

УДК 615.273: 612.115.12

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕТАЛЛОДЕКСТРАНОВ *IN VITRO*.

Воробей Е. В. (Учреждение образования «Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова», кафедра анатомии и физиологии человека)

Аннотация. В работе обсуждаются результаты влияния комплексносвязанных с декстраном железа, кобальта и меди на состояние гемостазиологического равновесия и фибринолитическую активность. Выявлено, что металлодекстраны вызывают прогрессирующий гемостатический дисбаланс, который характеризуется увеличением концентрации фибриногена, признаками тромбинемии и дисбаланса фибринолитической активности. Полученные данные имеют прикладное значение в понимании механизмов возникновения токсических эффектов препаратов железа для парентерального применения.

В настоящее время получены многочисленные свидетельства в пользу того, что парентеральное введение препаратов железа, применяемых при коррекции железодефицитных состояний, может сопровождаться рядом негативных синдромов, в основе которых, как правило, лежат гематологические и иммунологические механизмы [4; 5]. К подобным препаратам следует отнести и отечественные металлодекстраны рондферрин и спейсферрон, содержащие помимо железа комплексносвязанные Co^{2+} (спейсферрон), Co^{2+} и Cu^{2+} (рондферрин) [2]. Влияние самих по себе комплексносвязанных с декстраном Fe^{2+} , Co^{2+} и Cu^{2+} , а тем более их комбинации на состояние гемостазиологического равновесия остается практически неизученным, а использование декстрана таит в себе опасность индукции тромбоцитопении *in vivo*, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Материалы и методы исследования: Объектом настоящего исследования послужили образцы венозной крови, полученной при венепункции кубитальных вен 98 добровольцев мужчин в возрасте от 18 до 35 лет, не принимавших на момент исследования никаких лекарственных препаратов. Металлодекстраны (МД) добавлялись в образцы цельной крови *in vitro* (70 мкл /мл для рондферрина и 10 мкл/мл для спейсферрона), что не превышает среднетерапевтических доз и позволяет, таким образом, избежать прямых токсических эффектов [2]. С целью исключения влияния модифицированного декстрана самого по себе проведено аналогичное исследование при инкубации образцов крови с неорондексом (как препаратом на основе только модифицированного декстрана, также в количестве 70 мкл/л). В дальнейшем образцы крови с препаратами инкубировались в пластиковых тубах при $37^{\circ}C$ с оценкой состояния коагуляционного гемостаза и фибринолитического потенциала через 60 и 180 минут от начала инкубации образцов крови с МД по сравнению с исходными значениями. Состояние коагуляционного гемостаза было исследовано с помощью следующей серии тестов: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновый индекс (ПТИ), подтвержденный МНО (международным нормализованным отношением); определение концентрации фибриногена; тромбиновое время (ТВ); концентрация растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) полуколичественным седиментационным методом в капилляре при модификации β -нафтолового, этанолового и протамин-сульфатного тестов. Фибринолитический потенциал оценивался по тестам хагеман- (ХЗФ) и эуглобулин-зависимого фибринолиза (ЭЗФ) [3]. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью пакета программ «Statistica 6.0».

Результаты и их обсуждение: Уже через 60 мин после введения спейсферрона обнаружено укорочение АЧТВ, тогда как ни после введения неорондекса, ни рондферрина по первой фазе коагуляционного гемостаза достоверных изменений не обнаружено. По второй фазе свертывания крови достоверных изменений не выявлено ни с одним из декстранов. По третьей фазе свертывания крови наблюдается статистически значимый рост концентрации фибриногена после введения как спейсферрона, так и рондферрина. Отмечается также однонаправленный рост концентрации РКМФ (по бета-нафтоловой, этаноловой и протамин-сульфатной пробам), свидетельствующий о развитии тромбинемии *in situ*, что подтверждается и укорочением тромбинового времени. Описанные изменения указывают на возможность тромбин-индуцированных апоптотических изменений тромбоцитов, поскольку тромбин является одним из хорошо изученных индукторов запуска апоптоза этих форменных элементов. Тенденция к гиперкоагуляции сопровождается и изменениями фибринолитической активности: торможением ХЗФ после введения рондферрина при устойчивой тенденции к активации ЭЗФ.

Таким образом, кратковременный эксперимент с МД вызвал значимые изменения гемостазиологического равновесия, которые связаны с развитием гиперкоагуляции и ро-

стом концентрации фибриногена. Результаты исследования концентрации РКМФ указывают на развитие тромбинемии. Кратковременная экспозиция привела и к изменениям фибринолитической активности. Ее усиление, по данным ЭЗФ, в некоторой степени предотвращает смещение гемостазиологического равновесия при введении рондферрина.

Наибольший интерес представляет наблюдаемый рост концентрации фибриногена *in vitro*, тогда как основная масса этого белка *in vivo* синтезируется печенью. Источники свертываемого фибриногена в разработанной модели *in vitro* остаются не ясными и, вероятнее всего, имеют клеточную природу. Нельзя также исключить причастность к этому секреторных гранул тромбоцитов, либо иных форменных элементов крови, депонирующих фибриноген.

Дальнейшие результаты исследования динамики свертывающей и противосвертывающей систем крови при продолжении эксперимента показали, что изменения гемостазиологической картины через 180 минут инкубации соответствуют тем, которые были зафиксированы в начальной части эксперимента. Отмечается усугубление нарушения гемостатического баланса, которое проявляется «нормализацией» АЧТВ. Отмечается сохраняющаяся разбалансировка остальных параметров гемостаза, которая указывает на то, что исчезновение гиперкоагуляции с увеличением времени инкубации, скорее всего, является предшественником развития гипокоагуляции.

Обнаружен на фоне выявленного в эксперименте смещения гемостазиологического равновесия рост концентрации фибриногена (что может быть следствием высвобождения тромбоцитарного пула или апоптотического шеддинга) и его паракоагуляционных дериватов как маркеров тромбинемии, а инициированное МД повышение концентрации фибриногена способно оказывать влияние на реологические показатели крови [1].

Таким образом, можно сделать обоснованное предположение о том, что МД *in vitro* вызывают прогрессирующий гемостатический дисбаланс, который, помимо дисфункции тромбоцитов, характеризуется увеличением концентрации фибриногена (клеточного происхождения), признаками тромбинемии и дисбаланса фибринолитической активности плазмы крови.

Литература

1. Галенок, В. А. Гемореология при нарушениях углеводного обмена. / В. А. Галенок. – Новосибирск: Наука. – 1987. – 262 с.
2. Гапанович, В. Н. / Кровезамещающий раствор на основе металлодекстранового комплекса – рондферрин / В. Н. Гапанович, П. Т. Петров, Е. П. Иванов и др. // Мат. межд. конф. «Актуальные проблемы разработки и производства кровезаменителей и препаратов крови», Минск, (28 ноября-1 декабря 1994г.). – Минск, 1994. – С. 29–32.
3. Иванов, Е. П. Руководство по гемостазиологии / Е. П. Иванов. – Минск: Беларусь. – 1991. – 302 с.
4. Fishban, S. Safety in iron management / S. Fishbane // Am. J. Kidney. Dis. – 2003. – Vol. 41 (suppl 5). – P. 18–26.
5. Rooyackers, T. M. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo / T. M. Rooyackers, E. S. Stroes, M. P. Kooistra // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 32. – P. 9–16.