

Механомиография, таким образом, открывает новые возможности функциональной диагностики состояния нервно-мышечного аппарата и имеет перспективы в разработке методов диагностики, прогнозирования, оценки течения и эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий при нейрогенных поражениях мышц.

Поступила 15.01.94.

CLINICOMYOGRAPHIC CHARACTERISTIC OF THE PATHOLOGY OF NEUROTROPHIC REGULATION OF SKELETAL MUSCLES

E. I. Bogdanov

Summary

The clinical, electromyographic and mecha-

nomyographic examinations of patients with diseases of central and peripheric nervous systems and the experimental myographic and morphohistochemical investigations of various models of impulsive and unimpulsive neurotrophic effect disorders on mice' muscles are performed. Based on the clinicoexperimental comparisons the conclusions are drawn regarding the importance of mechanomyography in the diagnosis of neuromuscular system state, in the development of estimation methods of the course and efficacy of therapeutic and rehabilitation measures in neurogenetic lesions of muscles.

УДК 616.151.511—02+616.151.511—092

**ТРОМБОПЛАСТИНЕМИЯ — ИНИЦИАТОР НЕПРЕРЫВНОЙ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ОРГАНИЗМЕ И СИНДРОМА ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ**

И. А. Андрушко

Кафедра биохимии (зав.—акад. АНТ, проф. Д. М. Зубаиров), ЦНИЛ  
(и. о. зав.—ведущий научн. сотр. И. А. Андрушко)  
Казанского медицинского института

В большинстве случаев важнейшим пусковым механизмом процесса гемокоагуляции служит появление тканевого тромбопластина, при увеличении интенсивности которого развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (синдром ДВС). Только путем своевременного обнаружения и количественного определения тканевого тромбопластина в сосудистом русле можно выявить начальный этап синдрома ДВС.

Целью настоящего исследования была оценка роли эндогенного тканевого тромбопластина в иницировании физиологического непрерывного свертывания крови, возникновении гиперкоагулемии и синдрома ДВС.

Экспериментальная часть работы выполнена на 300 кроликах обоего пола породы шиншилла массой тела до 4 кг, 39 беспородных собаках обоего пола массой тела до 15 кг, 98 белых крысах обоего пола массой тела до 200 г.

Обследовано 259 человек, из них у 74 был острый инфаркт миокарда, у 47 — острая черепно-мозговая травма, у 71 беременной (38—40 нед) — гестоз различной степени; кроме того,

в группу обследованных вошли 11 беременных без патологических проявлений и 56 здоровых доноров.

В ходе предварительных исследований с использованием ряда известных моделей гиперкоагулемии разработан способ выявления тромбопластинеми. В основу метода положены современные представления о тромбопластине как фрагменте цитоплазматических мембран и данные цитологии, согласно которым существуют ферменты, сцепленные с мембранами, — щелочная фосфатаза и 5'-нуклеотидаза. При фрагментации цитоплазматических мембран и поступления их «обрывков» в кровоток указанные ферменты могут быть индикатором или маркером этого процесса.

Поиск маркерного фермента был произведен в 12 сериях экспериментов на 162 кроликах. Исследования, проведенные на двух известных экспериментальных моделях гиперкоагулемии (острое кровопускание и гипердреналинемия), показали, что гиперкоагулемические сдвиги, характерные как для острой кровопотери, так и для гипердреналинемии, сопровождались достоверным повышением активности

изучаемых энзимов. Отмечалась тесная корреляция между приростом активности ферментов и гиперкоагулемической реакцией.

В процессе дальнейших исследований мы попытались выявить происхождение гемокоагуляционного материала, поступающего в кровоток. Источником тромбопластического материала при гиперкоагулемии вызванной адреналином, судя по высокой скорости ее развития, может быть сосудистый эндотелий, содержащий высокоактивный тромбопластин [1] или тромбоциты, которые выделяют при агрегации, индуцированной адреналином, фактор 3 [7]. Изучали влияние ингибиторов реакции освобождения (гепарин, ацетилсалициловая кислота, блокаторы  $\alpha$  и  $\beta$ -адренергических рецепторов) на корреляцию между гиперкоагулемией и активностью ферментов щелочной фосфатазы и 5'-нуклеотидазы при внутривенном введении адреналина.

Все использованные ингибиторы эффективно тормозили увеличение активности щелочной фосфатазы под действием адреналина, однако гиперкоагулемическая реакция сохранялась. Это указывало на то, что тромбоцитам не принадлежит основная роль в возникновении повышенной свертываемости крови при увеличении концентрации в крови катехоламинов.

Для выявления источника 5'-нуклеотидазной активности изучали распределение 5'-нуклеотидазы в мембранных структурах интимы аорты кроликов методом дифференциального центрифугирования. Факт повреждения артерий адреналином, установленный еще вначале нашего столетия [8], в последние годы был подтвержден результатами электронномикроскопических исследований. Так, В. В. Долгов [3, 4] выявил повреждающее действие адреналина на эндотелиальный покров артерий, при этом применение  $\alpha$ -адреноблокаторов оказывало защитный эффект. В цельном гомогенате интимы аорты кроликов нами обнаружена высокая активность 5'-нуклеотидазы ( $268 \pm 35$  нкат на 1 мг белка); 93% активности 5'-нуклеотидазы интимы аорты сосредоточено в мембранах микросомальной фракции и только 7% активности проходило через ультра-фильтр.

Таким образом, правомерно следующее заключение: 1) механизм гипер-

коагулемии не ограничивается лишь реакцией освобождения активных веществ из тромбоцитов, а в процессе активации гемостаза важная роль принадлежит и тканевым факторам сосудистой стенки, поступающим в кровоток при повреждении; 2) гиперкоагулемическая реакция, вызванная введением адреналина, сопровождается поступлением в кровоток цитоплазматических мембран с фиксированными на них маркерными энзимами, щелочной фосфатазой и 5'-нуклеотидазой; 3) 5'-нуклеотидаза является более ярким показателем поступления в сосудистое русло мембранного материала, обладающего гемокоагуляционной активностью.

Решение всех последующих задач при разнообразных экспериментальных и клинических состояниях, характеризующихся, как это установлено многочисленными исследованиями, развитием синдрома ДВС, стало возможным при использовании разработанного способа.

Для суждения о физиологическом механизме элиминации тканевого тромбопластина из сосудистого русла проведены эксперименты на 40 кроликах. С этой целью изучали продолжительность циркуляции тканевого тромбопластина и возможности его проникновения из кровотока в лимфу кроликов, которым внутривенно вводили препарат микросомальной фракции интимы аорты. Введенный препарат быстро, в пределах 10 минут после инъекции, элиминировался из кровотока. Судя по литературным данным [2, 5], задержка клеточных мембран происходит главным образом в капиллярах легких, печени, почек и других органов. Полученные данные позволили заключить, что при повреждении клеток имеется возможность диссеминирования тромбопластина в организме. Интенсивность протекания гемостатического процесса в сосудистом русле органов, вероятно, определяется тромбопластической активностью поврежденных тканей.

Выраженность внутрисосудистой активации свертывания крови оценивали по активности 5'-нуклеотидазы на экспериментальных моделях тромбопластемии. Резкое повышение активности 5'-нуклеотидазы в плазме крови на высоте экзогенной гиперхолестеринемии у 67 кроликов явилось

прямым подтверждением изменения свойств наружных клеточных мембран. При гиперхолестеринемии циркуляция осколков клеточных мембран представляет тромбогенную опасность ввиду инициирования внутрисосудистого свертывания крови.

Тромбопластинемия, обнаруженная при размождении скелетных мышц, опосредована высвобождением в кровоток большого количества тромбопластических субстанций из дегенеративно измененных мышечных клеток в условиях обширных травм и должна рассматриваться как фактор риска тромбозов.

Изменения гемокоагуляции при остром инфаркте миокарда протекают по типу гиперкоагулемии вплоть до развития синдрома ДВС. Нами в динамике изучалось изменение активности 5'-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы в зависимости от сроков заболевания, а также от глубины и обширности поражения сердечной мышцы. Полученные данные свидетельствовали о наличии значительной тромбопластинемии у больных с острым инфарктом миокарда судя по увеличению активности энзимов. Сроки резкого увеличения активности 5'-нуклеотидазы и появление в крови растворимых комплексов фибрин-мономера были близки к срокам формирования некроза миокарда. Пусковым механизмом гиперкоагулемии при инфаркте миокарда можно считать поступление в кровотоки тромбопластических субстанций из некротизированной мышцы сердца. Обширность поражения миокарда, обуславливающая более интенсивное и длительное поступление в кровотоки тромбопластина, приводила к стойкому увеличению активности 5'-нуклеотидазы и образованию большого количества растворимых комплексов фибрин-мономера.

Зависимость повышения маркерных энзимов от сопутствующего атеросклероза изучали у больных с острым инфарктом миокарда. Обнаруженное увеличение холестерина ЛПНП и уменьшение уровня холестерина ЛПВП свидетельствовали о накоплении холестерина в мембранах клеток эндотелия сосудов [6]. Перенасыщение клеток холестерином, как показали экспериментальные данные, приводит к повреждению эндотелиального покрова и слипчиванию фрагментов клеточных мембран. Логическим продол-

жением предыдущих исследований стала оценка изменений исследуемых ферментов при экспериментальном инфаркте миокарда. Причиной длительной гиперферментемии является распад кардиомиоцитов, выявленный уже через один час после перевязки коронарного сосуда при гистологическом исследовании.

К числу патологических состояний, сопровождающихся активацией системы гемокоагуляции и возникновением синдрома ДВС, относятся черепно-мозговые травмы и гестозы беременных. Выраженность прироста активности 5'-нуклеотидазы и его длительность прямо коррелировали как с тяжестью, так и с интенсивностью внутрисосудистой активации свертывания крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрушко И. А. Гемокоагуляционные свойства сосудистой стенки при экспериментальных нарушениях гемостаза: Дисс. ...канд. мед. наук.— Казань, 1968.
2. Бышевский А. Ш., Терсенов О. А., Мухачева И. А. и др. Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике.— М., 1987.
3. Долгов В. В. Поражения сосудистой стенки и гемостаз.— М., 1983.
4. Долгов В. В. //Арх. патол.— 1984.— № 10.— С. 31—36.
5. Зубаиров Д. М., Попова Л. Г., Эванова Г. Б. //Гематол. и трансфузиол.— 1988.— № 3.— С. 39—41.
6. Нагорнев Ю. Б. Поражения сосудистой стенки и гемостаз.— М., 1983.
7. Сторожев А. Л. //Цитология.— 1975.— № 2.— С. 212—214.
8. Широкогоров И. И. Адrenalовый склероз артерий: Дисс. ....Юрьев, 1907.

Поступила 25.02.94.

#### THROMBOPLASTINEMIA—AN INITIATOR OF CONTINUOUS HEMOCOAGULATION IN ORGANISM AND DISSEMINATED INTERAVASCULAR COAGULATION SYNDROME

I. A. Andrushko

#### Summary

The concept of thromboplastinemia as an initial factor of physiologic and pathologic intravascular activation of hemostasis system is fully validated. It is stated that tissue thromboplastin comprises «the fragments» of cell membranes where 5'-nucleotidase is the marker enzyme. The increase of this enzyme activity is indirect evidence of the presence of tissue thromboplastin in vascular bed, that is bears witness to thromboplastinemia. Experimentally and in clinic the direct correlation is established between the activity increase of 5'-nucleotidase and the extent of hypercoagulemia, proving the presence of relationship between thromboplastinemia and intravascular blood coagulation.