

2. Жвавий Н. Ф., Визгалов О. В., Орлов С. А., Ионина Е. В. Взаимосвязь типа телосложения и функциональных параметров кардиореспираторной системы у жителей Тюменской области // Научный вестник ТГМА. Тюмень. 2003. № 2 (24). С. 39.
3. Лешукович Ю. В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм ХНЗЛ у взрослых // Пульмонология. 1994. № 3. С. 57-62.
4. Лимаренко А. П. Показатели физического развития студентов 17 лет педагогического университета северного региона // Проблемы формирования здоровья и здорового образа жизни: М-лы 3 Всерос. конф. Тюмень, 2005. С. 233-235.
5. Соколов А. Г., Визгалов О. В. Показатели внешнего дыхания у соматических типов юношеской возрастной группы населения Тюменской области // Югра-гео: М-лы межд. симпозиума Ханты-Мансийск. 2004. С. 222-224.
6. Чимаров В. М. Здоровый образ жизни: современные проблемы и подходы к их решению // Проблемы формирования здоровья и здорового образа жизни: М-лы 3 Всерос. конф. Тюмень. 2005. С. 30-33.
7. Никитюк Б. А. Конституция человека // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Серия «Антропология». 1991. № 4. С. 3-149.
8. Чтецов В. П. Конституция человека // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Серия «Морфология человека и животных». 1974. № 6. С. 71-99.

*Гульнур Ахмеровна СУЛКАРНАЕВА —  
доцент кафедры гигиены с основами экологии  
Тюменской государственной медицинской  
академии, кандидат педагогических наук*

УДК 57.052:115.616.151.5

## **ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ТРОМБИНУ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРОМБИН-ФИБРИНОГЕН В КРОВОТОКЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*АННОТАЦИЯ. Ограничения функциональной активности щитовидной железы или ее удаление уменьшают интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген и повышают толерантность к тромбину пропорционально степени снижения уровня гормонов  $T_3$  и  $T_4$  в крови.*

*Restrictions of functional activity of a thyroid gland or its removal reduce intensity of interaction thrombin-fibrinogen and raise tolerance to thrombin proportionally degrees of decrease in the contents hormones  $T_3$  and  $T_4$  in blood.*

### **Введение**

Экспериментальные исследования не дали четкого представления об изменениях гемостаза при гипофункции щитовидной железы /ЩЖ/ — при гипотиреоидном состоянии находили как признаки роста свертывающей активности крови, так и гипокоагулемию [1]. Противоречивы также результаты обследования больных с гипотиреозом: изменения одних показателей свидетельствуют о снижении коагуляционной способности, сдвиги других — об активации гемостаза [2]. Вместе с тем выполненные в клинике исследования выявили связь между уровнем тиреоидных гормонов в крови и состоянием отдельных показателей гемостаза: с ростом концентрации тироксина / $T_4$ / или трийодтиронина / $T_3$ / наблюдали учащение положительных паракоагуляционных проб [3]. Известно, что изменение частоты этих проб при дисфункции ЩЖ косвенно указывает на связь между непрерывным внутрисосудистым свертыванием крови /НВСК/, зависящим от интенсивности взаимодей-

ствия тромбин-фибриноген /ВТФ/, и содержанием тиреоидных гормонов в кровотоке. С позиций проведенного нами исследования важно, что интенсивность НВСК указывает на склонность к тромбозам или гемorragиям [4, 5, 6].

**Цель нашего исследования** — изучить связь между функциональной активностью ЩЖ, контролируемой по содержанию в крови  $T_3$  и  $T_4$ , и скоростью взаимодействия тромбин-фибриноген, как фактора, позволяющего оценить интенсивность НВСК.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах ( $170 \pm 12$  г), содержащихся в период опытов на вязком рационе (овсяная и ячменная крупы), в состав которого вводили мерказолил или 6-метилтиоурацил /6-МТУ/. Удаляли ЩЖ у крыс, находящихся в состоянии глубокого хлороформного наркоза, через линейный разрез над проекцией гортани с последующим наложением кетгутовых швов. Кровь для анализа брали из яремной вены непосредственно в шприц со стабилизатором. В плазме крови определяли уровень  $T_3$ ,  $T_4$  (радиоиммунный метод с набором «Рио- $T_3$ -ПГ и Рио- $T_4$ -ПГ»), а также продукты, содержание которых позволяет судить об интенсивности ВТФ, следовательно, и НВСК: 1) продукты деградации фибрина /ПДФ/ [7] — маркер коагуляционной активности [8]; 2) D-димеры — маркеры коагуляционной активности или компенсаторного фибринолиза [9] (набор «D-dimer test», Roche); 3) растворимые комплексы мономерного фибрина /РКМФ/ — показатель коагуляционной активности [10] — определение по описанию [11]; 4) осаждаемый тромбином фибриноген [12], снижение уровня которого — косвенный признак ускорения НВСК [13]; 5) факторы  $P_3$  и  $P_4$ , косвенно отражающие уровень тромбинемии [14]. Толерантность к тромбину рассчитывали по убыли фибриногена в плазме, используя запатентованную методику [15].

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений, вычисляя  $M$ ,  $m$  и  $\sigma$ , коэффициенты Стьюдента ( $t$ ) и степень вероятности ( $P$ ). Различия считали достоверными при  $P < 0.05$ .

**Результаты и обсуждение.** У животных, которые получали тиреостатический препарат мерказолил, к 15 дню достоверно снизилось содержание  $P_3$  и  $P_4$  в плазме крови, т.е. понизилась функциональная активность щитовидной железы.

Содержание маркеров ВТФ снизилось уже к 12, и заметнее — к 15 дню наблюдений. Концентрация фибриногена, напротив, возросла к тем же дням. Следовательно, угнетение функциональной активности ЩЖ сопровождается замедлением процесса ВТФ.

Толерантность к тромбину определили на 12 и 15 дни введения мерказолила: на 12 день толерантность к тромбину повысилась против контроля, принимаемого за 100, 125 и 147% соответственно ( $P < 0.05$  в обоих случаях). Это свидетельствует, что снижение уровня маркеров ВТФ в кровотоке может явиться признаком роста толерантности к тромбину, т.е. признаком более выраженной способности организма реагировать на повышение тромбинемии. Отметим, что в этом аспекте наши данные согласуются с тем, что рост содержания маркеров ВТФ в плазме сопровождается снижением толерантности к тромбину [16].

В следующей серии экспериментов использован более мощный тиреостатик — 6-МТУ, который вводили крысам в дозе 300 мг/кг в течение более длительного периода — до 30 дней (ранее показано, что именно в такие сроки он проявляет значительный антитиреоидный эффект [17]).

И действительно, в наших опытах к 15 и 30 дням выявилось более выраженное снижение уровня обоих гормонов. К этому же сроку заметнее, чем при введении мерказолила, упало содержание всех исследованных маркеров ВТФ. Таким образом, и в данном случае выявилась связь между содержанием тиреоидных гормонов и маркеров ВТФ, т.е. между содержанием гормонов и НВСК.

Еще более значительные сдвиги выявились после тиреоидэктомии: уже через 1 сутки резко снизилось содержание  $T_3$  и  $T_4$ , столь же резко их уровень продолжал падать и в последующем, оказавшись через 3 суток ниже исходного на 97%.

Содержание маркеров ВТФ через 1 сутки обнаружило лишь тенденцию к снижению, не подтверждаемую статистически, однако явную, так как уменьшилось содержание каждого из определявшихся продуктов. Через 2 суток эта тенденция проявилась в виде достоверного снижения, ставшего весьма заметным через 3 суток. Так как изменение содержания маркеров НВСК произошло позднее, чем изменение содержания гормонов, можно рассматривать сдвиги интенсивности ВТФ следствием сдвигов уровня тиреоидных гормонов.

Согласно цели исследований, нас интересовало в первую очередь соотношение между интенсивностью снижения уровня тиреоидных гормонов и интенсивностью снижения маркеров ВТФ.

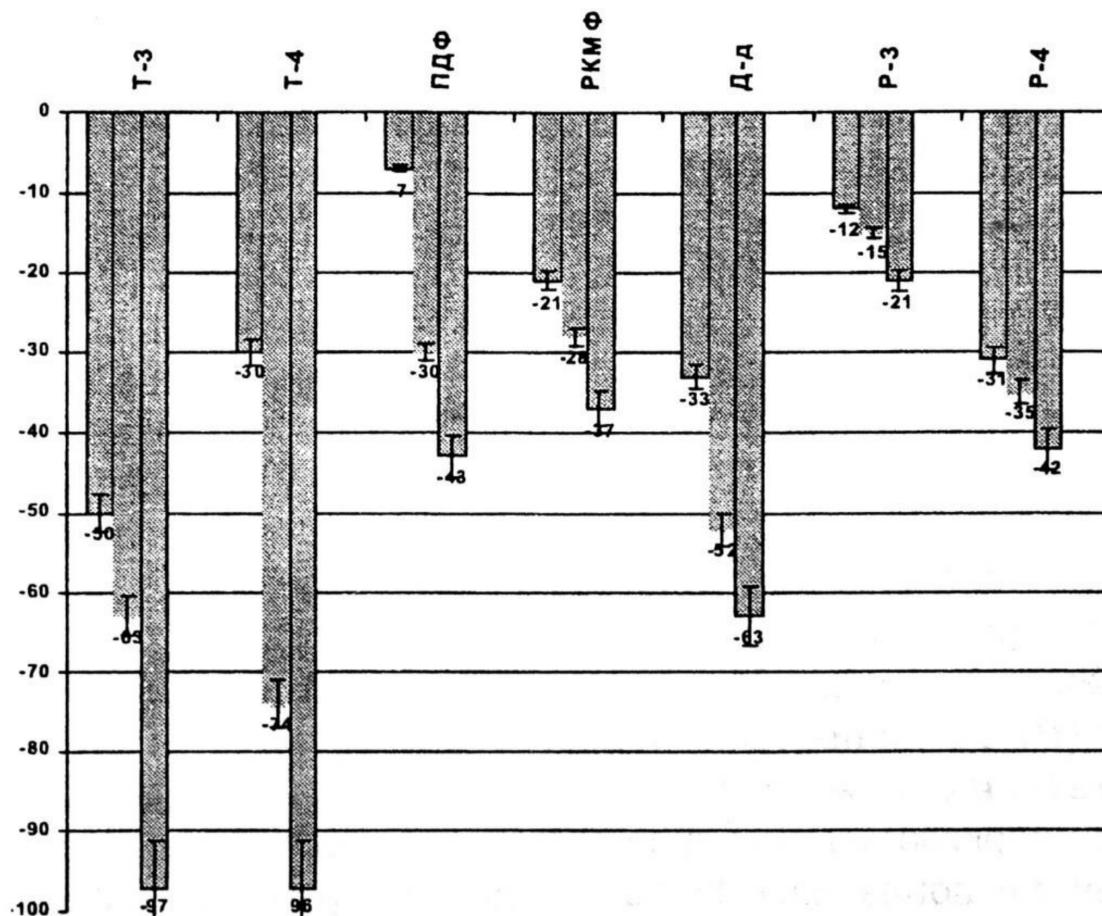


Рис. 1. Степень снижения содержания в кровотоке гормонов ЩЖ ( $T_3$  и  $T_4$ ) и маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген. На абсциссе слева направо приведены определявшиеся компоненты, на оси ординат (оси значений) — степень снижения уровня этих компонентов в процентах к контрольному значению

На диаграмме (рис. 1) видно, что снижению содержания  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови во всех случаях сопутствует снижение содержания маркеров ВТФ. Причем более интенсивным сдвигам уровня гормонов соответствует более значительное снижение маркеров, т.е. имеется прямая зависимость между этими компонентами крови, хотя она и не носит линейного характера. Заметим, что ранее установлена прямая зависимость прироста содержания маркеров ВТФ от интенсивности процессов липидпероксидации [18]. Если принять во внимание то, что гормоны ЩЖ, вводимые извне, активируют процессы липидпероксидации [19], можно полагать, что зависимость между интенсивностью функционирования ЩЖ и уровнем маркеров опосредована изменением уровня липидпероксидов в кровотоке.

### Выводы

1. Угнетение функциональной активности щитовидной железы сопровождается снижением плазменного содержания маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген в степени, пропорциональной интенсивности снижения уровня тиреоидных гормонов в кровотоке.

2. Пропорционально снижению содержания тиреоидных гормонов в кровотоке повышается толерантность животных к тромбину, т.е. их способность переносить гипертромбюинемию.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гурьянова А. И. Атиреоз и гепариновая активность крови // Гепарин. М., 1973. С. 91-92.
2. Кайдашев И. П. Взаимосвязь процессов иммунитета, гемостаза, перекисного окисления липидов и состояния поверхностных молекул эритроцитов у больных сахарным диабетом, гипотиреозом и диффузным токсическим зобом / И. П. Кайдашев, Э. И. Кайдашева, И.С.Кайдашева // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. Полтава, 1995. С. 29.
3. Сулкарнаева Г. А. Связь липидпероксидации и гемостаза, вторичность гипокоагуляционных сдвигов при гипертиреозе / Г. А. Сулкарнаева // Фундаментальные исследования (М.). 2004. № 5. С. 131-132.
4. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 528 с.
5. Бокарев И.Н. Тромбозы, предтромботические состояния, тромбофилии и гиперкоагуляция / И. Н. Бокарев // Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения, 2000 в. С. 39-43.
6. Бышевский А. Ш. Непрерывное внутрисосудистое свертывание крови при изменениях липопероксидации / А. Ш. Бышевский, С. Л. Галян, В. А.Полякова и др. // Вестник ТГУ. 2003. № 5. С. 248-255.
7. Бышевский А. Ш. Способ определения содержания продуктов деградации фибрина в плазме / А. Ш. Бышевский, И. А. Мухачева, В. М. Шафер // а. с. № 1659855. Публик. Бюлл. № 24. 30.06.1991.
8. Рудницкая Т. А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / Барнаул. 2003. 22 с.
9. De Moerloose P. Should neurologists measure D-dimer concentrations? / De P. Moerloose, F. Boehlen // Lancet Neurol. 2003. № 2. P. 77.
10. Ветрилэ С. Т. Массивная кровопотеря и коагуляционный гемостаз у детей и подростков, подвергшихся хирургическому лечению сколиоза / С. Т. Ветрилэ, Л. Г. Захарин, С. А. Васильев и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. 2 (14). С. 40-44.
11. Момот А. П. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста / А. П. Момот, В. А. Елыкомов, З. С. Баркаган // Клин. лабор. диагностика. 1999. № 4. С. 17-20.
12. Бышевский А.Ш. Метод определения антиплазмина в сыворотке крови / А.Ш.Бышевский, В. Мохнатов // Система свертывания крови и фибринолиза. Киев: Здоровья. 1969. С. 220.
13. Wada H. The diagnosis and treatment of the DIC-syndrome / H.Wada, C.Esteban, H.Gabbaza e.a. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003, № 1. С. 16-22.
14. Балуда В. П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В. П. Балуда, З. С. Баркаган, Е. Д. Гольдберг и др. // Томск, 1980. 310 с.
15. Бышевский А. Ш. Способ определения толерантности животных к тромбину / А. Ш. Бышевский, Л. В. Михайлова, Р. Г. Алборов и др. // Патент № 2219546, приоритет от 04.05.2000, зарегистрирован в Госреестре изобретений РФ 20.12.2003
16. Умутбаева М. К. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал тромбоцитов как факторы, определяющие интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тюмень, 2005. 45 с.
17. Мыслик О. Ф. Зависимость гемостатических сдвигов при разных тиреоидных состояниях от интенсивности процессов перекисного окисления липидов: Автореф. дис. ... к. б. н. Тюмень, 2001. 22 с.
18. Бышевский А. Ш. Антиоксиданты в коррекции гемокоагуляционных сдвигов / А. Ш. Бышевский, М. К. Умутбаева, Р. Г. Алборов // Москва: Медицинская книга, 2004. 79 с
19. Бышевский А. Ш. Тромбопластин / А. Ш. Бышевский, Д. М. Зубаиров, О. А. Терсенов // Новосибирск: Издательство Новосибирского университета. 1993. 180 с.