

## ОСОБЕННОСТИ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ПРИ АЛКОГОЛИЗАЦИИ КРЫС И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

*Г.А. Захаров, Т.Ц. Гурович, В.М. Петров, Г.И. Горихова*

Исследована тенденция к гипокоагуляции при адаптации к высокогорью. Проанализированы коагуляционный потенциал и вязкость крови при принудительной алкоголизации. Рассмотрено влияние милдроната на снижение уровня алкоголя в крови.

*Ключевые слова:* высокогорье; алкоголь; милдронат; гемокоагуляция.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает, что алкоголизм выходит на одно из первых мест среди причин ухудшения здоровья и смерти населения и наблюдается тенденция к увеличению потребления спиртных напитков [1].

У больных хроническим алкоголизмом является усиление внутрисосудистого свертывания, обусловленное активацией сосудистотромбоцитарного звена гемостаза и в меньшей

степени – плазменного звена, что обусловлено активацией контактных факторов свертывания и снижением антитромбиновой активности. Активация фибринолитической системы является компенсаторным ответом на гиперкоагуляцию [2].

А.М. Корякиным с соавт. [3] установлено, что у больных хроническим алкоголизмом II стадии определяется готовность к тромбообразованию на основании снижения тромборезистентности сосудистой стенки, дисфунк-

ции тромбоцитов с повышением готовности их к агрегации, повреждению сосудистого эндотелия, повышения плазменной активности прокоагулянтов, снижения уровня АТ-III и активации фибринолиза.

В эксперименте хроническая алкогольная интоксикация вызывала гиперкоагуляционные сдвиги в сочетании с компенсаторными антикоагуляционными реакциями на них. Это приводило к тромбгеморрагическому синдрому, сопровождающемуся повышением уровня фибриногена Б в 6 раз, толерантности к гепарину на 65 %, свободного гепарина на 117, тромбинового времени на 30, а протромбинового индекса на 71 %. Также отмечалось снижение времени рекальцификации на 28 %, активности фибринстабилизирующего фактора на 37, уровня фибрина на 23 %. Вместе с тем фибринолитическая активность крови оставались в пределах нормы [4].

Несмотря на многочисленные исследования, проблема фармакоррекции алкоголизма до настоящего времени остается мало изученной и актуальной. В эксперименте показано, что при 8-месячной алкоголизации крыс с помощью лекарственных препаратов можно добиться регресса патологических изменений в печени и стенке аорты [5]. Поэтому поиск эффективных фармакологических веществ, способных устранить последствия алкогольной интоксикации, является одной из актуальных проблем.

Из современных препаратов с широким спектром действия наше внимание привлек милдронат. Механизм его действия определяет многообразие фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активацию тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие [6]. Этот препарат рекомендуется для лечения алкоголизма и купирования синдрома абстиненции [7].

Ранее нами было установлено, что в условиях низкогогорья длительная алкоголизация вызывает существенное нарушение свертывания крови. При применении милдроната, проявляется тенденция к ее нормализации. Аналогичные результаты были получены при его применении у реадаптирующихся к высокогорью (после 60 дней пребывания в высокогорье) крыс с принудительной алкоголизацией [8].

В доступной нам литературе нет сведений о том, как влияют высокогорье (3200 м над ур. моря) и милдронат на состояние свертывания крови при принудительной алкоголизации. Это и явилось целью настоящего исследования.

**Материалы и методы.** Исследования выполнялись на высокогорной базе Института горной физиологии НАН КР, которая находится в горах Тянь-Шаня (перевал Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.), в июле-августе. В качестве экспериментальных животных были использованы белые крысы, которые были разделены на 4 группы:

I группа – интактные животные (n=6), находившиеся в низкогорье г. Бишкек, 760 м над ур. м.;

II группа – животные (n=8), адаптирующиеся к условиям высокогорья в течение 60 дней (перевал Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.);

III группа – крысы (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней в условиях высокогорья;

IV группа – крысы (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней пребывания в условиях высокогорья и фармакоррекции милдронатом (1 раз в сутки в дозе 15 мг/кг веса внутривенно) в течение последних 20 дней опыта.

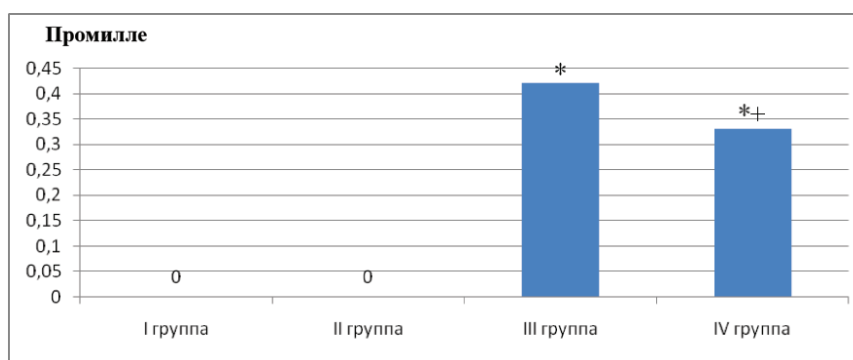
Опыты проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в экспериментальных целях (директива 86/609 ЕЕС).

Крысы содержались в условиях сбалансированного питания. Принудительную алкоголизацию, проводили раствором этанола, который был единственным источником жидкости [9]. Использовали возрастающие концентрации (10 дней – 5%-ный р-р этанола, 10 дней – 10%-ный, 20 дней – 15%-ный и в дальнейшем до 60 дня – 20%-ный). Эта методика является оптимальной для создания хронического алкоголизма и позволяет добиться потребления животными максимально больших доз алкоголя, при которых он оказывает токсическое действие на организм.

Содержание этанола в крови определяли алкилнитритным газохроматографическим методом перед забоем [10]. Количественное определение этанола в двух пробах проводили по программе “Аналитик”. Для каждого объекта вычисляли среднее значение.

Состояние свертывающей системы крови у животных изучалось по коагулограмме, записанной на коагулографе Н-334 непосредственно перед выведением животных из эксперимента. В крови определяли начало, окончание, продолжительность времени свертывания, ее вязкость и плотность кровяного сгустка.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов Statlab и Microsoft Excel. Вычислялось среднее значение (M), ошибка средней величины (m). Раз-



Концентрация алкоголя в крови

Примечание: \* – изменения достоверны по отношению к I группе; + – изменения достоверны по отношению к III группе,  $P < 0,05$ .

Изменение свертывающей системы крови при употреблении алкоголя и фармакоррекции в условиях высокогорья

Показатель	$T_1$ , с	$T_2$ , с	T, с	$A_m$ , усл. ед.	$A_0$ , усл. ед.
Исходные n=6 низкогорные животные	$48 \pm 5$	$182 \pm 11$	$134 \pm 9$	$3,7 \pm 0,09$	$0,019 \pm 0,004$
Высокогорье (n=8)	$68 \pm 8$	$184 \pm 26$	$120 \pm 12$	$1,0 \pm 0,08^*$	$0,02 \pm 0$
60 дней алкоголизации (n=8)	$39 \pm 7^+$	$150 \pm 25$	$111 \pm 22$	$1,05 \pm 0,13^*$	$0,02 \pm 0$
60 дней алкоголизации + Милдронат (n=8)	$39 \pm 1^+$	$94 \pm 24^{*+}$	$55 \pm 25^{*+}$	$1,05 \pm 0,25^*$	$0,02 \pm 0$

Обозначения:  $T_1$  – начало свертывания,  $T_2$  – окончание свертывания, T – продолжительность свертывания крови,  $A_m$  – вязкость крови,  $A_0$  – плотность кровяного сгустка.

Примечание: \* – изменения достоверны по сравнению с низкогорными данными ( $P < 0,05$ ); + – изменения достоверны по сравнению с данными у высокогорных животных.

ницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности P, которую признавали статистически значимой при  $P < 0,05$  [11].

**Результаты исследования**

Определение алкоголя в крови показало (см. рисунок), что у животных I и II групп, не употреблявших алкоголь, его не обнаружено.

В III группе после приема алкоголя в течение 60 дней его уровень составил  $0,42 \pm 0,013$  %. У крыс, которым с 40-й по 60-й день алкоголизации вводили милдронат, его концентрация в крови была снижена до  $0,33 \pm 0,014$  %, ( $P < 0,05$ ).

Изучение состояния гемокоагуляции (см. таблицу) показало, что двухмесячное пребывание крыс в условиях высокогорья выявило замедление начала свертывания крови и некоторую тенденцию к уменьшению продолжительности, практически не изменяющего его окончания.

Вместе с тем достоверно повышалась вязкость крови (с  $3,7 \pm 0,09$  до  $1,0 \pm 0,08$ ,  $P < 0,05$ ), что вероятно связано с увеличением числа форменных элементов крови [12].

Исследование гемостаза у крыс с алкоголизацией в высокогорье в течение 60 дней выявило тенденцию к укорочению начала, продолжительности и окончания свертывания крови, не носящих, однако, достоверного характера. Вязкость крови и плотность кровяного сгустка не изменялись по сравнению с высокогорными показателями, а по сравнению с данными I группы вязкость крови имела достоверное различие ( $3,7 \pm 0,09$  к  $1,05 \pm 0,13$ ,  $P < 0,05$ ). При алкоголизации происходят существенные изменения в системе гемостаза. Ранее эти сдвиги в условиях долины мы расценивали как понижение свертывающего потенциала крови [13].

Сочетание высокогорья и алкоголизации выявило тенденцию к некоторому повышению свертывания крови, что, очевидно, связано с нарушением клеточных мембран [4].

Применение милдроната в течение 20 дней не меняло начала свертывания крови, но отмечалось достоверное уменьшение продолжительности и окончания свертывания крови по сравнению как с высокогорным контролем, так и с низкогорными данными. Вязкость крови и плотность кровяного сгустка не менялось по сравнению с данными высокогорной контрольной группы.

Достоверной разницы в показателях гемокоагуляции между животными с алкоголизацией без применения милдроната и с его коррекцией не отмечалось.

Таким образом, пребывание крыс в условиях высокогорья в течение двух месяцев вызвало замедление начала свертывания крови, уменьшение продолжительности при неизменном показателе его окончания. Отмечалось достоверное повышение вязкости крови. Алкоголизация животных усиливает сдвиги в системе гемостаза, вызывая помимо повышения вязкости, ускорение ее свертывания. Применение милдроната, сохраняя на том же уровне показатели вязкости крови и плотности кровяного сгустка по сравнению как с высокогорным контролем, так и с данными алкоголизованных в горах животных, не влияет на гиперкоагуляционные сдвиги.

#### **Выводы:**

Алкоголизация животных в условиях высокогорья (3200 м над ур. моря) сопровождалась увеличением уровня алкоголя в крови, а милдронат способствовал его снижению.

При адаптации животных к высокогорью наблюдается незначительная тенденция к гипокоагуляции.

При принудительной алкоголизации в высокогорье увеличивается вязкость крови и повышается ее коагуляционный потенциал.

Милдронат не оказывал существенного влияния на процессы свертывания крови.

#### **Литература**

1. Johnson V., Pandina R.J. Alcohol problems among a community sample: longitudinal influences of stress, coping and gender // Substance use and Misuse. 2000. Vol. 35. № 5. P. 669–686.
2. Дадыка И.В. Система гемостаза и сосудистая реактивность у больных хроническим алкоголизмом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2007. 25 с.
3. Корякин А.М., Епифанцева Н.Н., Коваленко В.М., Горбатовский Я.А. Претромботическое состояние как фактор риска тромбофилий у больных хроническим алкоголизмом II стадии // Диагностика и фармакотерапия. 2007. № 1. С. 34–40.
4. Кубраченко С.Я. Влияние острой и хронической интоксикации этанолом на тканевое звено гомеостаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1990. 19 с.
5. Арыстан Л.И. Морфологическое изучение состояния печени и аорты при этаноловой дислипидемии // Актуальные проблемы сохранения и рационального использования биологических ресурсов: Матер. междунар. науч.-практ. конф. Бишкек, 2010. С. 108–112.
6. Калвиньеш И.Я. Метаболизм миокарда и ишемия // Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике: Матер. I междунар. науч.-практ. конф. Ялта: Grindex, 2003. С. 24–25.
7. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости // Український вісник психоневрології. 2006. Т.14, № 2. С. 99–103.
8. Петров В.М., Горохова Г.И., Гурович Т.Ц., Улумбекова С.А. Изменения свертывающей системы крови при длительном употреблении алкоголя у реадаптирующихся к низкогорью крыс и применении милдроната // Медицина Кыргызстана. 2011. № 3. С. 25–28.
9. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В. и др. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // Экспериментальная наркология. 2006. № 3. С. 36–41.
10. Акимов П.А., Орбиданс А.Г., Терехин Г.А. и др. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах // Пат. физиол. и экспер. терапия. 2010. № 2. С. 15–17.
11. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica®. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows®. М., 1998. 592 с.
12. Гурович Т.Ц., Зарифьян А.Г., Лупинская З.А. Видовые особенности динамики системы гемостаза в условиях высокогорья // Вестник КРСУ. 2006. Т. 6. № 2. С. 45–50.
13. Петров В.М., Захаров А.Г., Замураева Л.В. Изменение некоторых физиологических показателей при длительном употреблении алкоголя и их коррекции милдронатом // Вестник КРСУ. 2011. Т. 11. № 8. С. 109–113.