

Махмудова Ж.А.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КРОЛИКОВ С КАТЕХОЛАМИНОВЫМ НЕКРОЗОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ПРОФИЛАКТИКИ КоQ₁₀ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Zh.A. Makhmudova

THE STATE OF HEMOSTASIS IN RABBITS WITH CATECHOLAMINE MYOCARDIAL NECROSIS AT PREVENTIVE USE OF COENZYME Q₁₀ IN HIGH ALTITUDE EXPERIMENT

УДК: 548.71.665

Установлено, что месячное предварительное введение коэнзима Q₁₀ в течение 30 дней у кроликов с экспериментальным катехоламиновым кардионекрозом способствует уменьшению выраженности гиперкоагуляционных изменений системы свертывания крови, что может быть использовано для профилактики тромбообразования и препятствия дальнейшему повреждению сердечной мышцы.

Ключевые слова: высокогорье, профилактика, гемостаз, адреналин, некроз миокарда, коэнзим Q₁₀

It was established that 30 days preventive use of coenzyme Q₁₀ in rabbits with experimental catecholamine myocardial necrosis promotes to decreased level of hypercoagulation changes of hemostasis. That may be useful for prophylaxis of thrombotic disorders and prevention of myocardium following injuries.

Key words: high altitude, prophylaxis, hemostasis, adrenaline, myocardial necrosis, adrenaline, coenzyme Q₁₀.

Актуальность. От ССЗ в Кыргызстане ежегодно умирает 18 тысяч человек, что составляет 48,8% смертности от всех болезней. Ежедневно от болезней сердечно-сосудистой системы умирает 50 человек. За последние 20 лет болезнь помолодела на 38%. Если раньше болезнь приходилась на людей старше 60 лет, то сейчас болезни подвержены люди трудоспособного возраста от 30 до 59 лет[1].

В связи с освоением горных районов страны непрерывно происходит миграция населения на различные высоты. В условиях высокогорья в результате несоответствия между объемом выполняемой сердцем работы и степенью изменения коронарного кровотока, а также увеличенной концентрации катехоламинов в крови, может развиваться некроз миокарда [2]. Одним из важных патогенетических звеньев в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности инфаркта миокарда, является процесс гиперкоагуляции. Несомненно, эффективная фармакопрофилактика развития тромбоэмболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний относится к числу важнейших задач современной медицины.

Встречаются в научной литературе и единичные работы, касающиеся течения катехоламиновых повреждений миокарда в условиях высокогорья. Так, в результате проведенных исследований [3] было установлено, что катехоламинное повреждение миокарда в горах вызывает активацию свертывания системы крови. Введение милдроната на фоне катехоламинового повреждения миокарда в

лечебном режиме вызывает удлинение времени свертывания, в то время как, профилактическое введение препарата предупреждает изменения в системе свертывания крови.

В современной кардиологии для профилактики заболеваний сердца нередко используют естественные метаболиты (витамины, аминокислоты, микроэлементы), содержание которых при сердечной патологии обычно снижается. К таким метаболитам относится и коэнзим Q₁₀ (убихинон) - липидорастворимое соединение из класса бензохинонов. КоQ₁₀ - соединение, участвующее в энергетическом обмене клеток.

КоQ₁₀ является обязательным компонентом дыхательной цепи, осуществляет в митохондриях перенос электронов от мембранных дегидрогеназ на цитохромы. Кроме этого КоQ₁₀ выполняет в клетках еще одну важную функцию – его восстановленная форма является единственным липофильным антиоксидантом, который синтезируется в клетках животных и человека[4,5].

В доступной нам литературе, мы не встретили исследований в плане изучения эффективности коэнзима Q₁₀ в профилактике инфаркта миокарда, проведенных в условиях высокогорья. Исходя из вышеизложенного целью нашей работы явилось изучение состояния системы гемостаза у кроликов с моделированным некрозом миокарда в условиях высокогорья на фоне предварительного введения коэнзима Q₁₀ в течение 30 суток в низкогорье.

Материалы и методы исследования.

Исследования проводились на 36 кроликах массой 2,5-3 кг в весенне-летний период на высокогорной базе КГМА (пер. Туя-Ашу, 3200 м над ур. моря). Катехоламинный некроз провоцировался однократным внутривенным введением адреналина в дозе 0,015 мг/кг массы тела.

При проведении исследований использовался коэнзим Q₁₀ в виде таблеток «Нутрикэа», производства Российской компании «Арго». Таблетки «Нутрикэа» измельчались до порошкообразной массы, смешивались с кормом и скармливали кроликам в дозе 2 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение месяца.

Животные были разделены на 3 группы: I – группа кроликов на 3- и сутки акклиматизации, II – группе кроликов был введен адреналин в условиях высокогорья, III – группа кроликов, которые

перорально получали КоQ₁₀ в дозе 2 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение 30 дней в условиях низкогорья, после чего были перевезены на п. Туя – Ашу и на 3-и сутки их пребывания в условиях высокогорья был спровоцирован катехоламиновый некроз миокарда.

Для исследования забор крови осуществлялся из краевой ушной вены кроликов в силиконированные пробирки с цитратом натрия в соотношении 9:1. До и после моделирования повреждения миокарда и после лечения исследовались следующие показатели сосудисто – тромбоцитарного гемостаза: количество тромбоцитов в крови определялось с помощью фазово-контрастного микроскопирования по методу Fonio A. [6], о функциональных свойствах тромбоцитов судили по степени адгезии кровяных пластинок и агрегации тромбоцитов [7].

Состояние коагуляционного гемостаза в плазме крови у обследуемых животных изучались по следующим показателям: время свертывания крови по Ли-Уайту в силиконированных и несиликонированных пробирках [7]. Время рекальцификации плазмы определялось по методу Bergerhot N. D., Roka A.L. [8]. Каолиновое время и каолин-кефалиновое время плазмы по методу Hatteresley P.C. [9]. Аутокоагулограмма регистрировалась по методике в модификации Баркаган З.С., Иванова Е.П. [10,7]. Протромбиновое время по Swick A. I. [11]. Взаимодействие коагуляционного и антикоагулянтного механизмов системы свертывания крови исследовались по унифицированному методу определения толерантности плазмы к гепарину [10]. Количество фибриногена в плазме определялось весовым методом [10]. Фибринолитическая активность изучалась методом лизиса эуглобулинов плазмы крови по Kovarsik H. [12].

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов STATIST и MICROSOFT EXCEL.

Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности P.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что в период кратковременного пребывания в высокогорье по показателям гемостазиограммы выявляется гипер-гипокоагуляционная фаза высокогорного тромбгеморрагического синдрома, характеризующаяся тромбоцитопенией, усилением адгезии и агрегации кровяных пластинок, гиперкоагуляционными сдвигами в различных фазах свертывания крови и угнетением фибринолиза.

При изучении системы гемостаза у подопытных кроликов с моделированным катехоламиновым некрозом миокарда в условиях высокогорья на 3-и сутки по показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза выявлено еще большее усугубление гиперкоагуляции по сравнению с

интактными кроликами на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья. По показателям сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у подопытных кроликов после введения адреналина отмечалось усиление функциональной активности тромбоцитов, которое проявлялось увеличением процента адгезии с $52,75 \pm 1,14$ до $65,75 \pm 1,41$ ($p < 0,001$) и агрегации с $22,09 \pm 0,77$ до $65,75 \pm 1,41$ сек. ($p < 0,001$) кровяных пластинок. Также выявлялось уменьшение количества тромбоцитов с $263,33 \pm 10,75$ до $193,3 \pm 3,44 \cdot 10^9$ /л, ($p < 0,001$) (табл. 1).

На 3-и сутки пребывания в высокогорье у животных после введения адреналина по тесту Ли-Уайта также отмечались гиперкоагуляционные сдвиги. Так время свертывания цельной крови укорачивалось в несиликонированной пробирке с $7,83 \pm 0,20$ до $5,66 \pm 0,18$ мин. и в силиконированной пробирке с $10,20 \pm 0,30$ до $7,66 \pm 0,22$ мин. ($p < 0,001$).

У животных предварительнополучавших в течение месяца КоQ₁₀ в дозе 2 мг/кг массы тела в условиях низкогорья, и в последующем был моделирован катехоламиновый некроз миокарда на 3-сутки пребывания в условиях высокогорья отмечалось снижение скорости агрегации кровяных пластинок с $17,33 \pm 0,68$ до $21,5 \pm 0,71$ сек. ($p < 0,001$) и процента адгезии тромбоцитов с $65,75 \pm 1,41$ до $55,1 \pm 0,6$ % ($p < 0,001$). В то же время, наблюдалось повышение количества тромбоцитов в пределах физиологической нормы с $193,33 \pm 3,44$ до $215,3 \pm 8,38 \cdot 10^9$ г/л ($p < 0,001$).

Время свертывания цельной крови по тесту Ли-Уайта удлинялась с $7,66 \pm 0,22$ до $9,0 \pm 0,16$ мин. ($p < 0,001$).

Также, были выявлены гипокоагуляционные сдвиги и по биохимическим показателям коагулограммы: удлинение времени рекальцификации плазмы с $45,0 \pm 1,66$ до $53,16 \pm 1,48$ сек. ($p < 0,001$), каолин-кефалинового времени с $26,16 \pm 1,40$ до $29,08 \pm 1,13$ сек. ($p < 0,001$) и повышение толерантности плазмы к гепарину с $21,5 \pm 0,78$ до $16,41 \pm 0,28$ мин. ($p < 0,001$).

Отмечалось повышение активности антитромбина III с $13,58 \pm 0,39$ до $22 \pm 1,0$ сек. ($p < 0,001$), снижение эуглобулинового фибринолиза с $566,25 \pm 10,0$ до $498,16 \pm 12,20$ мин. ($p < 0,001$), при отрицательном этаноловом и протамин-сульфатном тестах.

По биохимическим показателям регистрировалось ускорение процесса свертывания крови: сократились время рекальцификации плазмы с $63,5 \pm 1,62$ сек. до $45,0 \pm 1,66$ сек. ($p < 0,001$) и время образования фибринового сгустка на 6-й (с $9,66 \pm 0,22$ до $8,41 \pm 0,14$ сек., $p < 0,001$), 8-й (с $8,0 \pm 0,21$ до $6,5 \pm 0,26$ сек., $p < 0,001$), и 10-й (с $6,41 \pm 0,22$ до $5,33 \pm 0,28$ сек., $p < 0,001$) минутах аутокоагуляционного теста.

Выявлялось уменьшение протромбинового времени с $11,0 \pm 0,27$ до $9,0 \pm 0,21$ сек. ($p < 0,001$) и снижение активности естественного антикоагулянта - антитромбина III в крови (с $19,83 \pm 0,81$ до $13,58 \pm$

0,39 сек., при $p < 0,001$). Отмечалось угнетение фибринолиза с $454,58 \pm 7,79$ до $566,25 \pm 10,0$ мин. ($p < 0,001$).

Таблица 1.

Показатели гемостаза у подопытных животных с экспериментальным некрозом миокарда, профилактически получавших КоQ₁₀ в условиях высокогорья

Показатели гемостаза	Интактные кролики	Кролики с катехолами - новым кардио-некрозом	Кролики, профилактически получавшие КоQ ₁₀
Количество тромбоцитов (10 ⁹ /л)	290,91±2,55	193,33±3,44*	215,3±8,38 *
Адгезия тромбоцитов (%)	49,41±0,69	65,75 ±1,41*	55,1±0,6*
Агрегация тромбоцитов (с)	26,41±0,73	17,33±0,68*	21,5±0,71*
Время свертывания цельной крови по Ли-Уайту в несилонированной пробирке (мин)	8,41±0,14	5,66±0,18*	6,66±0,25
В силиконированной пробирке (мин)	11,09±0,34	7,66±0,22*	9,0±0,16 *
Время рекальцификации плазмы (с)	73,75±1,14	45,0±1,66*	53,16±1,48*
Каолиновое время плазмы (с)	31,91±0,59	24,41±1,14*	23,41±0,80
Каолин-кефалиновое время плазмы (с)	34,83±0,99	26,16±1,40*	29,08±1,13*
АКТ на 6 мин (с)	10,08±0,19	8,41±0,14*	8,08±0,31
На 8 мин (с)	8,33±0,25	6,5±0,26*	6,41±0,19
На 10 мин (с)	7,33±0,22	5,33±0,28*	5,5±0,19
Протромбиновое время плазмы (с)	12,25±0,22	9,0±0,21*	11,25±0,13
Тромбиновое время плазмы (с)	13,33±0,30	10,0±0,24*	12,16±0,16
Толерантность плазмы к гепарину (мин)	14,5±0,31	21,5±0,78*	16,41±0,28*
Антитромбин III	22,5±0,69	13,58±0,39*	22,0±1,0*
Фибриноген (г/л)	2,18±0,05	1,05±0,09	1,91±0,01
Этаноловый тест (%)	20	65	-
Протамин-сульфатный тест (%)	35	60	-
Эуглобулиновый фибринолиз (мин)	487,58±11,37*	566,25±10,0*	498,16±12,20*

Примечание: при сравнении 2 гр. с 1гр., 3 гр. с 2 гр.; * $p < 0,001$

Таким образом, профилактическое введение КоQ₁₀ животным до моделирования катехоламинового некроза миокарда уменьшает проявления гипер-гипокоагуляционной фазы высокогорного тромбеморрагического синдрома, характеризующейся тромбоцитопенией, усилением адгезии и агрегации кровяных пластинок, гиперкоагуляционными сдвигами в различных фазах свертывания крови и угнетением фибринолиза.

На основании проведенных нами исследований можно заключить, что профилактическое введение КоQ₁₀ в дозе 2 мг/кг массы животного в течение 30 дней в низкогорье, с дальнейшим моделированием некроза миокарда в условиях высокогорья привело к развитию положительных достоверных изменений показателей гемостаза, имеющих гипокоагуляционную направленность.

Литература:

- <http://www.trend.az/regions/casia/kyrgyzstan/1545367.html>
- Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. -1980.-С.62-63
- Захаров А.Г., Замураева Л.В. Изменение коагулограммы при адреналиновом кардионекрозе и его коррекции милдронатом у неадаптированных к высокогорью крыс // Сибирский государственный медицинский университет. Сборник статей Всероссийской 69-й итоговой научной студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова. - Томск, 11-13 мая 2010 года. – С.40-41.
- Ланкин В.З., Капелько В.И., Рууге Э.К. и др. Коэнзим Q₁₀: физиологическая функция и перспективы использования в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы: пособие для врачей. М.: Медпрактика. – М., 2008. – 83 с.
- Аронов Д.М. Применение коэнзима Q₁₀ в кардиологической практике // РМЖ. – 2004. – Т. 12. - № 15. – С. 22-27.
- Fonio A., Uber das functioinal verhalten der isolitrtten sturkturebmente der Thrombosen des Hyolomers und der Gramlomers. – Asta Haemator, 1951.-№ 6.-P.207-214
- Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза.- Беларусь, Минск, 1983. – С.105-200.
- Bergerhot N.D., Estimation of plasma recalcification tame. - Ztschr. Vitamin – Hormon. – Fermehtforsch,1954. – V.6.- № 1. – p 25.
- Hattersley P.C. –Amer. Med. Ass. - 1966. –Vol. 196.-P. 436.
- Балуда В. П., Баркаган З.С., Гольдберг К. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск, 1980.- С.354-360.
- Qwick A.I. Theprotrombin time. – Coagulation, 1964. – V.3. -№ 4.-p.327.
- Kovarsik H., Buluk K. Trombina proteare plasmmina. Astaphysiol. Polon, 1954.-V.5.-№1.– p.35.

Рецензент: к.б.н., доцент Бозумова К.А.