

С.К.Подольн

ВПЛИВ ХЛОРИСТОГО ТАЛІЮ НА СИСТЕМУ РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ У БІЛИХ ЩУРІВ

Кафедра патологічної фізіології і біологічної фізики (зав. - проф. В.Ф. Мислицький)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: талій, гемостаз, фібриноліз.

Резюме. Встановлено, що хлористий талій діє на тромбоцитарно-судинний, коагуляційний гемостаз та фібринолітичну систему. Особливістю його впливу є порушення тромбіногенезу і коагуляції фібриногену внаслідок надмірної активації фібринолізу та розвиток дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові.

Вступ. Одним з основних чинників, що впливає на формування негативних тенденцій і змін у стані здоров'я населення України, є забруднення навколишнього середовища, що спричиняє 21% усієї захворюваності в Україні [5]. Серед забруднювачів важливу роль відіграють важкі метали, зокрема потенційно-токсичний мікроелемент талій, сполуки якого досить широко застосовуються у промисловості та сільському господарстві. Для гострого отруєння талієм характерний поліморфізм клінічних ознак, що проявляється ураженням центральної та периферичної нервової системи, шлунково-кишкового тракту, печінки, серця, реєструється токсична нефропатія з сечовим синдромом, типовими ознаками є випадіння волосся та смугастість нігтів, спостерігаються суттєві зміни з боку крові [3, 5, 7, 12, 17, 18].

Хронічна інтоксикація малими дозами сполук талію може викликати кумулятивний токсичний ефект, оскільки період напіввиведення талію складає 14 днів, що призводить в багатьох випадках до анемії та жирової дистрофії печінки, збільшення активності амінотрансфераз сироватки крові та багатьох інших патологічних змін [9, 14, 15, 16, 17]. Патогенез кумулятивного токсичного ефекту талію значною мірою пов'язаний з близькістю іонних радіусів талію і калію. Доведено, що іони талію входять у м'язи та деполаризують мембрани, а також здатні заміщувати іони калію у $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азі, оскільки мають у 10 разів більшу спорідненість до цього ферменту, ніж іони калію [9].

Разом з тим, в літературі відсутні дані щодо впливу сполук талію на одну з найважливіших систем організму - систему регуляції агрегатного стану крові.

Мета дослідження. Вивчити вплив малих доз хлористого талію на систему зсідання, протизсідання крові та тканинний фібриноліз в субхронічному експерименті на білих щурах.

Матеріал і методи. Експерименти виконані на 48 самцях білих щурів масою тіла від 0,15 до 0,18 кг. Упродовж 2 тижнів щури знаходились на гіпонатрієвому раціоні харчування, а замість води, дослідна група щурів жила на 0,0001% розчин хлористого талію з розрахунковою середньо-

добовою дозою металу від 23,3 до 36,7 нг/кг маси тіла. Контрольні щури знаходилися на аналогічному харчовому раціоні з вільним доступом до водопровідної води. На 14-й день, через 2 години після водного навантаження (5% маси тіла, внутрішньошлунково) під легким ефірним наркозом збирали кров з черевної аорти. Відразу після евтаназії, наважки органів (нирки, серце, печінка, легені) заморожували у зрідженому азоті для подальших біохімічних досліджень. Для вивчення регуляції агрегатного стану крові в якості стабілізатора використовували 3,8%-ний розчин цитрату натрію (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів [10], а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів [18]. Загальний коагуляційний потенціал крові, фібринолітичну активність плазми, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові та продуктів деградації фібрину в сечі визначали за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd" (Львів), за методиками [1, 2, 6, 8, 11]. Статистичну обробку отриманих даних проводили на РС IBM 586 за допомогою "Exell-7" і програми "Statgraphics"(США).

Результати досліджень та їх обговорення. Отримані дані свідчать, що внаслідок тривалої дії хлористого талію у щурів відбувалися зміни з боку коагуляційного гемостазу, на що вказували коагулометричні тести (табл.1). Так, під впливом хлористого талію час рекальцифікації плазми крові збільшувався в 1,8 разів, протромбіновий час - в 2,2 рази, тромбіновий час - в 3,3 рази, а активований парціальний тромбопластиновий час зростав на 47,08%. Суттєво знижувався протизсідуючий потенціал крові - активність антитромбіну III зменшувалася на 38,50%. В той же час, рівень фібриногену в плазмі крові не змінювався.

Таблиця 1

Вплив хлористого талію на загальний потенціал гемокоагуляції у білих щурів ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=10	Введення хлористого талію, n=14
Час рекальцифікації плазми, сек	53,86±1,81	78,79±3,09 p<0,001
Протромбіновий час, сек	13,10±1,39	29,05±1,49 p<0,001
Тромбіновий час, сек	5,05±0,22	16,49±0,89 p<0,001
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	3,44±0,24	3,46±0,09
Активність антитромбіну III, %	115,60±0,95	77,07±1,50 p<0,001
Активований парціальний тромбопластиновий час, сек	26,19±0,44	38,50±1,24 p<0,001

Примітка. p- ступінь вірогідності різниць показників, що вивчалися;
n - число спостережень.

Останній факт вказує на те, що гіпокоагуляційні зміни, які найбільш виражені на етапі фібриногенезу, мають не кількісну, а якісну основу. Це припущення підтверджується результатами аналізу вмісту в плазмі крові

розчинних комплексів фібрин-мономера та продуктів деградації фібрин/фібриногену (рис.1), плазмова концентрація котрих різко зростає за деяким пригніченням активності фактора Лакі-Лорана.

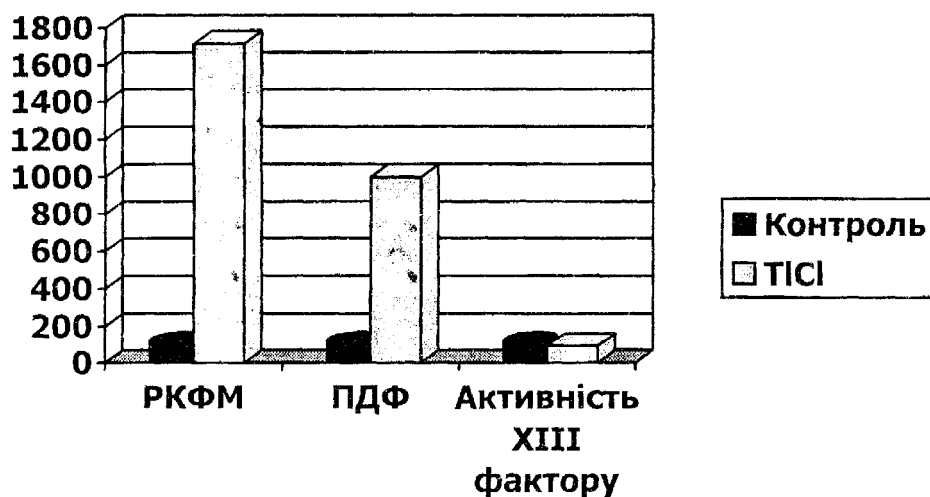


Рис. 1 Характеристика змін критеріїв внутрішньосудинної гемокоагуляції під впливом хлористого талію (в % від контролю)

РКФМ - розчинні комплекси фібрин-мономера;
ПДФ - продукти деградації фібрин/фібриногену.

Гіпокоагуляційні зсуви в системі вторинного гемостазу супроводжувалися активацією тромбоцитарно-судинного гемостазу (рис.2), про що свідчить зростання індексу спонтанної агрегації тромбоцитів в 3,3 разів ($p < 0,001$; $n=24$), та збільшення відсотку адгезивних тромбоцитів на 13,32% ($p < 0,001$; $n=24$).

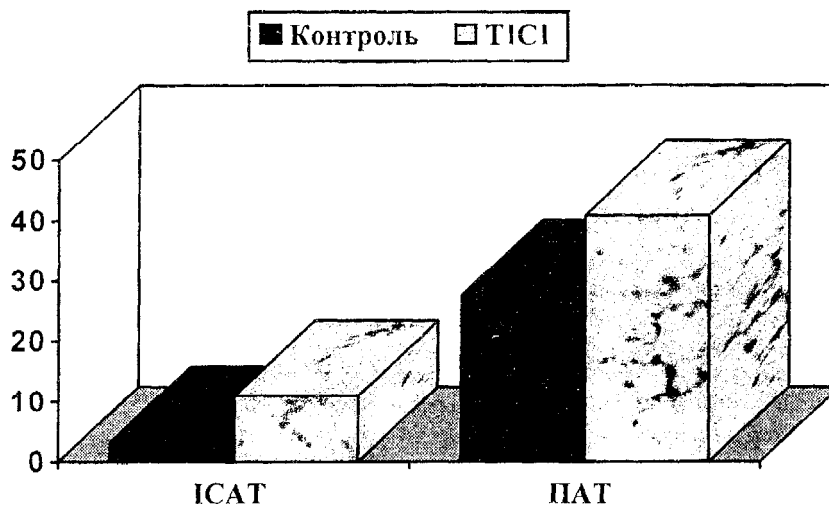


Рис. 2 Характеристика адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів при субхронічному отруєнні щурів малими дозами хлористого талію (%)

ICAT - індекс спонтанної агрегації тромбоцитів;
PAT - процент адгезивних тромбоцитів.

Спостерігалася активація фібринолітичної системи плазми крові (табл.2). Сумарна фібринолітична активність плазми збільшувалася в 10,6 разів, неферментативний фібриноліз - в 31,5 разів, ферментативна фібринолітична активність - в 8,2 рази.

Вплив субхронічного отруєння щурів малими дозами хлориду талію на фібринолітичну активність плазми крові ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=10	Введення хлористого талію, n=14
Фібринолітична активність плазми крові (E_{440} /мл/год):		
-сумарна	0,39±0,10	4,13±0,36 p<0,001
-неферментативна	0,04±0,01	1,26±0,20 p<0,001
-ферментативна	0,35±0,10	2,87±0,38 p<0,001
Потенційна активність плазміногену, хв	14,80±0,59	22,60±0,91 p<0,001
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	15,20±0,71	23,21±0,66 p<0,001
Антиплазміни, %	94,50±4,38	118,00±1,68 p<0,001
Урокіназна активність сечі, E_{440} /мл/год	0,22±0,09	1,05±0,04 p<0,001

Примітка. p- ступінь вірогідності різниць показників, що вивчалися;
n - число спостережень.

Надмірна активація фібринолітичної системи плазми крові призводила до виснаження резервів плазмової системи фібринолізу: потенційна активність плазміногену знижувалася в 1,5 рази, Хагеман-залежний фібриноліз також зменшувався в 1,5 рази. При цьому спостерігалось зростання антифібринолітичної активності крові, про що свідчить зростання рівня антиплазмінів на 23,56%. Урокіназна активність сечі збільшувалася в 4,8 разів, що поряд зі звільненням активаторів плазміногену тканинного типу могло бути причиною надмірної активації системи фібринолізу.

Оцінюючи стан тканинного фібринолізу під впливом хлористого талію (табл.3), ми визначили підвищення фібринолітичної активності кіркової речовини нирок за рахунок неферментативного фібринолізу (в 6,1 разів), тоді як ферментативна фібринолітична активність практично не змінювалася.

Сумарна фібринолітична активність міокарда зростала в 3,9 разів, переважно за рахунок активації тканинного ферментативного фібринолізу (+517,73%). Неферментативна фібринолітична активність тканин серця збільшувалася на 127,63%. Високі показники фібринолізу у печінці, а саме вірогідне збільшення сумарної фібринолітичної активності за рахунок підвищення ферментативного фібринолізу в 3,7 разів вказує на можливе пригнічення синтезу хлоридом талію α_2 -антиплазміну, одного з важливих регуляторів фібринолітичної системи.

В тканинах головного мозку (рис.3) під впливом хлористого талію сумарна фібринолітична активність збільшувалася в 2,7 разів при підвищенні неферментативного і ферментативного фібринолізу на 267,25% та 270,19% відповідно.

Вплив хлористого талію на тканинну фібринолітичну активність у білих щурів ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=10	Введення хлористого талію, n=6
Фібринолітична активність кіркової речовини нирок (E_{440} /мл/год):		
-сумарна	22,70±2,78	29,84±1,54
-неферментативна	1,64±0,27	10,05±0,67
-ферментативна	21,06±0,83	19,79±1,89
Фібринолітична активність міокарда (E_{440} /мл/год):		
-сумарна	9,97±1,13	38,51±1,93
-неферментативна	5,90±1,15	13,43±0,55
-ферментативна	4,06±1,08	25,08±1,50
Фібринолітична активність печінки (E_{440} /мл/год):		
-сумарна	6,97±1,22	20,62±0,99
-неферментативна	3,37±0,55	7,34±0,30
-ферментативна	3,60±0,89	13,28±0,91

Примітка. р- ступінь вірогідності різниць показників, що вивчалися;
n - число спостережень.

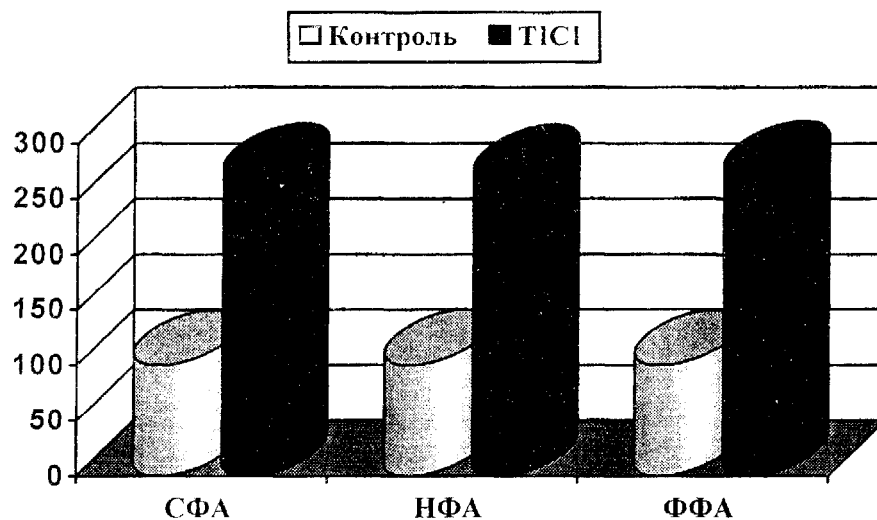


Рис.3 Вплив хлористого талію на фібринолітичну активність в тканинах головного мозку (в % від контролю)

СФА - сумарна фібринолітична активність;
НФА - неферментативна фібринолітична активність;
ФФА - ферментативна фібринолітична активність.

Тривале введення хлористого талію також призводило до змін з боку необмеженої протеолітичної активності плазми крові (табл.4), що характеризувалося зменшенням лізису азоколу в 2,6 разів; азоказеїну - в 1,8 разів; азоальбуміну - в 3,2 рази. Антитриптична активність плазми крові при цьому практично не змінювалася.

Таблиця 4

Вплив субхронічного отруєння щурів малими дозами хлористого талію на протеолітичну і антитриптичну активність крові ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=10	Введення хлористого талію, n=14
Лізис азоколу, $E_{440}/мл/год$	$0,22 \pm 0,05$	$0,08 \pm 0,02$ $p < 0,01$
Лізис азоказеїну, $E_{440}/мл/год$	$2,45 \pm 0,43$	$1,33 \pm 0,11$ $p < 0,01$
Лізис азоальбуміну, $E_{440}/мл/год$	$2,23 \pm 0,23$	$0,70 \pm 0,06$ $p < 0,001$
Антитриптична активність плазми, %	$99,00 \pm 4,80$	$95,93 \pm 3,03$

Примітка. p- ступінь вірогідності різниць показників, що вивчалися;
n - число спостережень.

Отже, особливістю впливу хлористого талію на систему регуляції агрегатного стану крові є порушення тромбіногенезу і коагуляції фібриногену внаслідок надмірної активації фібринолізу.

Висновки.

1. Субхронічне отруєння щурів хлоридом талію призводить до активації тромбоцитарно-судинного гемостазу (зростання індексу спонтанної агрегації тромбоцитів та збільшення відсотку адгезивних тромбоцитів).

2. Внаслідок введення малих доз хлористого талію у тварин розвивається дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові, про що свідчить зростання у крові розчинних комплексів фібрин-мономера та продуктів деградації фібрину на фоні зменшення антитромбіну III і пригніченням активності фібринстабілізуючого фактора.

3. Під впливом хлористого талію значно активується фібринолітична система, що призводить до порушення тромбіногенезу та коагуляції фібрину.

Література. 1. *Андреев Г.В.* Фибринолиз (биохимия, физиология, патология).- М.: Изд-во МГУ, 1979.- 351 с. 2. *Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И.* Протеолиз в норме и патологии.- К.: Здоров'я, 1988.- 199 с. 3. *Гринштейн Ю.И., Гринштейн А.Б., Данилова Т.Г., Калужный И.А.* Острое отравление спиртовой настойкой таллия. // Клиническая медицина.- 1988.-Т.66, № 3.- С.118-120. 4. *Гуцуляк В.Н.* Анализ заболеваемости алопецией в связи с экогеохимической ситуацией в г.Черновцы. // Экология человека.-1991.- № 7.-С.34. 5. *Гуцуляк В.Н.* Эколого-геохимическая оценка ландшафтов г. Черновцы в связи с заболеванием детей алопецией // Матер.Всес.научн.практ.конф.с участием иностр.специалистов "Медико-экологические проблемы охраны здоровья матери и ребенка."- Черновцы,1991.- С.41-42. 6. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. - Томск, 1980.- С.147-148, 299-300. 7. *Малева Л.Е., Смирнов В.В., Поталюкова Э.В., Демин А.А.* Острое отравление таллием // Клиническая медицина.- 1990.- Т.68, №2 - С.119-120. 8. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике.- М.: Медицина,1987.- С.158. 9.Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.- М.: Медицина, 1991.- 496 с. 10. *Мицен-*

ко В.П., Крохмаль Н.В., Надутый К.А. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов // Физиол. журн. - 1980. - Т.26, № 2. - С.282-283. 11. Монастырский В.А., Гайда А.В., Магеровский Ю.В., Даныш Т.В. Новые методы исследования системы плазмينا с использованием азофибрина. // Лаб.дело.- 1988.- № 3.- С.49-53. 12. Пішак В.П., Бойчук Т.М. Хроноритми гемокоагуляції і функції нирок при інтоксикації важкими металами. // Буковинський медичний вісник. - 1998. - Т.2, №2. - С. 64-71. 13. Aoyama H., Yoshida M., Yamamura Y. Acute poisoning by intentional ingestion of thallos malonate. // Hum Toxicol.-1986.-Vol.5, № 6 - P.389-392.14. Barke E. Zur Toxikologie des Thalliums: Schad Lingsbehauptungsmittel und Umweltschadstoff. // Pract. Schad-lingsbekampfer.-1985.-Vol.37 N5.-P.90-95. 15. Fleck C., Appenroth D. Renal.Aminosauuretransport bei jungen und erwachsenen Ratten beim Vorliegen einer Thallium-bedingten Nierenschadigung. // Nieren-und Hochdruckkrankh.-1995.-Vol.24, N 9.-P.449. 16. Popova M.P., Popov Ch.S., Mironova M.D. Influence of some heavy metals on the activity of rat liver and kidney enzymes and enzyme systems. // Докл. Бълг.АН.-1991.- № 12.- P.53-56. 17. Rusiecki W., Brzezinski J. Influence of sodium selenate on acute thallium poisonings. // Acta Pol. Pharm.-1966.-N 23.- P.74-80. 18. Taccola A., Gotti G.B., Baruffini A., Cipolli P.L. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilita plastrinica spontanea // Rass. Med. Sper. - 1980. - Vol.27, N12. - P. 795 - 804.

THE THALLIUM CHLORIDE INFLUENCE ON THE REGULATIVE SYSTEM OF BLOOD AGREGATE STATE IN WHITE RATS

S.K. Podolyan

Abstract. It has been found out that thallium chloride exerts an influence upon the thrombocytic – vascular, coagulative hemostasis and the fibrinolytic system. The peculiarity of this influence is a disorder of thrombinogenesis and fibrinolysis activation and the development of disseminated intravascular blood coagulation.

Key words: thallium, hemostasis, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi).
