

3. Lowry O. M., Rosenbrough W. I., Farr A. D., Radall R. V. // Journ. Biol. Chem. 1951. V. 193. P. 265.
4. Кахнович Л. В. Фотосинтетический аппарат и световой режим. Мн., 1980.
5. Осипова О. П. // Материалы Всесоюз. совещ. Пуцшино, 1973. С. 59.
6. Рубин А. Б., Венедиктов П. С., Кренделева Т. Е., Пашенко В. З. // Фотосинтез и продукционный процесс. М., 1988. С. 29.
7. Nobel P. S., Hartssock T. L. // Physiol. plant. 1981. V. 51. № 2. P. 163.

УДК 661.728:615.9-99

В. А. СТЕЛЬМАХ, Т. Л. ЮРКШТОВИЧ, Г. Г. КОНДРАТЕНКО

ПОЛИКАПРАН. 3. ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КОАГУЛОПАТИЯХ

The haemostatic activity of the polycapran at the experimental (phenilin, heparin, radiation) coagulopathies on the rabbits and white rats was studied. The large efficacy of the polycapran was established.

Полимер – лекарственный комплекс полиангидроглиукуроновой (ПАГК) и Σ -аминокапроновой (Σ -АКК) кислот осуществляет эффективный местный гемостаз травматических кровотечений различной локализации и силы (вплоть до фонтанирующих из мелких артериол). Однако особенности кровоостанавливающей активности препарата, получившего название поликапран [1], при нарушениях в свертывающей системе не изучены. В то же время проблема остановки кровотечений у больных, страдающих коагулопатиями различного генеза, является чрезвычайно актуальной [2, 3]. Настоящее сообщение посвящено исследованию гемостатической активности поликапрана при моделировании у лабораторных животных кровотечений на фоне медикаментозно и радиационно обусловленных изменений в свертывающей системе крови.

Материал и методика

Эксперименты выполнены на 226 белых крысах массой 200–240 г и 18 кроликах массой 3–4 кг. Моделирование геморрагических коагулопатий и оценку эффективности гемостатиков проводили в трех сериях экспериментов. Первая серия (кролики) – экспериментальное нарушение гемокоагуляции вызывали внутрижелудочным введением антикоагулянта непрямого действия фенилина (3 мг/кг, трехкратно в течение 3 сут). После этого на модели кровотечения из резаной раны печени [4] сравнивали гемостатическую активность марли кровоостанавливающей и поликапрана. На отдельной группе кроликов (контроль) гемостаз осуществляли традиционными методами (шов Кузнецова-Пенского, тампонада кетгутотом и /или сальником). Вторая серия (крысы) – с помощью антикоагулянта прямого действия гепарина [5] путем пятикратных внутривенных инъекций в течение 5 сут по 500 ЕД добивались резкой коагулопатии. Третья серия (крысы) – с помощью общего однократного рентгеновского облучения в дозе 6,2 Гр [6] вызывали выраженные сдвиги в функциональном состоянии свертывающей системы крови на 3–4-е сут после воздействия. У животных второй и третьей серии моделировали: а) наружное поверхностное (капиллярное) кровотечение из линейной раны кожи спины; б) наружное глубокое кровотечение из травматически поврежденных частичной ампутацией хвоста артериол и венул; в) паренхиматозное кровотечение из дозированной раны печени. Скорость остановки кровотечения салфетками из марли медицинской (ГОСТ 9412-77), марли кровоостанавливающей (ФС 42-1116-88) и поликапрана фиксировали по секундомеру. Кроме этого, на модели печеночного кровотечения у крыс изучали кровоостанавливающую активность растворов поликапрана и его ингредиентов по методу [7]. Контроль за функциональным состоянием свертывающей системы крови проводили общепринятыми методами [8]. Оперативные вмешательства на животных осуществляли под гексеналовым наркозом (внутрибрюшинно, 60–80 мг/кг). Экспериментальные данные обработаны статистически [9].

Результаты и их обсуждение

Фенилин нарушает конечный этап синтеза факторов VII, X, II и IX свертывающей системы крови. Вследствие этого концентрация последних в плазме снижается, а незавершенные факторы типа PIVKA лишены возможности взаимодействовать с ионами кальция и осуществлять тромбогенез [10]. Поэтому в результате трехкратного введения фенилина у кроликов возникает геморрагический синдром, на фоне которого кровотечение из резаной раны печени традиционными методами хирургического гемостаза не купируется. Все взятые в эксперимент животные погибли в течение 1–2 сут при явлениях массивного печеночного кровотечения. В то же время поликапран осуществляет гемостаз в течение 2,5–3,0 мин, а марля кровоостанавливающая – 3,5–4,0 мин. На геморрагической поверхности образуется темно-коричневая пленка из разволокненной ткани гемостатиков. Однако 66,7 % кроликов, остановка кровотечения у которых осуществлялась с помощью марли кровоостанавливающей, погибли на 2–3-е сут после операции. Причиной летальных исходов послужило массивное повторное внутреннее кровотечение. Все гемостазированные поликапраном кролики выжили и в период 14-суточного наблюдения признаков повторного внутреннего кровотечения у них не обнаружено.

Таблица 1

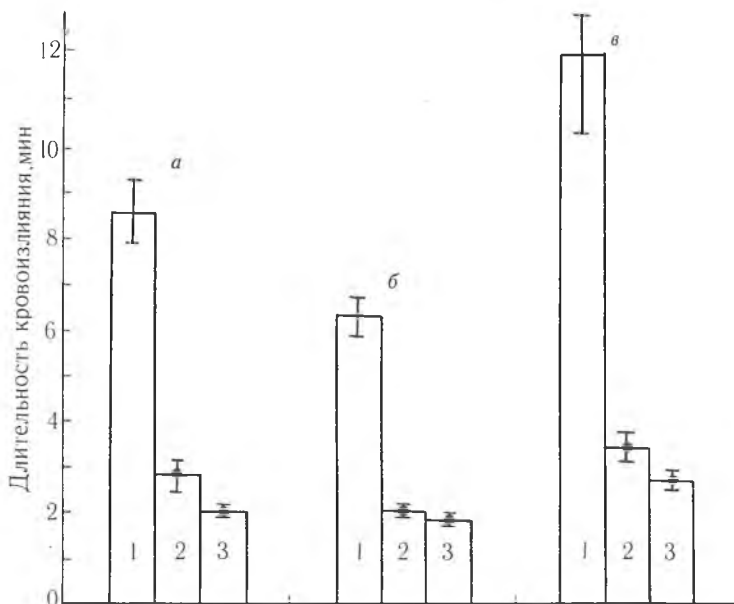
Некоторые гематологические показатели белых крыс с нарушениями в свертывающей системе крови, вызванными длительной гепаринизацией и тотальным рентгеновским облучением (M±m)

Гематологические показатели	Значения показателей при:			
	6-кратной гепаринизации (внутрибрюшинно, суммарная доза 2500 ЕД)		однократное общее облучение в дозы 6,2 Гр (3–4-е сут после воздействия)	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Продолжительность кровотечения из стандартной раны печени, с	263,7±17,4	464,5±66,6*	263,7±17,4	501,5±41,9*
Активность протромбина, %	103,8±6,02	35,7±5,07*	112,7±3,85	74,5±1,29*
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	156,0±2,54	83,3±5,52*	355,8±11,0	169,6±3,79*
Окончание свертываемости крови, с	101,5±5,6	707,2±112,8*	74,5±3,34	165,3±33,6*
Количество эритроцитов, 10 ¹² /л	6,63±0,01	5,74±0,17*	5,43±0,05	5,09±0,03
Содержание гемоглобина, г/л	147,8±3,14	102,5±4,53*	134,0±1,15	129,3±1,22
Цветной показатель, усл. ед.	0,67±0,03	0,53±0,008*	0,73±0,09	0,76±0,006
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	13,45±1,01	24,88±0,80*	11,90±0,37	3,03±0,14*

Примечания: *—здесь и в табл. 3—статистически достоверное изменение показателя по сравнению с параллельным контролем.

Генерализованное геморрагическое действие гепарина связывают с блокадой на разных уровнях коагуляционного каскада [11], при этом прямой антикоагуляционный эффект препарата сочетается с цитотоксическим действием фиксированного на сосудистом эндотелии комплекса антитромбин III–гепарин, приводящего к повышению проницаемости стенок кровеносных сосудов [12]. Длительное интраперитонеальное введение гепарина вызывает резко выраженный гипокоагуляционный

эффект, сравнимый с многократным внутримышечным введением крысам массивных доз этого антикоагулянта [13]: тромбоцитопения, снижение активности протромбина, резкое увеличение продолжительности кровотечения и времени свертываемости крови. Кроме этого, наблюдаются значительный лейкоцитоз и признаки гипохромной анемии со снижением количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови (табл. 1). В этих условиях обработка ран различной локализации поликапраном позволяет эффективно осуществлять гемостаз и препятствовать развитию повторных кровоизлияний (рисунок). Активность



Длительность кровоизлияния у гепаринизированных белых крыс при гемостазе салфетками из марли медицинской (1), марли кровоостанавливающей (2) и поликапрана (3) модельных parenхиматозного (а), капиллярного (б) и глубокого поверхностного (в) травматических кровотечений:

⊥ — статистически достоверные отличия от показателей первой группы

поликапрана значительно превосходит действие марли медицинской (в 3,5–4,4 раза, $p < 0,001$) и препарата сравнения — марли кровоостанавливающей (в 1,3–1,4 раза, $p < 0,05$). С целью уточнения влияния ПАГК и Σ -АКК на скорость остановки кровотечения из стандартизированной раны печени [7] изучены гемостатические свойства коллоидных растворов поликапрана и ПАГК, а также Σ -АКК. Установлено, что в принятых условиях эксперимента 5 %-й коллоидный раствор ПАГК обладает выраженной местной прокоагулянтной активностью; 1,4 %-й раствор Σ -АКК не проявляет гемостатических свойств при кровотечениях из печени гепаринизированных крыс и только десятикратное увеличение концентрации антифибринолитного препарата приводит к достижению статистически значимых эффектов (табл. 2). В то же время коллоидный раствор поликапрана, содержащий 3,6 % ПАГК и 1,4 % Σ -АКК, осуществляет полный гемостаз в течение $127,4 \pm 6,3$ с, что превосходит действие всех изученных ингредиентов.

Резкая лейкопения и тромбоцитопения, выраженные изменения в свертывающей активности крови, возникающие на 3–4-е сут после тотального облучения крыс рентгеновскими лучами в дозе 6,2 Гр (см. табл. 1), являются типичными признаками реакции крови в скрытый период острой лучевой болезни [6, 14]. Без проведения в это время эффективных гемостатических мероприятий кровотечения из ран явля-

ются смертельными. Применение тампонов из медицинской марли позволяет добиться первичной остановки кровотечений только у отдельных крыс за 7,9+11,4 мин, однако в результате повторных кровоизлияний за 1–2 ч наступает гибель всех животных. В то же время марля

Таблица 2

Эффективность купирования паренхиматозного кровотечения у гепаринизированных крыс растворами ингредиентов поликапрана (M±m)

Группы животных	Исследуемые растворы	Продолжительность кровотечения, с	Градиент достоверности, p
1.	0,85 %-й раствор NaCl (контроль)	464,5±66,6	
2.	5,0 %-й коллоидный раствор Na-ПАГК (ОЕ _{COOH} = 1,4 мг-экв/г)	147,5±19,4	p ₁ < 0,001
3.	1,4 %-й раствор Σ-аминокапроновой кислоты	396,2±36,7	p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,001
4.	14,0 %-й раствор Σ-аминокапроновой кислоты	174,0±20,2	p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,01
5.	5 %-й коллоидный раствор натриевой соли поликапрана, содержащий 1,4 % Σ-аминокапроновой кислоты и 3,6 % ПАГК с ОЕ _{COOH} = 1,4 мг-экв/г	127,4±6,3	p ₁ < 0,001 p ₂ > 0,05 p ₃ < 0,01 p ₄ < 0,05

кровоостанавливающая и поликапран достаточно эффективно купируют кровотечения из ран у облученных крыс (табл. 3). При этом гемостатическая активность поликапрана статистически достоверно превышает действие препарата сравнения на моделях паренхиматозного и глубокого наружного кровотечения с повреждением венул и артериол. Следует

Таблица 3

Эффективность гемостатических препаратов при травматических кровотечениях у радиационно облученных крыс (M±m)

Изучаемые препараты	Время гемостаза (мин) при:		
	паренхиматозном кровотечении	поверхностном наружном кровотечении	глубоком наружном кровотечении
Марля медицинская по ГОСТ 9412-77	10,33±0,57	7,92±1,17	11,35±0,43
Марля кровоостанавливающая по ФС—42-1116-88	4,58±0,88*	4,08±0,40*	7,17±0,62*
Поликапран по ВФС-42-2033-90	1,75±0,21*	1,92±0,33*	2,92±0,38*

отметить, что коллоидные растворы ПАГК и поликапрана также обладают резкой местной прокоагулянтной активностью при печеночном кровотечении у крыс с радиационно индуцированными нарушениями в свертывающей системе крови. Так, продолжительность кровотечения из стандартизированной раны печени, обработанной 0,85 %-ным раствором NaCl (контроль), составляет 501,5±41,9 с, обработанной 5 %-ным раствором ПАГК (ОЕ_{COOH} 1,4 мг-экв/г) – 257,5±33,6 с (p<0,001), а 5 %-ным раствором поликапрана – 175,6±15,1 с, что статистически достоверно в 2,86

раза меньше показателей контроля ($p < 0,001$) и в 1,47 раза – ПАГК ($p < 0,05$). Эффективные местные гемостатические свойства полимер-лекарственного комплекса ПАГК и Σ -АКК в условиях острой лучевой болезни являются весьма ценными для медицинской практики, ибо изолированное применение Σ -АКК при радиационно отягощенных травмах и ранах даже в массивных дозах и в виде внутривенных трансфузий не позволяет добиться эффективного гемостаза [15].

Следовательно, полимер-лекарственный комплекс полиангидроглюкуроновой и Σ -аминокапроновой кислот, известный под названием поликапран, обладает выраженными прокоагулянтными свойствами при паренхиматозном, капиллярном и глубоком наружном кровотечениях у экспериментальных животных с медикаментозно (антикоагулянты непрямого – фенилин и прямого действия – гепарин) и радиационно (общее рентгеновское облучение в дозе 6,2 Гр) обусловленными коагулопатиями.

Список литературы

1. Поликапран / ВФС 42-2033-90. М., 1990.
2. С к и п е т р о в В. П. Тканевая система свертывания крови и тромбогеморрагический синдром в хирургии. Саранск, 1978.
3. Современная гематология и онкология / Под ред. Дж. Лобун и др.: Пер. с англ. М., 1983.
4. Л о п у х и н Ю. М. Экспериментальная хирургия. М., 1971.
5. Г р и ц ю к А. И. Клиническое применение гепарина. Киев, 1981.
6. Ж е р б и н Е. А., Ч у х л о в и ч А. Б. Радиационная гематология. М., 1989.
7. Г а ц у р а В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М., 1974.
8. Б а н у д а В. П., Б а р к а г а н З. С., Г о л ь д б е р г Е. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980.
9. Б е л е н ь к и й М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.
10. З у б а и р о в Д. М. Биохимия свертывания крови. М., 1978.
11. Б а р к а г а н З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., 1988. 2-е изд.
12. Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии / Под ред. О. К. Гаврилова, В. А. Люсова. М., 1982.
13. К у д р я ш о в Б. А., П а с т о р о в а В. Е., Л я п и н а Л. А. // Вопр. мед. химии. 1985. Т. 31. Вып. 3. С. 37.
14. К а з а к о в М. Г., К а з а к о в Ю. М. // Здравоохранение (Кишинев). 1973. № 5. С. 11.
15. К о р о б к и н а А. Г., К а ц ю б и н с к и й И. Н., З и м и н а Э. П. // Военно-медицинский журнал. 1971. № 2. С. 42.