природы. Эта мысль получила наиболее широкое распространение в связи с исследованиями последних лет (⁷⁻¹⁴), свидетельствующими о важной роли фосфолипидов (ФЛ), в частности этаноламинфосфатидов (ЭФЛ), в формировании некоторых ферментативных систем, активирующих или ингибирующих различные стадии процесса свертывания крови (¹⁵). На основании этих данных становится понятным, что в повышении или понижении свертываемости крови, оттекающей от головного мозга, при различных функциональных состояниях (¹⁶) и на отдельных этапах становления и угашения условнорефлекторной реакции организма немалая роль, по-видимому, принадлежит и ФЛ головного мозга. Нами показано, что последние под действием различных раздражителей могут частично выделяться в оттекающую от мозга кровь и оказывать возможное воздействие на ее свертываемость (^{17, 18}). Не исключено, что участие ФЛ в свертывании крови может осуществляться различными механизмами, в частности путем их включения в состав неизвестных ферментов, формирующихся в самой мозговой ткани и поступающих из нее в периферический кровоток. Эта точка зрения, хотя и носит сугубо предположительный характер, тем не менее является наиболее вероятной и перспективной в организации исследований в этом направлении.

На основании вышеизложенного было интересно предпринять специальное исследование по изучению роли различных доз ЭФЛ и серинфосфатидов (СФЛ) в проявлении про- и антикоагулянтной функции крови, в частности, крови, оттекающей от головного мозга.

Исследования проводили на 50 белых крысах самцах (180—200 г) и 5 собаках самцах (18—20 кг), содержащихся на постоянном пищевом рационе. С целью получения хронической экспериментальной модели по изучению артериовенозных изменений отдельных показателей свертывающей системы крови подопытных собак подвергали предварительному оперативному вмешательству (¹⁹): общую сонную артерию (А) выводили в кожный валик и одновременно перевязывали все ветви обеих наружных яремных вен, кроме их заднелицевых ответвлений, имеющих непосредственное сообщение с поперечными синусами головного мозга. Кровь для исследований брали из указанных вен как со стороны валика (В₁), так и с противоположной стороны (В₂). У белых крыс пробы крови брали шприцем из венозного угла на шее (в области ключицы) без нарушения

целостности наружных покровов после их предварительного фиксирования на станке для мелких животных. Протромбиновое время определяли по Квику в модификации Кудряшова ⁽²⁰⁾, тромбопластическую активность — по Кудряшову, время свертывания крови — по Ли-Уайту, фибриноген и фибринолитическую активность — по Бидвель ⁽²¹⁾. В исследованиях использовали чистые препараты указанных ФЛ, производимые фирмой «Sigma», США. Навески ЭФЛ и СФЛ растворяли в 0,2 мл хлороформа, добавляли 1 мл физиологического раствора, смесь тщательно встряхивали и подключали к вакууму с целью удаления хлороформа. В результате образовывалась стойкая эмульсия ФЛ, количество которой оказывалось достаточным для внутривенных инъекций. Для внутрицистернальных введений объем указанной эмульсии

Таблица 1

Действие внутривенно и внутрицистернально введенного этанолфосфатида на некоторые стороны системы свертывания крови

Количество, мг	Время свертывания крови, сек.	Протромбиновое время, сек.	Тромбопластическая активность, [сек.
Контроль с введением физиологического раствора	90	17,2	17,8
0,01	40	15,2	23,1
0,04	30	15,0	22,0
0,08	30	15,4	15,7
0,12	35	15,7	15,5
0,16	35	14,5	15,0
0,20	35	13,6	14,8
0,40	30	15,2	23,0
0,60	30	17,2	25,2
0,80	30	16,8	23,0
1,00	35	18,8	24,8
2,00	30	16,0	28,2
3,00	30	16,8	26,3
4,00	30	18,0	21,3

с помощью водоструйного насоса доводили до 0,2—0,3 мл и перед введением его pH стабилизировали в пределах 7,1—7,4.

Как явствует из табл. 1, в опытах, проведенных с внутривенными и внутрицистернальными инъекциями белым крысам минимальных доз ЭФЛ, 0,01 мг, имело место сокращение времени свертывания крови с 1 мин. 30 сек. до 40 сек., укорочение протромбинового времени и падение тромбопластической активности. Последующее увеличение дозы указанного липида (0,02 мг) привело к предельному сокращению времени свертывания крови до 30 сек., которое с небольшими отклонениями продолжало наблюдаться на всем протяжении этой серии исследований, независимо от увеличения количества вводимого вещества (до 4 мг). Параллельно этому отмечалось более отчетливое укорочение протромбинового времени и повышение тромбопластической активности. Однако, начиная с введения 0,4 мг ЭФЛ, наблюдалось несоответствие в характере проявляемой реакции со стороны времени свертывания крови, остававшегося сильно сокращенным, и изученных показателей свертывающей системы. Так, например, протромбиновое время начинало постепенно удлиниться, возвращаясь к исходной величине, а тромбопластическая активность резко падала и становилась меньше, чем это наблюдалось в контрольных опытах.

На основании проведенных исследований складывается впечатление, что сравнительно малые концентрации ЭФЛ (0,01—0,2 мг) оказывают более выраженный прокоагулянтный эффект, нежели высокие дозы (0,4—4 мг), которые в основном приводили к развитию противоположных сдвигов. Эти данные согласуются с результатами исследований Коппеля, Мюллера и Новака ⁽¹⁹⁾, наблюдавших тормозящее действие фосфоэтанол-амина и фосфосерина на процесс свертывания свежей цельной крови.

В развитие этих исследований было интересно проследить за эффектами внутрикаротидно и внутрицистернально введенных 10 мг СФЛ со-

бакам в отношении времени свертываемости и указанных выше показателей крови, оттекающей от каждого полушария в отдельности.

Результаты проведенных исследований, отраженные в табл. 2, со всей выразительностью свидетельствуют о заметном антикоагулянтном эффекте СФЛ, выражавшемся, с одной стороны, в удлинении времени свертывания крови и протромбинового времени, а также понижении тромбопластической активности, с другой стороны — в значительном уменьшении уровня фибриногена в крови и повышении ее фибринолитической активности. Тем не менее нам пока трудно конкретизировать истинный механизм действия СФЛ в развитии торможения активности отмеченных звеньев свертывающей системы крови, этот факт нуждается в дальнейшем исследовании.

Таблица 2

Эффект внутрикаротидно и внутрицестернально введенного серинфосфатида на изученные стороны системы свертывания крови, питающей головной мозг А и оттекающей через обе наружные яремные вены (В₁ и В₂)

Условия опыта	Время свертывания крови, сек.	Протромбиновое время, сек.	Тромбопластическая активность, сек.	Количество фибриногена, мг-%	Фибринолитическая активность, %
Контроль					
А	180	17,5	18,0	200,0	15,0
В ₁	180	18,2	18,5	192,0	16,5
В ₂	240	17,2	19,0	185,0	19,9
Введение 10 мг серинфосфатида					
А	210	20,0	22,0	150,0	29,9
В ₁	270	20,5	22,0	160,0	33,0
В ₂	330	21,0	22,5	140,0	42,0

Итак, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что ЭФЛ оказывают свое активирующее действие на систему свертывания крови только в минимальных концентрациях, независимо от путей их введения в организм (внутривенный, внутрицестернальный). СФЛ при внутрикаротидных и внутрицестернальных введениях оказывают противоположное действие. Оно характеризуется различной степенью удлинения времени свертывания крови, питающей головной мозг и оттекающей от него, в результате чего возникает четко выраженная отрицательная артериовенозная разница. Несмотря на чувствительное удлинение протромбинового времени, падение тромбопластической активности и уменьшение содержания фибриногена во всех исследованных пробах крови, степень этих изменений во всех случаях оказывается одинаковой и поэтому не позволяет обнаружить сколько-нибудь заметных артериовенозных сдвигов в величине указанных показателей. На этом фоне исключение составляет фибринолитическая активность, особенно возрастающая в крови, оттекающей от головного мозга со стороны, противоположной валику (В₂). Примечательно, что свертываемость этой крови оказывается наиболее замедленной, составляя в среднем 5 мин. 30 сек. Полученные данные проливают свет на дальнейшее изучение роли ФЛ и продуктов их метаболизма в про- и антикоагулянтной функции целостного организма.

Институт биохимии
Академии наук АрмССР
Ереван

Поступило
25 I 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Г. Х. Бунятыян, Изв. АН АрмССР, 5, 4, 17 (1952). ² К. Г. Карагезян, Тез. докл. научн. сессии по вопр. высш. нервн. деят., посвящ. 17-летию со дня смерти И. П. Павлова, Ереван, 1953. ³ К. Г. Карагезян, Кандидатская диссертация,

Ереван, 1953. ⁴ Г. Х. Бунятыан, К. Г. Карагезян, ДАН, 99, № 5, 831 (1954).
⁵ К. Г. Карагезян, Тез. докл. VI науч. сессии аспирантов и клинич. ординаторов
 Ереванского мед. инст., Ереван, 1954, стр. 3. ⁶ К. Г. Карагезян, Докл. АН
 АрмССР, 20, 1, 27 (1955). ⁷ J. R. O'Brien, Lancet, 2, 232 (1956). ⁸ J. R. O'Brien,
 J. Clin. Pathol., 9, 47 (1956). ⁹ J. R. O'Brien, J. Clin. Pathol., 12, 1, 45 (1959).
¹⁰ D. S. Robinson, J. G. F. Poole, Quart. J. Exp. Physiol., 41, 1, 36 (1956). ¹¹ M. J.
 Silver, D. L. Turner, L. M. Tocantins, Am. J. Physiol., 190, 8 (1957). ¹² K. H.
 Slotta, E. Deutsch, Thromb. Diath. Haemorrhag., 4, 283 (1960). ¹³ J. D. Billi-
 moria, V. J. Irani, N. F. MacLagan, J. Atheroscler. Res., 5, 1 (1965). ¹⁴ J. D.
 Billimoria, V. J. Irani, N. F. MacLagan, Biochem. J., 78, 185 (1961). ¹⁵ J. I.
 Koppel, D. A. Mueller et al., Am. J. Physiol., 196, № 5, 1020 (1959). ¹⁶ К. Г.
 Карагезян, С. С. Саакян, Вопр. биохимии мозга, Ереван, 1, 163 (1964).
¹⁷ К. Г. Карагезян, ДАН, 170, № 4, 985 (1966). ¹⁸ К. Г. Карагезян, Доктор-
 ская диссертация, Ереван, 1968. ¹⁹ Н. А. Кедров, А. И. Науменко, З. Я. Де-
 тярева, Бюлл. эксп. биол. и мед., 9, 10 (1954). ²⁰ В. Е. Предтеченский,
 В. М. Боровская, Л. Т. Марголина, Лабораторные методы исследования, М.,
 1950. ²¹ Г. В. Андреевко, Проблемы гематологии и переливания крови 9, 31
 (1962).