

Б.М.Боднар, О.Л.Кухарчук, В.Л.Брозжик, О.В.Кузнецова, П.В.Кіфяк

ВПЛИВ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ НА СИСТЕМУ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ САЛЬМОНЕЛЬОЗНИМ ЕНДОТОКСИКОЗОМ

Кафедра анестезіології, реаніматології та дитячої хірургії (зав. - проф. В.М.Кошовчук),
кафедра нормальної фізіології (зав. - д.м.н. О.Л.Кухарчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Вивчено вплив ентеросорбції на зміни коагуляційного і тромбоцитарно-судинного гемостазу, плазмового і тканинного фібринолізу та протизгортаючого потенціалу у ювенільних щурів з сальмонельозним ендотоксикозом. Показано, що при експериментальному ендотоксикозі інтенсивність тромбіногенезу зменшується як за зовнішнім, так і за внутрішнім шляхами утворення протромбіназного комплексу, що супроводжується пригніченням фібриногенезу внаслідок гіпофібриногенемії за внутрішньосудинного згортання крові і надмірної активації плазмового фібринолізу. Застосування ентеросгелю у щурів з експериментальним ендотоксикозом призводило до зменшення фібринолітичної активності плазми крові за підвищення ензиматичного лізису фібрину у тканинах шлунка, тонкої і товстої кишок.

Ключові слова: ендотоксин, кров, згортання, тканини, фібриноліз.

Вступ. У патогенезі пошкодження функціонального стану органів при екзо- та ендогенних інтоксикаціях велике значення мають порушення в системі регуляції агрегатного стану крові [4]. На гемокоагуляційний потенціал крові прямо та опосередковано впливають ендотоксини мікроорганізмів [3]. Порушення тромбоцитарно-судинного і коагуляційного гемостазу здатні призвести до розвитку локального або дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові з моно- або поліорганною недостатністю [6]. Своєчасна й ефективна детоксикаційна терапія у багатьох випадках визначає успіх лікування інтоксикаційного синдрому, особливо в практиці дитячої хірургії [2]. До її складу входять методи еферентної терапії, вплив яких на функцію системи регуляції агрегатного стану крові за умов інтоксикації організму остаточно не визначений.

Мета роботи. Встановити вплив ентеросорбції на зміни коагуляційного і тромбоцитарно-судинного гемостазу, плазмового і тканинного фібринолізу та протизгортаючого потенціалу у щурів із сальмонельозним ендотоксикозом.

Матеріали і методи. Експерименти проведено на 26 ювенільних самцях білих щурів масою тіла 0,060-0,070 кг. Сальмонельозний ендотоксикоз моделювали внутрішньоочеревинним введенням ендотоксину *S.thyphimurium* в дозі 1 мг/кг маси тіла. Дослідження проводили через 24 год у період поліорганних та системних порушень [8]. Ентеросгель вводили щурам внутрішньошлунково металевим зондом у вигляді 5%-ної суміші з розрахунку 10,0 мл/кг маси тіла 2 рази на добу через 6 та 18 год після введення ендотоксину. Кров під нембу-таловим наркозом забирали з черевної аорти, використовуючи для стабілізації 3,8%-ний розчин цитрагу натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів [9], а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів [10]. Загальний коагуляційний потенціал (час ре-

кальцифікації плазми крові, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбопластиновий час), фібринолітичну активність плазми, потенційну активність плазміногену, антиплазміни (швидко- та повільнодіючі), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера у крові та продуктів деградації фібрин/фібриногену у сечі, а також інтенсивність тканинного фібринолізу [8] у шлунку, тонкій і товстій кишках визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна). Статистична обробка отриманих даних проведена на PC IBM 586 за допомогою "Excel-7" ("Microsoft", США).

Результати дослідження та їх обговорення. Внутрішньоочеревинне введення тваринам ендотоксину *S.thyphimigium* призводило до розвитку хронометричної гіпокоагуляції (табл. 1), про що свідчило подовження часових характеристик згортання крові: часу рекальцифікації - в 1,37 раза, протромбінового часу - в 1,43 раза, тромбінового часу - в 1,37 раза та збільшення активованого парціального тромбопластинового часу в 1,52 раза.

Таблиця 1

Характеристика впливу ентеросорбції на загальний потенціал згортання крові у щурів із сальмонельозним ендотоксикозом ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=7	Ендотоксикоз n=9	Ендотоксикоз + ентеросорбція n=10
		1 група	2 група
Час рекальцифікації, сек	80,29±2,35	110,11±4,36 p<0,001	91,94±3,22 p<0,01 p ₁ <0,01
Протромбіновий час, сек	19,57±1,27	28,00±1,67 p<0,01	20,15±0,83 p ₁ <0,001
Тромбіновий час, сек	17,71±0,92	24,33±1,50 p<0,01	17,77±0,55 p ₁ <0,001
Активований парціальний тромбопластиновий час, сек	37,55±1,33	57,08±2,76 p<0,001	47,33±2,14 p<0,02 p ₁ <0,01
Концентрація фібриногену у плазмі крові, г/л	3,29±0,22	1,80±0,14 p<0,001	1,92±0,20 p<0,001
Активність антитромбіну III,%	95,00±3,59	64,11±2,95 p<0,001	67,90±3,89 p<0,001

Примітки: p - ступінь достовірності різниць показників, що вивчалися, у порівнянні з контролем; p₁ - ступінь достовірності різниць показників, що вивчалися, у порівнянні з даними 1-ї групи; n - число спостережень.

Отже, у щурів з експериментальним ендотоксикозом відбувалося зменшення інтенсивності тромбіногенезу як за зовнішнім, так і за внутрішнім механізмами утворення протромбіназного комплексу, що супроводжувалося пригніченням фібриногенезу.

Однією з причин подовження часу утворення фібринового осаду є гіпофібриногенемія, коли концентрація фібриногену в плазмі крові знижувалася в 1,83 раза. За хронометричного зменшення потенціалу гемокоагуляції спостерігалось зниження активності антитромбіну III на 30,89%.

Такі зміни характерні для коагулопатії внаслідок внутрішньосудинного згортання крові, біохімічним маркером якого є збільшення вмісту в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономера [3,7]. Дійсно, концентрація розчинних комплексів фібрин-мономера (рис. 1,А) у щурів з сальмонельозним ендотоксикозом зростала в 6,60 раза ($1,42 \pm 0,08$ мкг/мл у контролі та $9,37 \pm 0,75$ мкг/мл у досліді; $p < 0,001$; $n = 16$). Крім того, у сечі суттєво підвищувався (рис. 1,В) вміст продуктів деградації фібрин/фібриногену (відповідно: $0,88 \pm 0,06$ та $5,72 \pm 0,39$ мкг/мл; $p < 0,001$; $n = 16$), що також свідчить про розвиток внутрішньосудинної гемокоагуляції при експериментальному сальмонельозному ендотоксикозі [6].

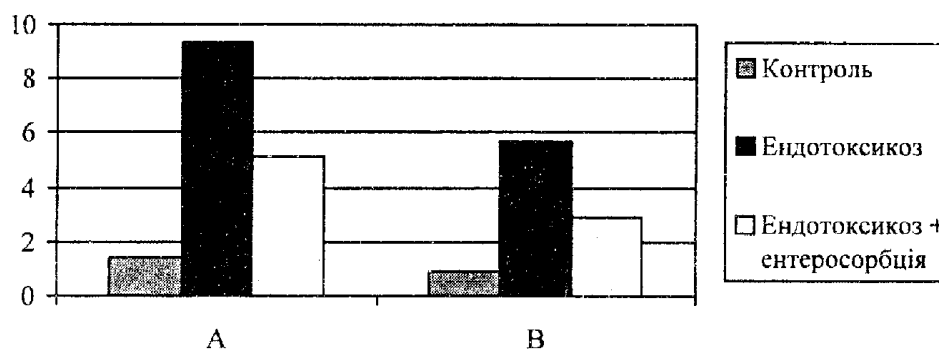


Рис. 1. Вплив ентеросорбції на вміст у плазмі крові у щурів із сальмонельозним ендотоксикозом розчинних комплексів фібрин-мономера та продуктів деградації фібрин/фібриногену в сечі (мкг/мл)

Застосування ентеросгелю у щурів з ендотоксикозом сприяло (див. табл.1) скороченню часу рекальцифікації плазми крові, але не до контрольного рівня. Отже, нормалізації інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім шляхом згортання крові не відбувалося, що підтверджувалося більш високими ніж у контролі, величинами активованого парціального тромбoplastинового часу. Під впливом ентеросгелю протромбіновий і тромбіновий час сягав контрольного рівня, що свідчить про нормалізацію процесів фібриногенезу і згортання крові за зовнішніми механізмами утворення протромбінази. Незважаючи на позитивні зміни часових характеристик гемокоагуляції, рівень фібриногену в плазмі крові та активність антитромбіну III залишалися нижче контрольних даних. Концентрація в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономера під впливом ентеросорбції знижувалася до $5,16 \pm 0,42$ мкг/мл ($p_1 < 0,001$; $n = 19$), проте в 3,63 раза перевищувала ($p < 0,001$; $n = 17$) контрольні дані (рис.1,А). Вміст у сечі продуктів деградації фібрин/фібриногену зменшувався майже 2 рази, але залишався значно вищим ніж у контролі (рис. 1,В).

Фібринолітична активність плазми крові у щурів із сальмонельозним ендотоксикозом значно підвищувалася (табл. 2): сумарний фібриноліз збільшувався у 8,38 раза, неферментативна фібринолітична активність - в 5,28 раза, а інтенсивність ензиматичного лізису фібрину зростала більш ніж на порядок. Незважаючи на те, що зменшення потенційної активності плазміногену не було достовірним, зміни цього показника слід розцінювати як початок виснаження резервів фібринолітичної системи крові. Суттєво зростала інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу, що вказує на високу активність XII фактора коагуляційного гемостазу [5] й одночасно свідчить про те, що хронометрична гіпокоагуляція у

Таблиця 2

Вплив ентеросгелю на фібринолітичну систему крові і тканинний фібриноліз у щурів із грамнегативною ендотоксинемією ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=7	Ендотоксикоз n=9 1 група	Ендотоксикоз + ентеросгель n=10 2 група
Сумарна фібринолітична активність плазми крові, E ₄₄₀ /мл за год	3,50±0,07	29,33±1,14 p<0,001	19,92±0,94 p<0,001 p ₁ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність плазми крові, E ₄₄₀ /мл за год	1,99±0,06	10,50±0,51 p<0,001	4,82±0,22 p<0,001
Ферментативна фібринолітична активність плазми крові, E ₄₄₀ /мл за год	1,51±0,08	19,93±0,86 p<0,001	15,10±0,80 p<0,001 p ₁ <0,001
Потенційна активність плазміногена, хв	19,71±2,49	24,33±1,17	19,60±1,08 p ₁ <0,01
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	21,86±0,26	11,78±0,88 p<0,001	19,80±0,93 p ₁ <0,001
Антиплазміни, %	91,43±2,97	142,44±4,97 p<0,001	103,60±3,53 p<0,02 p ₁ <0,001
Сумарна фібринолітична активність фундального відділу шлунка, E ₄₄₀ /г за год	6,17±0,65	7,78±0,46	31,60±2,56 p<0,001 p ₁ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність фундального відділу шлунка, E ₄₄₀ /г за год	не визначається	4,31±0,42	6,04±0,64 p ₁ <0,05
Ферментативна фібринолітична активність фундального відділу шлунка, E ₄₄₀ /г за год	6,17±0,65	3,47±0,31 p<0,01	25,56±1,98 p<0,001 p ₁ <0,001
Сумарна фібринолітична активність тонкої кишки, E ₄₄₀ /г за год	30,91±2,53	29,82±2,46	57,64±4,58 p<0,001 p ₁ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність тонкої кишки, E ₄₄₀ /г за год	0,40±0,17	12,09±0,80 p<0,001	5,80±0,63 p<0,001 p ₁ <0,001
Ферментативна фібринолітична активність тонкої кишки, E ₄₄₀ /г за год	30,51±2,37	17,73±2,09 p<0,01	51,84±4,11 p<0,001 p ₁ <0,001
Сумарна фібринолітична активність товстої кишки, E ₄₄₀ /г за год	10,97±1,88	24,00±2,50 p<0,001	53,52±4,33 p<0,001 p ₁ <0,001
Неферментативна фібринолітична активність товстої кишки, E ₄₄₀ /г за год	не визначається	11,11±0,82	5,00±0,51 p ₁ <0,001
Ферментативна фібринолітична активність товстої кишки, E ₄₄₀ /г за год	10,97±1,88	12,89±2,15	41,52±5,25 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітки: p - ступінь достовірності різниць показників, що вивчалися, у порівнянні з контролем; p₁ - ступінь достовірності різниць показників, що вивчалися, у порівнянні з даними 1-ї групи; n - число спостережень.

щурів із експериментальним ендотоксикозом розвивається внаслідок надмірного підвищення плазмового фібринолізу з утворенням великої кількості розчинних комплексів фібрин-мономера, які перешкоджають фібриногенезу [7]. Рівень антиплазмінів зростає адекватно збільшенню активності фібринолітичної системи плазми крові.

Застосування ентеросгелю у щурів з експериментальним ендотоксикозом призводило до зменшення усіх параметрів фібринолітичної активності плазми крові (ферментативного і неферментативного фібринолізу) та підвищення потенційної активності плазміногену до контрольного рівня. Інтенсивність Хагеман-залежного фібринолізу сягала контрольного рівня, а активність антиплазмінів зменшувалась відповідно до сумарної фібринолітичної активності плазми крові.

Сумарна ферментативна фібринолітична активність фундального відділу шлунка у щурів із сальмонельозним ендотоксикозом достовірно не змінювалась тому, що при зниженні ферментативного фібринолізу з'являлася неферментативна фібринолітична активність, яка відсутня в контролі (табл. 3). У тканині тонкої кишки значне збільшення інтенсивності неферментативного фібринолізу поєднувалось із пригніченням ензиматичного лізису фібрину, у результаті чого сумарна фібринолітична активність достовірних змін також не зазнавала. У товстій кишці більш ніж дворазове підвищення тканинної сумарної фібринолітичної активності цілком було зумовлено неферментативним фібринолізом, який у контролі відсутній, тоді як ферментативна фібринолітична активність достовірно не змінювалась.

Таким чином, під впливом сальмонельозного ендотоксину у тканинах органів шлунково-кишкового тракту білих щурів значно зростає інтенсивність ензиматичного лізису фібрину, тоді як ферментативний фібриноліз або не змінюється (товста кишка), або суттєво зменшується (шлунок і тонка кишка).

Застосування ентеросгелю у тварин із сальмонельозним ендотоксикозом викликало значне підвищення сумарної фібринолітичної активності тканин шлунка, що відбувалося внаслідок переважного збільшення інтенсивності ензиматичного лізису фібрину, проте неферментативний фібриноліз також зростає. Для тканин тонкої і товстої кишок характерним було збільшення під впливом ентеросгелю сумарного тканинного фібринолізу виключно за рахунок його ферментативної фібринолітичної активності, оскільки інтенсивність неферментативного фібринолізу, навпаки, значно зменшувалася.

Висновок. Ентеросорбція з ентеросгелем сприяє підвищенню ензиматичного лізису фібрину в тканинах усіх органів шлунково-кишкового тракту, що вивчалися, а в тканинах тонкої і товстої кишок при цьому відбувається суттєве зменшення інтенсивності неферментативного фібринолізу.

- Література.** 1. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза.-М.:Медицина, 1995.-293 с. 2. Боднарь Б.Н. Коррекция ентеросгелем нарушений функционального состояния почек при экспериментальном сальмонельозном эндотоксикозе // Вісник наукових досліджень. - 1996. - № 11. - С.311. 3. Бокарев И.Н. ДВС-синдром, современные представления // Клини. мед. - 1992. - Т. 70, №2. - С. 109-113. 4. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови.-К.: Здоров'я, 1989.-298 с. 5. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза.-К.: Здоров'я, 1993.- 433 с. 6. Грицюк О.Й., Амосова К.М., Грицюк І.О. Практична гемостазіологія.- К.: Здоров'я, 1994.-256 с. 7. Драник Г.Н., Ена Я.М., Варецкая Т.В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах.-К.:Здоров'я, 1987.-184 с. 8. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра.мед.наук: 14.03.05./ Одеський мед. ін-т.-Одеса, 1996.-37с. 9. Мищенко В.П., Крохмаль Н.В., Надутый К.А. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов // Физиол. журн. - 1980. - Т.26, № 2. -

C.282-283. 10. Tacolla A., Gotti G.B., Baruffini A., Cipolli P.L. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilità plastrinica spontanea // *Rass. Med. Sper.* - 1989. - V.27, № 12. - P.795-804.

THE EFFECT OF ENTEROSORPTION ON THE SYSTEM OF REGULATION OF THE BLOOD AGGREGATE STATE IN RATS WITH EXPERIMENTAL SALMONOLLOSIS ENDOTOXICOSIS

B.M.Bodnar, O.L.Kukharchuk, V.L.Brozhyk, O.V.Kuznetsova, P.B.Kifiac

Abstract. The effect of enterosorption on the changes of coagulating and thrombocytic-vascular hemostasis, plasma and tissue fibrinolysis and anticoagulation potential in juvenile rats with salmonellosis endotoxycosis has been studied. It has been shown that in case of experimental endotoxycosis the intensity of thrombinogenesis decreases both according to the external and internal routes of the formation of the prothrombinase complex that is accompanied by inhibiting fibrinogenesis due to hypofibrinogenemia in case of intravascular blood coagulation and excessive activation of plasma fibrinolysis. The use of enterogel in rats with experimental endotoxycosis caused a decrease of the fibrinolytic activity of blood plasma in case of an increase of enzymatic fibrinolysis in the tissues of the stomach, intestine and colon.

Key words: endotoxin, blood, coagulation, tissues, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)