

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ ЦЕОЛИТОВ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ КРОВИ

Никулина Е.Г.¹, Зиновьева А.В.¹

¹ БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», доцент, Ханты-Мансийск, Россия (628011, Ханты-мансийск, ул. Мира, 40), e-mail: nik-nik1104@yandex.ru

Проведена интегральная оценка влияния цеолитов на состояние сосудистого компонента гемостаза. Моделирование необратимой окклюзии крупного магистрального сосуда (яремной вены) вызвало у животных контрольной группы ускорение постоянно протекающего внутрисосудистого свертывания крови. Одновременно произошло удлинение тромбинового времени на фоне прироста содержания антитромбина-III, что следует расценивать как компенсаторную реакцию на появление в кровотоке высоких концентраций тромбина. У животных, получавших цеолиты, все обозначенные сдвиги были выражены в меньшей степени или отсутствовали. Данные результаты свидетельствуют о том, что введение цеолитов не усиливает, а, наоборот, снижает антикоагулянтный потенциал сосудистой стенки и способность выделять ингибиторы активации тромбоцитов в ответ на стресс-воздействие

Ключевые слова: цеолиты, гемостаз, необратимая окклюзия.

THE IMPACT OF NATURAL ZEOLITE ON BLOOD CLOTTING

Nikulina E.G.¹, Zinoveva A.V.¹

¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, docent, Khanty-Mansiysk, Russia (628011, Khanty-Mansiysk, street Mira, 40), e-mail: nik-nik1104@yandex.ru

Integrated impact assessment carried out on the state of zeolites vascular component of hemostasis. Modeling of irreversible large main vessel occlusion (jugular vein) resulted in control animals acceleration constantly flowing intravascular coagulation. Simultaneously, there was lengthening of thrombin time on the background growth antithrombin -III, which should be regarded as a compensatory response to the emergence of high concentrations of circulating thrombin. The animals treated zeolites all have certain changes are less pronounced or absent. These results indicate that the introduction of the zeolite does not increase but rather decreases the anticoagulant potential of the vascular wall and the ability to distinguish inhibitors of platelet activation in response to stress impact.

Keywords: zeolites, hemostasis, permanent occlusion.

Доказано, что независимо от причины, обуславливающей ускорение постоянно протекающего внутрисосудистого свертывания, основным его разрешающим фактором служит избыточное образование тромбина – сериновой протеазы, вызывающей коагуляционные превращения фибриногена, активацию клеток крови и плазменных ферментных систем. Усилия гемостазиологов до настоящего времени в большей степени были направлены на борьбу с последствиями усиленного тромбиногенеза – в клинической практике широко используются различные формы гепарина, обладающие прямым антикоагулянтным эффектом, и ингибиторы синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания [1]. Лечебное применение известных антикоагулянтов в целях профилактики ограничено необходимостью их парэнтерального введения (гепарин), их кумулятивными свойствами (антивитамины К), необходимостью постоянного контроля за гемокоагуляцией, и, наконец, возможностью развития тромбоцитопении и гиперагрегабельности тромбоцитов. В многочисленных исследованиях, проведенных за последние десятилетия, была показана

возможность снижения угрозы тромбообразования с помощью неспецифических воздействий, в частности, синтетическими и природными антиоксидантами. Профилактическое использование антиоксидантов ограничивает чрезмерное ускорение непрерывно протекающего свертывания крови до степени, которая может рассматриваться в условиях эксперимента и клиники как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. К субстанциям, антиоксидантные свойства которых доказаны, относятся и цеолиты – природные модуляторы селективных энтеро-доноро-сорбентных взаимодействий между их собственной минеральной структурой и сложным биохимическим конвейером желудочно-кишечного тракта. Антиоксидантная активность цеолитов обусловлена способностью улавливать свободные радикалы [8].

Экспериментальные и клинические наблюдения показали, что цеолиты, наряду с антиоксидантными свойствами, обладают ещё и широким спектром эффектов иного рода - иммуномодулирующим, регенераторным, антитоксическим, десенсибилизирующим, гепатопротекторным [3,7]. Вместе с тем крайне ограничены сведения о направленном воздействии цеолитов на процессы свертывания крови. Известно, что эффект цеолитов на биологические системы организма наиболее выражено проявляется в условиях реакций напряжения. Точками приложения цеолитов являются клетки крови и компоненты плазмокоагуляции.

В связи с этим целью данной работы стала интегральная оценка влияния цеолитов на свертывающую способность крови, точнее состояние сосудистого компонента гемостаза.

Материалы и методы: В эксперименте были использованы нелинейные белые крысы 3,5-месячного возраста, массой тела 180-220 г. Выбор животных был обусловлен:

1. Для крыс разработан и многократно апробирован оптимальный рацион питания, сбалансированный по важнейшим пищевым компонентам [4]
2. У крыс удобно отбирать пробы крови из яремной вены в количестве (до 4 мл на 100 г/ массы тела), достаточном для определения всех исследуемых показателей, не нарушая при этом гемостазиологических требований [2].
3. Изучение состояния гемостаза под влиянием разнообразных воздействий проводится в подавляющем большинстве случаев на этих животных.

Число крыс в группах сравнения составляло 12. Учитывая сезонные сдвиги гемостаза и его зависимость от метеофакторов, в каждую серию экспериментов включали контрольную группу [5]. Болезненные манипуляции производили, подвергая животных наркозу этоксиэтаном. Пробы крови брали в шприц из обнаженной овальным разрезом яремной вены, в симметричную вену осуществляли инъекции. Рану закрывали кожным швом (кетгут).

Изучаемыми субстанциями явились природные цеолиты – минералы вулканическо-пеплового происхождения Мысовского месторождения поймы реки Большая Люля Березовского района Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, относящиеся к каркасным алюмосиликатам, обладающие особо упорядоченным кристаллическим каркасом, полости которого заняты молекулами воды и, способными к перемещению, ионами.

Все экспериментальные процедуры выполнялись в полном соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Экспериментальные модели: Обратимую окклюзионную ишемию воспроизводили, вызывая дозированное сдавление яремной вены [6]. Забор крови производили из симметричной вены через 4 минуты.

Необратимая окклюзионная ишемия моделировалась путем перевязки одной из яремных вен с забором крови из симметричной вены через 4 минуты.

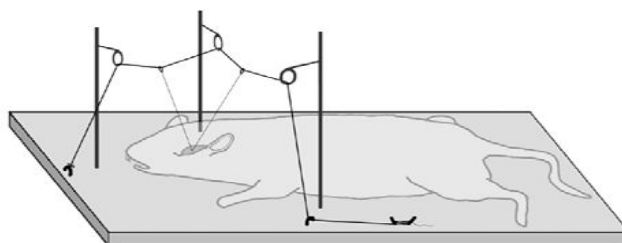


Рис. 1 Устройство для фиксации средней мозговой артерии крысы [6]

Выбор дозы изучаемых субстанций

Животные содержались на смешанном сбалансированном рационе с оптимальным соотношением белков, липидов и углеводов, в состав суточных порций, которого вводили природные цеолиты в виде порошка в дозе 0,25 г/кг массы тела. Пероральное введение крысам цеолитов осуществляли в течение 10 суток – срок, достаточный для воссоздания должного эффекта без ущерба противосвертывающему потенциалу [3]. Дозы изучаемой субстанции для животных были адекватны рекомендуемым дозам для человека, не вызывающим токсических эффектов и неоднократно были апробированы ранее [7].

Лабораторные методы исследования

Состояние параметров коагуляционного гемостаза (протромбиновый индекс, тромбиновое время, активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время, содержание фибриногена) оценивали на коагулографе «Согтау» (Польша), определение активности антитромбина-III и растворимых комплексов мономерного фибрина проводили согласно инструкции к наборам фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул). Определение показателей красной крови, проводили на гематологическом анализаторе «МахМ» фирмы «Coulter», США.

Результаты и обсуждение

Известно, что неповрежденные сосуды обладают тромборезистентностью – свойством, складывающимся из совокупности противосвертывающей, антиагрегационной, фибринолитической активностей и способности регулировать поступление в интравазальное пространство тромбoplastических субстанций [6]. Не менее важно и то, как данное свойство изменяется в условиях реакций напряжения.

В связи с этим, мы изучили влияние цеолитов на коагулотропные свойства сосудистой стенки.

В первом опыте моделировалась ишемия путем необратимой окклюзии крупного магистрального сосуда. Для этого наркотизированным животным перевязывали одну из яремных вен и, ровно через 4 минуты, производили забор крови из симметричной вены. Как и ранее, часть животных получала за 10 дней до воздействия в составе рациона природные цеолиты. Ишемия вызвала у животных контрольной группы активацию гемостаза. На 27,7% укоротился протромбиновый индекс, и возросло содержание РФМК (в 3,3 раза). Существенно удлинилось тромбиновое время (на 164,5%), что сопровождалось увеличением содержания в плазме крови АТ-III. Таким образом, ишемия вызвала развитие ДВС-синдрома I стадии (еще отсутствует потребление ФГ и АТ-III, а удлинение ТВ можно связать, в том числе, с приростом продуктов паракоагуляции).

У животных, получавших цеолиты, все перечисленные выше сдвиги были менее выражены. Так, степень укорочения тромбoplastинового времени составила лишь 9,9%, удлинения ТВ - 43,2%, а содержание РКМФ возросло в 1,5 раза.

Со стороны тромбоцитарного гемостаза наблюдались следующие изменения: у контрольных животных после воздействия на 23,6% выросло общее содержание клеток за счет прироста на 78,5% (в абсолютных значениях) активированных форм. Их относительное количество увеличилось на 20,2%. У крыс опытной группы содержание тромбоцитов выросло на 4%, абсолютное количество активированных форм - на 32,5% (что более чем в 2 раза ниже, чем в контроле), а относительное - лишь на 11,4%.

Таким образом, введение цеолитов ограничивает развитие эндогенной тромбинемии, вызываемой необратимой окклюзией крупного сосуда, провоцирующей ишемию тканей. Связан ли этот эффект с их прямым влиянием на свойства сосудов, то есть, на способность противостоять стресс-воздействиям, мы оценили во втором эксперименте.

Для его воспроизведения моделировалась обратимая окклюзия магистрального сосуда [6]. После воздействия из кубитальной вены отбирали кровь и оценивали параметры гемостаза. При этом часть животных в течение 10 дней до проведения опыта получала цеолиты.

Как оказалось, механическое воздействие привело в контрольной группе к удлинению на 17% тромбинового времени, на 49% - АЧТВ, и уменьшению ПТИ на 18%. Это сопровождалось приростом уровня фибриногена (на 37%) и АТ-III (на 45%). Одновременно почти в 2 раза увеличилось количество тромбоцитов без существенного изменения соотношения активированных и неактивированных форм.

Тенденции в опытной группе оказались схожими, но, вместе с тем, степень гипокоагулемии была менее выражена (удлинение АЧТВ на 19%, уменьшение ПТИ - на 8%). Очевидно, это связано с меньшим приростом содержания АТ-III (на 25%). Количество тромбоцитов достоверно не изменилось, но наблюдался сдвиг в сторону относительного увеличения активированных форм.

Заключение

Данные результаты свидетельствуют о том, что введение цеолитов не усиливает, а, наоборот, снижает антикоагулянтный потенциал сосудистой стенки и способность выделять ингибиторы активации тромбоцитов в ответ на стресс-воздействие. Учитывая сведения о том, что реакция напряжения воспринимается как сигнал возможного повреждения, можно предположить, что, ограничивая величину индукции стресса, цеолиты уменьшают необходимость существенной интенсификации антистрессорных механизмов. Представляется важным, и то, что эти механизмы включаются лишь при более выраженном возмущающем воздействии (опыт с ишемией).

Список литературы

1. Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – Т. 50. – № 4. – С.
2. Белозерцева И.В. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова / Белозерцева И.В. [и др.]. - СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова: СПб., 2003. - 57 с.
3. Гагаро М.А. Коррекция природными цеолитами гомеостатических сдвигов при активации свертывания крови: дисс. ... канд. биол. наук / Гагаро М.А. – Тюмень, 2007. – С. 138
4. Курцинь О.Я. Инструкция по приготовлению основной диеты для крыс / О.Я. Курцинь. - М. Институт питания АМН СССР. – 1952. 5 с.
5. Папаян, Л.П. Современное представление о механизме регуляции свертывания крови / Л.П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 2(14). – С. 7-11.
6. Полякова Е.А. Метод моделирования обратимой окклюзии средней мозговой артерии / Е.А. Полякова, Н.В. Дранишников, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и

микроциркуляция. – 2004. Т. 3.

7. Соловьев В.Г., Никулина Е.Г., Зиновьева А.В. Изменения коагуляционного потенциала при эндогенной тромбинемии и их коррекция // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: материалы Российской конференции, посвященной 80-летию со дня рождения Р.И. Лифшица. – Челябинск: ЧелГМА, 2009. – С. 138-140.

8. Conception-Rosabal B. Development and featuring of the zeolitic active principle FZ: A glucose adsorbent / B. Conception-Rosabal, G. Rodriguez-Fuentes, R. Simon-Carballo // Zeolites. – 1997. – 19. – P. 47-50.

Рецензенты:

Будук – оол Л.К., д.б.н., профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВПО «Тувинский государственный университет», г. Тува;

Лихачев С.Ф., д.б.н., профессор, декан факультета экологии ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск.