

протеолитическое расщепление фибрина (фибринолиз) всегда сопровождают друг друга и связь между ними происходит при активации одного и того же ферментативного каскада, было целесообразно исследовать возможное участие ПБП-1 в процессе фибринолиза, что и явилось целью настоящей работы.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на нелинейных белых крысах-самцах Альбино массой 180-200 г. Всего было использовано 64 животных, которые были распределены на 2 группы: особи группы 1 получили внутривенные инъекции физиологического раствора (0.85% NaCl) – контроль. Животные группы 2 получили ПБП-1, введённый в яремную вену в дозе 1 и 2 мкл/100 г массы тела. Кровь для исследования брали из той же вены с антикоагулянтом 3.8%-ным цитратом натрия в соотношении 9:1. Для определения действия ПБП-1 на фибринолитическую активность плазмы крови крыс были использованы базисные методы исследования системы фибринолиза: спонтанный эуглобулиновый фибринолиз и Хагеман (ХПа)-калликреинзависимый фибринолиз, которые позволяют оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов растворения фибринового сгустка. Для спонтанного эуглобулинового фибринолиза выделяли эуглобулиновую фракцию плазмы. Для ХПа – калликреинзависимого фибринолиза выделяли эуглобулиновую фракцию из обработанной каолином плазмы [5, 6].

В опытах использовали синтетический препарат ПБП-1, полученный в лаборатории природных соединений химического факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Для определения статистической достоверности различий между контрольными опытными выборками использован непараметрический критерий Манна – Уитни U. Уровень значимости $P \leq 0.05$ считали достоверным по сравнению с контролем.

Результаты и обсуждение. Фибринолиз – неотъемлемая часть системы гемостаза, которая предотвращает закупорку кровеносных сосудов сгустками фибрина путём его протеолитического расщепления под воздействием фермента плазмина. Плазмин – сериновая протеаза, образуется из своего неактивного предшественника плазминогена под действием ферментов и белков, которые появляются и активируются в крови при различных процессах.

Фибринолиз, как и процесс свёртывания, протекает по внешнему и внутреннему механизму. Активация внешнего пути осуществляется при помощи тканевых активаторов (тканевой активатор плазминогена и урокиназа), которые в основном синтезируются в эпителии сосудов. В активации фибринолиза по внутреннему механизму принимают участие лизокиназы крови: ХПа фактор, прекалликреины, высокомолекулярный кининоген (ВМК), фактор Виллебранда. Комплекс ХПа + ВМК способен превращать проактиваторы в активаторы плазминогена или непосредственно действовать на плазминоген, переводя его в плазмин.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном замедлении процесса фибринолиза. При низких дозах (1 мкг/100 г массы животного) наблюдалось подавление фибринолитической активности плазмы крови как при спонтанном эуглобулиновом фибринолизе, так и при ХПа-калли-

креинзависимом фибринолизе, на 65 и 64% соответственно (рис. 1, А). Увеличение дозы ПБП-1 до 2 мкг/100 г действовало на время спонтанного эуглобулинового фибринолиза, уменьшая этот показатель до 32 %, а при ХШа-калликреинзависимом фибринолизе наблюдалось уменьшение торможения фибринолитической активности плазмы крови до 20% (рис. 1, Б). Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что в процессе фибринолиза ПБП-1 обладает дозозависимым эффектом и при увеличении его количества наблюдается значительное снижение антифибринолитической активности плазмы крови.

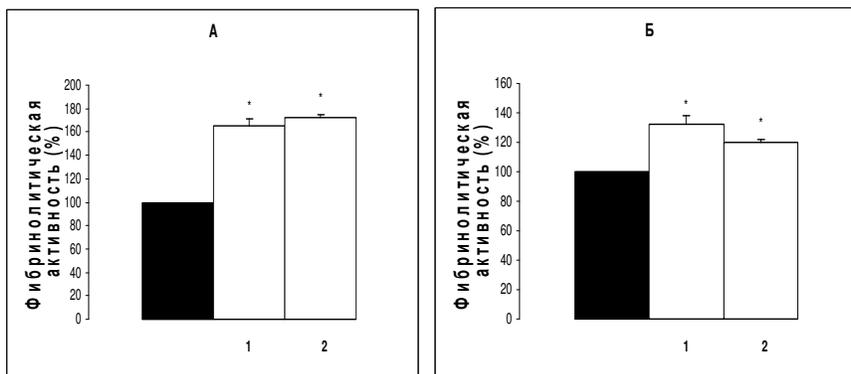


Рис.1. Изменение фибринолитической активности плазмы крови крыс под действием ПБП-1 в дозе: А – 1 мкг/100 г; Б – 2 мкг/100 г; чёрный столбик – контроль, 1 – спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, 2 – ХШа-калликреинзависимый фибринолиз. Достоверные различия между контролем и опытом ($p \leq 0.05$).

Замедление лизиса фибринового тромба означает, что фибринолитический потенциал плазмы, который зависит от состояния эуглобулиновой фракции, уменьшен. Известно, что фибринолитическая активность регулируется или действием прямых ингибиторов, или нарушением связывания ферментов с субстратом. Так как в эуглобулиновой фракции плазмы исключается присутствие ингибиторов фибринолиза, скорость эуглобулинового лизиса может зависеть от содержания активаторов плазминогена, плазмина, фибриногена.

Одной из причин снижения фибринолитической активности, возможно, является отклонение содержания фибриногена в плазме в сторону увеличения, что ранее было обнаружено нами при исследовании действия ПБП-1 в регуляции системы гемостаза [7].

Имеющиеся в литературе данные показывают, что фибринолитическая активность зависит не только от активности ферментов, но и от свойств фибринового сгустка: полнота поперечной сшивки под действием фибринстабилизирующего фактора (ХШа), плотность, толщина, разветвлённость волокон и др. [8]. Она зависит также от таких физических факторов, как проницаемость ферментов, площадь поверхности фибриновых волокон, адсорбция и десорбция белков [9]. Скорость фибринолиза замет-

но замедляется при механической деформации фибрина и повышенной механической прочности фибриновых сгустков [10, 11].

Учитывая тот факт, что ПБП-1 в эуглобулиновой фракции плазмы крови (при отсутствии ингибиторов фибринолиза) дозозависимо подавляет фибринолиз от 20 до 65%, можно предположить, что он может быть использован при лечении кровотечений различных этиологий, которые поддаются лечению антифибринолитическими препаратами.

Институт биохимии им. Г. Бунятына НАН РА

**Յ. Խ. Փարոնյան, Լ. Ս. Գրիգորյան, Ա. Ա. Տեփանյան,
Ր. Մ. Տրապիոնյան**

Влияние пролином богатого пептида ПБП-1 на фибринолитическую активность плазмы крови крыс

Исследовано влияние пролином богатого пептида ПБП-1 на фибринолитическую активность плазмы крови крыс. Для оценки внутреннего и внешнего механизмов деградации фибринового сгустка были использованы методы спонтанного эуглобулинового и XIIa0-калликреинзависимого фибринолиза. Установлено, что ПБП-1 подавляет фибринолитическую активность плазмы крови, в зависимости от дозы продлевая время фибринолиза на 20 -65%.

**Ջ. Խ. Պարոնյան, Լ. Ս. Գրիգորյան, Հ. Ա. Ստեփանյան,
Ռ. Մ. Սրապիոնյան**

Պրոլինով հարուստ պեպտիդ ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը առնետի արյան պլազմայի ֆիբրինոլիտիկ ակտիվության վրա

Ուսումնասիրվել է պրոլինով հարուստ պեպտիդ ՊՀՊ-1-ի ազդեցությունը առնետի արյան պլազմայի ֆիբրինոլիտիկ ակտիվության վրա: Ֆիբրինային մածուկի քայքայման ներքին և արտաքին մեխանիզմները գնահատելու համար օգտագործվել են սպոնտան էուգլոբուլինային և XIIa – կալիկրեին կախյալ ֆիբրինոլիզի մեթոդները: Ստացված տվյալները վկայում են, որ ՊՀՊ-1-ը ճնշում է արյան պլազմայի ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը՝ չափաբաժնից կախված երկարացնելով ֆիբրինոլիզի ժամանակը 20-65%-ով:

**Z. Kh. Paronyan, L. S. Grigoryan, H. A. Stepanyan,
R. M. Srapionyan**

Influence of Proline-Rich Peptide PRP-1 on Fibrinolytic Activity of Rat Blood Plasma

The effect of proline-rich peptide PRP-1 on fibrinolytic activity of rat plasma was investigated. spontaneous euglobulin and XIIa-kallikrein dependent fibrinolysis methods were used to evaluate the internal and external mechanisms of fibrin clot degradation. The data suggest that PRP-1 suppresses the fibrinolytic activity of the blood plasma, and depending on the dose prolongs the time of fibrinolysis by 20-65%.

Литература

1. Galoyan A. A. Brain Neurosecretory Cytokines. New York: Academic Plenum Publishers. 2004.
2. Aprikyan V. S., Galoyan A. A. – Neurokhimiya. 2000. V. 17. N.1. P. 60-63.
3. Srapiomyan R. M., Paronyan Z. Kh., Saakyan F. M., Galoyan A. A. – Neurochemical Journal. 2014. V.8. № 1. P.44-46.
4. Brecher A. S., Galoyan A. A., Srapiomyan R. M., Goggin M. H. J. Investig. Med. – 2000. V.129. Suppl. 5. P. 234 A.
5. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, М. Ньюдиамед – АО. 2008. 292 с.
6. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб. Формат. 2006. 208 с.
7. Срапиомян Р. М., Паронян З. Х., Саакян Ф. М, Галоян А. А. – Нейрохимия. 2014. Т. 31. № 1. С. 54-57.
8. Weisel J. W. – J. Thromb. Haemost. 2007. V. 5. Suppl. 1. P. 116-124.
9. Weisel J. W., Litvinov R. I. – Hematol. Agents Med Chem. 2008. V. 6. P. 161-180.
10. Varju I., Satonyi P., Machovich R. et al. – J. Thromb. Haemost. 2011. V. 9. P. 979-986.
11. Collet J. P., Allali Y., Lesty C. et al. – Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. V. 26. P. 2567-2573.