

УДК 616.-005.2+605.916"16]:547.964.4

*И.Н.Звягольская, Украинская медицинская стоматологическая академия (Полтава)*

## **О ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ЖИВОТНЫХ ПЕПТИДНЫМ ЭКСТРАКТОМ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

В опытах на морских свинках выявлено корректирующее действие пептидного экстракта печени на процессы свертывания крови, фибринолиза и тромбоцитоактивные свойства печени в условиях хронической фтористой интоксикации.

*І.М.Звягольська*

**О МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТВАРИН ПЕПТИДНИМ ЕКСТРАКТОМ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ФТОРИСТОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**

У дослідях на морських свинках виявлено корегуючий вплив пептидного екстракту печінки на процес згортання крові, фібринолізу та тромбоцитоактивні властивості печінки в умовах хронічної фтористої інтоксикації.

Актуальной проблемой современности является проблема сохранения и повышения адаптационного потенциала населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах и (или) занятого в промышленной сфере, где контакт с вредными для организма соединениями обусловлен производственной необходимостью. Решение этой проблемы может быть достигнуто путем разработки и подбора правильной тактики адаптации или же, например, путем создания препаратов-биорегуляторов [1-3].

Одной из важнейших систем, обеспечивающих жизнедеятельность организма, его целостность, формирование и осуществление приспособительных процессов в постоянно меняющихся условиях внешней среды является система гемостаза. Вполне понятно, что в условиях воздействия на организм неблагоприятных факторов «срыв» даже одного из звеньев этой системы создает предпосылки для развития процесса дезадаптации, который может усугубляться нарушениями в других системных струк-

турах, влияющих на гомеостаз организма.

Исследования последних лет показали, что пептиды, выделенные из клеток, тканей и органов различного происхождения, оказывают значительный биорегулирующий эффект на составные звенья системы гомеостаза [4-8]. В ряде работ показан биорегулирующий эффект пептидов, выделенных из тканей печени, на функциональное состояние одноименного органа при интоксикации лабораторных животных гепатотропными химическими соединениями, в том числе и фторидами [11-13].

Принимая во внимание вышесказанное мы провели исследование по изучению влияния органного пептида, выделенного из тканей печени, на гемостатические показатели лабораторных животных в условиях хронической фтористой интоксикации. Пептидный экстракт печени (ПЭП) получен оригинальным методом, разработанным в ЦНИЛ Украинской медицинской стоматологической академии (УМСА) (а.с. от 29.06.93 N 93080807).

• Звягольская Ирина Николаевна в 1973 г. окончила Полтавский медицинский стоматологический институт, ст. научн. сотр. ЦНИЛ Украинской медицинской стоматологической академии (1995).  
Канд. биол. наук (1986), доцент (1992).

Выбор указанного пептидно-го вещества как возможного биорегулятора функционального состояния системы гемостаза основан на сочетанности органоспецифического действия органических пептидов с их полифункциональностью и широким спектром биологической активности [5,7-10].

**Методика**

Исследования проведены на 30 половозрелых морских свинках-самцах массой 350-400 г, которых распределили на три группы: первая—интактные, вторая—контрольные, третья—опытные животные. Воспроизведение хронической фтористой интоксикации осуществляли по общепринятой методике [14]; животным второй и третьей группы в течение 100 дней вводили раствор фторида натрия из расчета 10-12 мл на 1 кг массы тела. Морским свинкам опытной группы ежедневно в течение 10 дней вводили ПЭП в дозе 0.1 мг/кг, а контрольной группы—эквивалентный объем физиологического раствора.

Функциональное состояние системы гемостаза у экспериментальных животных оценивали по следующим показателям: время рекальцификации, тромбиновое и протромбиновое время, содержание фибриногена и фибриногена В, наличие продуктов паракоагуляции (этаноловый тест), деградации фибриногена и фибрина (ПДФ), время фибринолиза эуглобулинов; их определение производили по общепринятым лабораторным методам [15]. Изучали также тромбоцитоактивные свойства тканей печени [16]. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов применяли физиологический раствор АДФ в концентрации 0.5 мкМ.

Лабораторные животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе питания в соответствии с «Санитарными правилами по устрой-

ству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а при работе с ними соблюдались «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Материал для исследований забирали от животных в условиях гексеналового наркоза.

**Результаты и их обсуждение**

Выявлено, что у экспериментальных животных в усло-

виях хронической фтористой интоксикации произошли существенные изменения в процессах свертывания крови и фибринолиза—неотъемлемых составных системы гемостаза (табл.1). По сравнению с интактными, у животных контрольной группы сократилось время рекальцификации (на 26.15%), тромбиновое (на 29.91%) и протромбиновое (на 8.86%) время, увеличилось содержание фибриногена (на 63.41%) и фибри-

Таблица 1

Показатели системы гемостаза морских свинок при хронической фтористой интоксикации и их коррекция пептидным экстрактом печени

Исследуемые показатели	Ед. изм.	Статистические показатели	Интактные животные	Фтористая интоксикация	
				Контроль	Опыт (пептид)
Время рекальцификации плазмы	с	M	68.92	50.90	68.90
		±m	0.76	0.61	0.61
		p		<0.001	<0.5
Тромбиновое время	с	M	30.22	21.18	30.56
		±m	0.68	0.51	0.43
		p		<0.001	<0.5
Протромбиновое время	с	M	15.34	14.02	21.80
		±m	0.28	0.27	0.30
		p		<0.02	<0.01
Фибриноген	г/л	M	2.76	4.51	2.52
		±m	0.14	0.10	0.06
		p		<0.01	<0.01
Фибриноген В	усл. ед.	M	2.30	3.80	2.10
		±m	0.21	0.22	0.18
		p		<0.01	<0.5
Этаноловый тест	усл. ед.	M	0	2.10	0
		±m		0.17	
		p		<0.001	<0.5
Фибринолиз эуглобулина	мин	M	140.20	590.10	90.40
		±m	4.24	8.32	3.91
		p		<0.001	<0.01
ПДФ	мг/л	M	1.81	8.08	3.16
		±m	0.18	0.68	0.04
		p		<0.01	<0.01
		p <sub>1</sub>			<0.01

Примечание. В табл.1 и 2 число животных в каждой группе—10; p—статистическая обработка произведена между интактными животными и животными, которые подвергались фтористой интоксикации; p<sub>1</sub>—статистическая обработка произведена между животными контрольной и опытной групп.

Таблица 2

Тромбоцитоактивные свойства тканей печени у морских свинок при хронической фтористой интоксикации и их коррекция пептидным экстрактом печени

Изучаемые показатели	Ед. изм.	Статистические показатели	Интактные животные	Фтористая интоксикация	
				Контроль	Опыт (пептид)
Скорость агрегации тромбоцитов	угол, град.	M	53.71	63.52	54.79
		±m	1.79	0.51	0.64
		p		<0.01	<0.5
Время агрегации тромбоцитов	мин	p <sub>1</sub>			<0.01
		M	16.72	10.81	15.92
		±m	0.81	0.48	0.69
Суммирующий индекс агрегации тромбоцитов	%	p		<0.01	<0.5
		p <sub>1</sub>			<0.01
		M	77.08	84.10	75.22
		±m	2.55	1.81	2.07
		p		<0.05	<0.5
		p <sub>1</sub>			<0.01

ногена В (на 65.22%), уровень содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина увеличился в 4.6 раза, время лизиса эуглобулинов возросло в 4.2 раза, в кровотоке появились продукты паракоагуляции (положительный этаноловый тест), т.е. длительное избыточное поступление фтора в организм морских свинок обусловило развитие гиперкоагуляции и гипофибринолиза, что согласуется с литературными данными [14,17-18].

Как известно, развертывание адаптационных механизмов при возрастающем действии химических веществ предполагает участие первичных и вторичных по значимости морфофункциональных структур. К числу последних относится реактивность микроциркуляторного звена системы гемостаза, особенно в тех органах, которые «задействованы» в детоксикационных процессах. В связи с этим мы изучили тромбоцитоактивные свойства тканей печени. Установлено, что в условиях хронической фтористой интоксикации у морских свинок возросла проагрегационная активность тканей этого органа, о чем свидетельствует увеличение, по сравнению с интактными животными, скорости агрегации (на 18.25%), сокращение времени агрегации (на 35.33%), увеличение суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) на 9.22% (табл.2).

Введение ПЭП опытной группе морских свинок оказало коррегирующее действие на изучаемые показатели системы гемостаза (табл.1). Так, по сравнению с контролем, время рекальцификации увеличилось на 35.36%, тромбиновое и протромбиновое время—на 44.29% и 55.49%, содержание фибриногена и фибриногена В уменьшилось на 44.12% и 44.74%, уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина снизился на 60.89%, время лизиса эуглобулинов сократилось на 84.66%, в кровотоке исчезли

продукты паракоагуляции (отрицательный этаноловый тест). Полученные результаты свидетельствуют о ликвидации у экспериментальных животных признаков гиперкоагуляции и гипофибринолиза и восстановлении функционального состояния изучаемых звеньев системы гемостаза до уровня интактных животных.

После введения ПЭП наблюдалось (по сравнению с контролем) снижение проагрегационной активности тканей печени: скорость агрегации тромбоцитов снизилась на 13.80%, время агрегации увеличилось на 47.22%, СИАТ уменьшился на 10.56%, что даже несколько меньше, чем у интактных животных (табл.2), т.е. применение ПЭП повлекло нормализацию тромбоцитоактивных свойств печени исследуемых животных.

Таким образом, в условиях хронической фтористой интоксикации ПЭП оказал биорегулирующее действие на процессы свертывания крови, фибринолиз и тромбоцитоактивные свойства печени, что, несомненно, повысило адаптационные возможности животных в экстремальной для них ситуации.

Это реально подтверждает наличие выраженной корреляционной зависимости процессов гемостаза от таких регуляторных систем, как перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита [19-20], которые, согласно современным представлениям, участвуют в возникновении и формировании структурного «следа» адаптации [2]. В частности, работами И.П. Кайдашева, А.В. Катрушова и других сотрудников ЦНИЛ УМСА (1989-95 гг.) показано модулирующее действие органических пептидов на процессы перекисидации и состояние антиоксидантной системы защиты в различных экспериментальных моделях.

Следовательно, ПЭП, оказывая коррегирующее действие на функциональное состояние системы гемостаза, повышает биологическую надежность организма животных в условиях хронической фтористой интоксикации.

#### Литература

1. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации.- Новосибирск: Наука - 1980, 192 с.
2. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика.- М.: Наука - 1981, 278 с.

3. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов. // Вопр. мед. химии - 1984, N 3, с.2-7.
4. Яковлев Г.М., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Современные представления о цитомединах и проблемы биорегуляторной терапии. // Военно-мед. журн. - 1987, N 6, с.37-40.
5. Ашмарин И.П., Обухова М.Д. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность. // Биохимия - 1986, N 4, с.531-545.
6. Иванов В.И., Цыбиков Н.Н., Колбина Н.А., Юрьев А.М. Влияние щелочных полипептидов-цитомединов из ткани почки на иммунитет, гемостаз и на течение нефрита Мазуги. // Бюлл.экспер. биол. - 1989, N 1, с.19-21.
7. Кайдашев И.П., Кайдашева И.С. Тканевые полипептиды. Некоторые эффекты и возможные механизмы действия. // VII Всес.конф. молодых ученых: Доклады - Полтава - 1991, с.24-26.
8. Мищенко В.П., Кайдашев И.П., Силенко Ю.И., Хавинсон В.Х. Влияние почечных полипептидов-цитомединов на гемокоагуляцию и перекисное окисления липидов при экспериментальном нефрите Хеймана. // Патофизиология - 1991, N 6, с.35-36.
9. Кайдашев И.П., Катрушов А.В., Цебржинский О.И., Мищенко В.П. К механизму действия тканевых полипептидов. // Физиология и патология гемостаза: Сб.тез. Всес. конф. - Полтава - 1991, с.32-34.
10. Кайдашев И.П. Механізми утворення та дії поліпептидних біорегуляторів-цитомедінів. // Фізіол. журн. - 1994, N 1, с.51-63.
11. Степанов М.А. Гепалин как местный регулятор гемостаза на уровне печени. // Физиология и патология гемостаза: Сб.тез. Всес. конф. - Полтава - 1991, с.39.
12. Пархоменко В.К., Кайдашев И.П., Павленко А.П. Состояние тканевого звена системы гемостаза при активации ПОЛ и его коррекция антиоксидантами и пептидами. // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза: Сб.тезисов - Полтава - 1992, с.56-57.
13. Звягольская И.Н. Токсическое поражение печени и возможность коррекции вызванных нарушений полипептидными препаратами. // Вестн.пробл.соврем. медицины - Харьков - 1995, N 6, с.73-75.
14. Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. - Новосибирск: Наука - 1981, 334 с.
15. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. - Томск - 1980, 304 с.
16. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Савенков М.П. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. // Лаб.дело. - 1976, N 8, с.463-468.
17. Новосельцева Т.В. Влияние фтора на свертывание крови и перекисное окисление липидов: Автореф. дис...канд.мед.наук - Киев - 1982, 21 с.
18. Окунев В.Н., Смоляр В.И., Лаврушенко Л.Ф. Патогенез, профилактика и лечение фтористой интоксикации. - К.: Здоров'я - 1987, 147 с.
19. Мищенко В.П., Лобань-Черета Г.А. Корреляция антиоксидантной и свертывающей системы крови в физиологических условиях. // Физиол.журн. - 1989, N 1, с.9-13.
20. Соколенко В.Н. Взаимосвязь свободнорадикального окисления гемокоагулирующих свойств крови и ткани слюнной железы в эксперименте. // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза: Сб.тезисов - Полтава - 1992, с.74-75.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ РЕГЕНЕРАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *(Окончание со с.32)*

23. Фенчин К.М., Западнюк В.И. // Фармакол. и токсикол. - 1974, N 5, с. 597-600.
24. Фиалкова М.А., Смирнова Т.Ю., Иванова Г.И. и др. // Бюл.экспер.биол. - 1989, N 9, с.350-351.
25. Мирошников В.М., Резников И.И., Кочанов А.В. // Бюл.экспер.биол. - 1987, N 1, с.95-97.
26. Спевак С.Е., Дмитриева О.Ф., Виноградов В.П. // Бюл.экспер.биол. - 1987, N 12, с.730-733.
27. Ефимов Е.А., Букина Т.В. // Бюл.экспер.биол. - 1987, N 12, с.750-752.
28. Николаев А.В. Коллагенопластика в условиях неспецифической хирургической инфекции: Автореф. дисс... докт.мед.наук. - М. - 1979, 38 с.
29. Мамедов Л.А., Николаев А.В., Захаров В.В. и др. // Бюл.экспер.биол. - 1987, N 12, с.741-743.
30. Ефимов Е.А. О вариабельности полноты регенерации кожи. // В кн.: Клеточные основы регенерации у млекопитающих. - М.: Наука - 1984, с.78-86.
31. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. - М.: Медицина - 1981, 312 с.
32. Епифанова О.И., Терских В.В., Захаров А.Ф. Радиоавтография. - М.: Высшая школа - 1977, 246 с.
33. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия - М.: Медицина - 1990, 384 с.
34. Мамедов Л.А., Николаев А.В., Захаров В.В. и др. // Бюл.экспер.биол. - 1987, N 9, с.306-309.
35. Шубич М.П. // Цитология - 1966, N 3, с.420-422.
36. Karpov L.S. // Blood - 1955, vol.10, p. 1023-1025.
37. Branchemir L., Fridovich I. // Analyt.Biochem. - 1071, vol.44, p.276-287.
38. Higgins G.M., Andersen R.M. // Arch.Pathol. - 1931, v.12, N 1, p.186-189.
41. Meyer D., Yancey V., Revel Y.P. // J. cell Biol. - 1981, vol.91, p.505-523.
39. Сидоров В.Ф. Постнатальный рост и восстановление внутренних органов у позвоночных. - М.: Наука - 1969, 182 с.
40. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка. - М.: Наука - 1981, 259 с.
42. Саркисов Д.С., Пальцин А.А., Попова И.В. и др. // Арх.патол. - 1975, N 1, с.80-86.
43. Кропачова К., Мишурова Е. // Бюл.экспер.биол. - 1989, N 6, с.756-758.
44. Барштейн Ю.А., Персидский Ю.В., Грушман М.И. // Бюл.экспер.биол. - 1989, N 9, с.365-369.
45. Логинов А.С., Макарьева Е.Д., Скобелева Т.В., Туманян М.А. // Бюл.экспер. биол. - 1990, N 1, с.85-86.
46. Урываева И.В., Фактор В.М. // Бюл.экспер.биол. - 1988, N 1, с.77-80.
47. Ли С.Е. Элеутерококк—регулятор восстановительных процессов в печени и почках. // В кн.: Новые данные по элеутерококку - М.: 1984, с.35-38.
48. Щербаков В.И., Котлягина Т.Г., Мянский Д.Н. // Бюл.экспер.биол. - 1985, N 3, с.288-290.
49. Турищев С.Н., Большакова Г.Б., Саканделидзе О.Г. // Известия АН СССР. Сер.биол. - 1991, N 2, с.306-310.