

УДК 616.13—004.6

*Дикуха І. С., Досенко В. Є., Колодченко Є. В., Пленова О. М.*

## **МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ МОНОЙОДОЦТОВОЇ КИСЛОТИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ В ПРОЦЕСІ МОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІОСКЛЕРОЗУ МЕНКЕБЕРГІВСЬКОГО ТИПУ**

*В результаті проведених досліджень системи гемостазу кролів після внутрішньовенного введення моноіодоцтової кислоти в процесі моделювання менкебергівського артеріосклерозу було встановлено, що моноіодацетат запускає каскад згортання крові, збільшуючи при цьому показники загального протеолізу, сприяє активації зсідальної і фібринолітичної систем. Відповідно активується і система інгібіторів протеїназ. Пригнічення активності фібринази моноіодацетатом перешкоджає утворенню повноцінного згортка навіть за підвищеного рівня фібриногену, що також може мати значення в патогенезі саме артеріосклерозу Менкеберга.*

### **Вступ**

Патогенез артеріосклерозу Менкеберга (АСМ) вивчений незрівнянно гірше, ніж механізми розвитку атеросклерозу (АС). Можливо, розповсюдженість атеросклерозу і тяжкість його ускладнень (ішемічна хвороба серця, мозку та облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок) значно вищі, однак переважне ураження медії, що спостерігається при АСМ (медіанекроз, медіакальциноз, медіасклероз) повинне мати не менш важливе значення при захворюваннях судин еластичного та еластично-м'язового типу [2, 6, 8, 9]. Питання про розмежування атеросклерозу і артеріосклерозу менкебергівського типу, з'ясування причин і механізмів розвитку того або іншого патологічного процесу залишається відкритим.

Моноіодоцтова кислота (МІА) вперше була запропонована Сидоренковим І. В. (1964) для моделювання атеросклерозу на тій підставі, що введення цього препарату викликало збільшення атерогенних фракцій ліпопротеїдів і зменшення кількості ліпопротеїдів високої щільності. В роботах Бица Ю. В. [2] далі було показано, що, незважаючи на зміни в спектрі ліпопротеїдів і збільшення кількості загального та неетерифікованого холестерину, інтоксикація МІА призводить переважно до пошкодження середньої оболонки з розвитком медіанекрозу, медіакальцинозу і медіасклерозу. Такі зміни аналогічні артеріосклерозові, описаному в людини Mönckeberg J. G. (1903). Таким чином, за допомогою гліколітичної отрути, яка пригнічує енергозабезпечення судинної стінки, було доведено можливість моделювання АСМ.

В патогенезі атеросклерозу здавна надавалося великого значення процесам тромбоутворення. Численні дані підтверджують залежність активності системи зсідання крові від рівня холестерину і атерогенних ліпопротеїдів плазми крові. Епідеміологічні дослідження вказують на зв'язок між гіперфібриногенемією, розвитком атеросклерозу і збільшенням смертності від серцево-судинних захворювань [7]. Роль процесів тромбоутворення у патогенезі АСМ залишається практично невивченою [2]. Докладнішому вивченню змін у зсідальній, протизсідальній та антипротизсідальній системах крові при гострій інтоксикації МІА і присвячене наше дослідження.

### **Матеріали та методи**

Досліди проведені на 10 кролях (маса — 2500—3000 г) породи шиншила одного віку. Розчин моноіодацетату (10 мг/мл), доведеного до рН 7,4 гідрокарбонатом натрію, вводили внутрішньовенно з розрахунку 25 мг на 1 кг маси [2]. Кров для досліджень брали з крайової вени вуха до введення МІА, через 1 та 24 години з одночасним визначенням часу згортання за Лі-Уайтом. З крові, що стабілізувалася 3,4 %-м розчином цитрату натрію, одержували плазму центрифугуванням при 3000 об/хв протягом 20 хв і визначали такі параметри: тромбіновий час, протромбіновий час (за Квіком), активність XIII фактора [1, 4], активність нейтральних протеїназ (протамінрозціплююча активність) плазми крові, вміст альфа-2-макроглобуліну (альфа-2-М), альфа-1-інгібітора протеїназ (альфа-1-ІП) [3]. Плазму крові досліджували також турбідиметричним методом [5], що дозволив визначити ряд до-

Таблиця 1  
Зміни показників коагулограми після внутрішньовенного введення моноіодацетату кролям

Час після введення моноіодацетату	Час за Лі-Уайтом, с	Тромбіновий час, с	Протромбіновий час, с	Активність фХІІІ, с
До введення	121,8 ± 23,28	12,5 ± 0,63	27,2 ± 1,81	81,5 ± 8,6
1 година	142,4 ± 29,55	15,3 ± 1,32 *	20,7 ± 1,98 *	49,0 ± 10,67
24 години	351,0 ± 4,00 *	9,6 ± 1,59	19,7 ± 1,74 *	46,8 ± 6,32 *

\* Тут і в табл. 2:  $P < 0,05$  за  $t$ -критерієм Стьюдента.

даткових показників: час згортання ( $t_1$ ), час фібринолізу ( $t_2$ ), час напівлізису ( $t_{1/2}$ ), інтенсивність згортання ( $tg \alpha$ ), інтенсивність фібринолізу ( $tg \beta$ ). Цифровий матеріал оброблено статистично на ПК AMD 5 × 86 (MS Excel 97) з використанням  $t$ -критерію Стьюдента.

### Результати і їх обговорення

Турбідиметричний експрес-метод дозволив встановити, що час згортання через 1 годину трохи збільшується, а через 24 години повертається до початкового значення. Аналогічних змін зазнає час фібринолізу і час напівлізису. Впали в око різкі зміни інтенсивності коагуляції: через 1 годину вона зменшилася в 1,3 раза, а через 24 години — збільшилася в 1,2 раза. Інтенсивність фібринолізу через 1 годину знизилася в 1,5 раза, а через 24 години — підвищилася в 1,3 раза. Крім того, виявлене різке зростання (в 2,1 раза) вмісту фібриногену в плазмі крові через 24 години (до 6,3 г/л, вихідний рівень — 3,0 г/л).

Дані досліджень часу за Лі-Уайтом, протромбінового і тромбінового часу, активності фібринстабілізуючого фактора (фХІІІ) наведені в таблиці 1.

З таблиці видно, що час Лі-Уайта через 1 годину збільшився в 1,2 раза, а через добу — в 2,8 раза. Тромбіновий час збільшився в 1,2 раза через 1 годину, через 24 години — зменшився в 1,3 раза. Протромбіновий час зменшився через 1 годину в 1,3 раза, через 24 години — в 1,4 раза. Відомо, що каталітична активність фХІІІ зумов-

лена наявністю SH-групи в активному центрі ферменту, а МІА є тіоловою отрутою. Таким чином, особливий інтерес становило вивчення активності фХІІІ. Активність фібринази через 1 годину знижувалася на 39 %, однак, згодом майже не змінювалася, що свідчить про незворотний характер пригнічення МІА цього ферменту й обмежені можливості організму щодо відновлення активності фібринстабілізуючого фактора в плазмі крові.

Результати вивчення активності інгібіторів протеїназ та активності нейтральних протеїназ плазми крові подано в таблиці 2.

Як випливає з наведених даних, загальна протеолітична активність нейтральних протеїназ плазми крові підвищувалася через 1 годину в 1,73 раза, а потім зменшувалася, не досягаючи початкового рівня. Рівень альфа-2-М та альфа-1-ІІІ через 1 годину також зростає (відповідно в 1,6 і 1,1 раза). Далі рівень альфа-2-М знижувався нижче вихідного, а альфа-1-ІІІ — залишався підвищеним.

Отже, МІА запускає каскад згортання крові, збільшуючи при цьому показники загального протеолізу, сприяє активації зсідальної і фібринолітичної систем. Відповідно активується і система інгібіторів протеїназ. Пригнічення активності фібринази МІА перешкоджає утворенню повноцінного згортка навіть за підвищеного рівня фібриногену, що також може мати значення в патогенезі саме артеріосклерозу Менкеберга.

Таблиця 2  
Результати вивчення вмісту інгібіторів протеїназ та активності нейтральних протеїназ плазми крові кролів після внутрішньовенного введення моноіодацетату

Час після введення моноіодацетату	Протамінрозщиплююча активність плазми крові, мМ arg/год на л	альфа-2 — макроглобулін, г/л	альфа-1 — інгібітор протеїназ, г/л
До введення	38,2 ± 1,06	2,1 ± 0,22	1,1 ± 0,08
1 година	66,3 ± 4,94 *	3,2 ± 0,41	1,2 ± 0,11
24 години	48,1 ± 2,13 *	1,5 ± 0,13 *	1,4 ± 0,06 *

1. Балуца В. П. Лабораторные методы исследования гемостаза.— Томск, 1980.
2. Быць Ю. В. Роль нарушений метаболизма сосудистой стенки в процессе ее склерозирования: Дисс. ... д. м. н.— Киев, 1973.— 392 с.
3. Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии.— К.: Здоров'я.— 1988.— 198 с.
4. Иванов Е. П. Руководство по гемостазиологии.— Минск: Беларусь, 1991.— 300 с.
5. Лежен Т. И., Макогоненко Е. П., Сушко О. О. и др. Оценка состояния равновесия между свертывающей и фибринолитической системами крови у практически здоровых людей разного физиологического состояния с помощью оригинального экспресс-микрометода // Физиологический журнал.— 1993.— Т. 39.— № 1.— С. 24—29
6. Соколова Р. И. Медикальциноз аорты (к вопросу патоморфологии и патогенеза кальцификации артерий и взаимоотношения с атеросклерозом) // Арх. патологии.— 1996.— Т. 58.— № 5.— С. 31—35.
7. Чулкова Т. М. Роль процессов тромбообразования в атеросклерозе (обзор) // Вопр. мед. химии.— 1989.— С. 2—8.
8. Chantelau E., Lee K. M., Jungblut R. Association of below-knee atherosclerosis to medial arterial calcification in diabetes mellitus // Diabetes Res. Clin. Pract.— 1995.— Vol. 29, N 3.— P. 169—172.
9. Niskanen L., Siitonen O., Suhonen M., Uusitupa M. I. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM // Diabetes Care.— 1994.— Vol. 17, N 11.— P. 1252—1256.

*Dyukukha I., Docenko V., Kolodchenko E., Plenova O.*  
**THE MECHANISMS OF MONIODACETIC ACID  
EFFECTS ON THE RABBIT HEMOSTASIS  
IN PROCESS OF MODELING  
OF MÖNCKEBERG'S ARTERIOSCLEROSIS**

Studying of the rabbit hemostasis system after intravenous injection of the monoiodacetic acid while modeling Mönckeberg's arteriosclerosis shown that monoiodacetate started the blood coagulation cascade, was increasing at the same time the parameters of general proteolysis, promoted activation of coagulation and fibrinolytic systems. The proteinases inhibitor system was accordingly activated as well. The depressing of the fibrinase activity by monoiodacetate prevents the formation of a full value clot even while the blood fibrinogen level is increased. This also can matter just in Mönckeberg's arteriosclerosis pathogenesis.