

Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.З.

**БИЙИК ТООНУН ШАРТЫНДА, КОЕНДОРДУН КАТЕХОЛАМИНДИК
КАРДИОНЕКРОЗУНУН МОДЕЛИНДЕГИ ГЕМОСТАЗ СИСТЕМАСЫНЫН АБАЛЫ**

Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.З.

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У КРОЛИКОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ
КАТЕХОЛАМИНОВОГО КАРДИОНЕКРОЗА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**

Zh.A. Makhmudova, A.A., Aldashev, A.Z. Zurdinov

**THE STATE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN RABBITS DURING CATECHOLAMINE
CARDIONECROSIS MODELING IN HIGHALTITUDE**

УДК: 548.71:665.8 (04)

Бул илимий иште коендордун бийик тоонун (Төө-Ашуу, 3200 м. деңиз деңгээлинен жогору) шартында кыска мөөнөт жашаган коендорго адреналинди колдонуу менен чакырлыган жүрөктүн жаралануусунун өрчүшүнө кан уюу системасынын таасири изилденген. Айтылган шартта чөйрөдөгү кычкылтектин жетишсиздиги менен колдонулган адреналиндин таасирлери бир тараптуу айкалуушунун негизинде жүрөк жаракатынын оорусунун жана анын андан аркы кабылдоосунун негизги себебптеринин бири болуп кан уюу системасынын бузулушу аныкталды.

Негизги сөздөр: бийик тоонун шарты, кардионекроз, адреналин, гемостаз, гиперкоагуляция.

В данной работе было изучено состояние системы гемостаза кроликов при экспериментальном катехоламино-вом повреждении миокарда в период кратковременного пребывания в условиях высокогорья (пер. Туя-Ашу, 3200 м. над у.м.). Установлено, что при данной модели в результате сочетанного влияния экзогенного адреналина и гипоксии активация системы гемостаза может быть не только ведущим механизмом патогенеза кардионекроза, но и способствующим фактором развития дальнейших осложнений.

Ключевые слова: высокогорье, кардионекроз, адреналин, гемостаз, гиперкоагуляция.

The state of hemostasis system of rabbits in experimental catecholamine myocardial injure during short stay at highaltitude (Tuя-ashu, 3200 m above sea level) was studied in this work. It is established that in this model activation of hemostasis system may be not only the leading mechanism of cardionecrosis pathogenesis but contributing factor of the development of further complications as the result of combined influence of egzogenic adrenaline and hypoxia.

Key words: highaltitude, cardionecrosis, adrenaline, hemostasis, hypercoagulation.

Актуальность. В связи с освоением горных районов страны непрерывно происходит миграция населения на различные высоты. В сложном процессе акклиматизации организма к условиям высокогорной гипоксии важная роль принадлежит сердечно - сосудистой системе.

Немалое число работ [1,2,3,4,5] посвящено исследованию состояния системы гемостаза в процессе индивидуальной адаптации организма к условиям высокогорья, в которых показано, что при этом происходят глубокие структурные функциональные перестройки гемостаза. Этот новый физиологический уровень функционирования системы гемостаза в горах большинством исследователей [1,2,3] оценивается как синдром диссеминированного внутри- сосудистого свертывания (ДВС-синдром). Было установлено, что в самые ранние сроки адаптации к высокогорью наблюдается ускорение свертывания крови, которая оценивается как защитная реакция организма. Однако, не всегда приспособление организма к экстремальным условиям среды обитания развивается благополучно, часто происходит срыв или истощение адаптивных возможностей, возникновение различных патологических состояний. В период высокогорной адаптации в результате несоответствия между объемом выполняемой сердцем работы и степенью изменения коронарного кровотока, а также увеличенной концентрацией катехола- минов в крови, могут развиваться очаги дистрофии миокарда и его некроза~[6].

Одним из важных патогенетических звеньев в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инфаркта миокарда, является процесс гиперкоагуляции. Ведущим в механизме гиперкоагуляции является повышение функциональной активности тромбоцитов, усиление процессов их адгезии и агрегации [7,8,9].

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы явилось изучение состояние системы гемостаза при катехоламиновом кардионекрозе кроликов в период кратковременного пребывания в условиях высокогорья.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на 48 кроликах массой 2,5-3 кг в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м. над у.м.) и на 3-е сутки пребывания животных в условиях высокогорья (пер. Туя-Ашу, 3200 м. над у. м.). Катехоламиновые некрозы у животных провоцировались одноразовым внутривенным введением адреналина в разных дозах в условиях низко- и высокогорья. Животные были разделены на 4 группы: 1 группа - интактные кролики, 2 группа - кролики, получившие внутривенно адреналин в дозе 0,025 мг/кг массы тела в условиях низкогогорья, 3 группа - интактные кролики в условиях высокогорья, 4 группа - кролики, получившие внутривенно адреналин в дозе 0,015 мг/кг массы тела в условиях высокогорья. Для исследования забор крови осуществлялся из краевой ушной вены кроликов в силиконированные пробирки с цитратом натрия 9:1. До и после моделирования повреждения миокарда исследовались следующие показатели

сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: количество тромбоцитов в крови определялось с помощью фазово-контрастного микроскопирования по методу Fonio A., 1951 г. [10], о функциональных свойствах тромбоцитов судили по степени адгезии кровяных пластинок и агрегации тромбоцитов [11].

Состояние коагуляционного гемостаза в плазме крови у обследуемых животных изучались по следующим показателям: время свертывания крови по Ли-Уайту в силиконированных и несиликонированных пробирках [11]. Время рекальцификации плазмы определялось по методу Bergerhot N.D., Roka A.L [12]. Каолиновое время и каолин-кефалиновое время плазмы по методу Hatteresley P.C.

[13]. Аутокоагулограмма определялась по методике в модификации Баркаган З.С., Иванова Е.П. [14,11]. Протромбиновое время по Swick A.I [15]. Взаимодействие коагуляционного и антикоагулянтного механизмов системы свертывания крови исследовались по унифицированному методу определения толерантности плазмы к гепарину [11]. Количество фибриногена в плазме определялось весовым методом [11]. Фибринолитическая активность изучалась методом лизиса эуглобулинов плазмы крови по KovarsikH. [16].

Результаты и обсуждение.

Влияние адреналина на состояние системы гемостаза кроликов.

Как показали наши исследования, у животных получивших адреналин в условиях низкогогорья, в системе гемостаза отмечались выраженные изменения, которые свидетельствовали об ускорении свертывания крови по всем показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Отмечалось уменьшение количества тромбоцитов с $395 \pm 3,05$ до $263,3 \pm 10,75$ $10^9/л$, при $p < 0,001$ (рисунок 1), при одновременном усилении их функциональной активности. Увеличилась адгезия с $42,08 \pm 6,48$ до $52,75 \pm 1,14\%$ (рисунок. 2) и агрегация кровяных пластинок с $43,3 \pm 6,48$ до $22,9 \pm 0,77$ секунд, при $p < 0,02$ (рисунок 3).

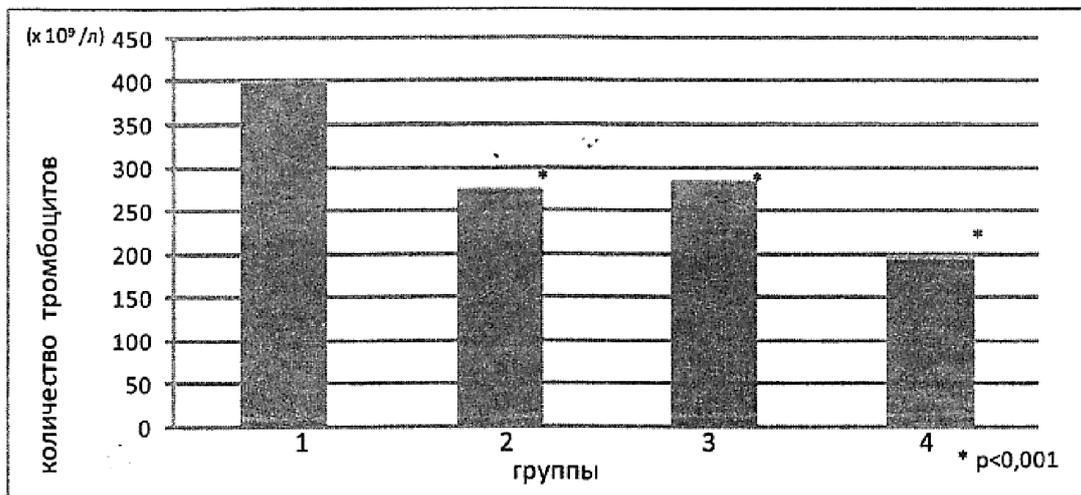


Рис. 1. Изменения количества тромбоцитов

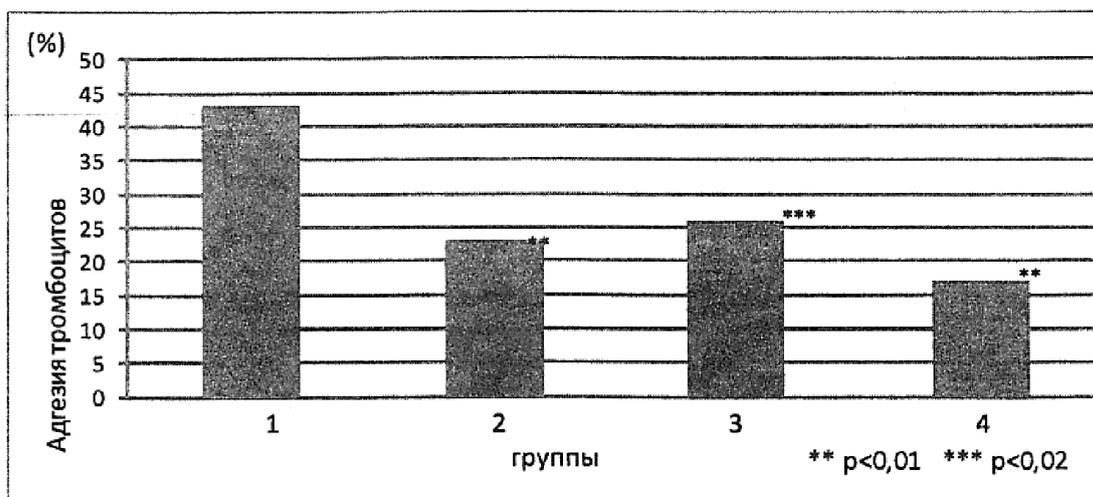


Рис. 2. Изменения адгезии тромбоцитов (%).

Одновременно с этим выявлялась склонность к гиперкоагуляции по тесту Ли-Уайта. Так укорачивалось время свертывания цельной крови в несиликонированной с $10 \pm 0,32$ до $7,83 \pm 0,20$ минут ($p < 0,001$) и в силиконированной $12,5 \pm 0,35$ до $10,20 \pm 0,30$ минут ($p < 0,001$) пробирках.

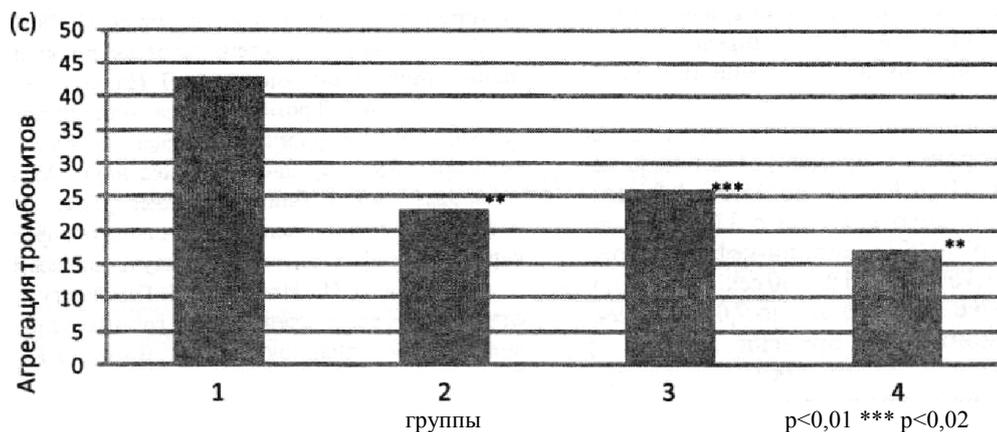


Рис. 3. Изменения агрегации тромбоцитов (с).

Также изменялись такие биохимические показатели гемостаза, которые свидетельствуют о гиперкоагуляционных сдвигах: укорачивались время рекальцификации плазмы с 110,612,26 до 63,511,62 сек., ($p < 0,001$), каолиновое время (с 37,111,62 до 27,0811,20 сек., ($p < 0,001$), каолин-кефалиновое время с 4611.16 до 26,8310,89 сек., ($p < 0,001$), и образование фибринового сгустка на 6-й, 8-й и 10-й минутах аутокоагуляционного теста ($p < 0,001$). У подопытных животных после введения адреналина уменьшалась в крови активность антитромбина III по сравнению с интактными животными с 41,5811,74 до 19,8310,81 сек., ($p < 0,001$).

При адреналиновом повреждении миокарда у кроликов в условиях низкогорья отмечалось увеличение коагуляционного потенциала, так как при экзогенном введении адреналина повышается активность симпатно-адреналовой системы, увеличивается поступление биологически активных веществ в кровь, которые влияют на функцию плазменных факторов свертывания и тромбоцитов. Таким образом, ускорение свертывания крови у животных с катехоламиновым кардионекрозом характеризуется сокращением количества тромбоцитов, повышением их функциональной активности, депрессией фибринолиза и гипофибриногенемией.

Влияние высокогорной гипоксии на систему гемостаза.

Нами также как и другими авторами [1,2, 3] установлено, что в процессе индивидуальной адаптации здорового организма в горах падает содержание тромбоцитов (с 395 1 3,05 до 29012,55 109/л, при $p < 0,001$). При этом одновременно возрастает их адгезивная активность (с 42,081 6,48 до 49,911 0,69 %, при $p < 0,02$) и агрегация кровяных пластинок (с 43,31 6,48 до 26,41 1 0,73 сек., при $p < 0,02$). Укорачивалось время свертывания цельной крови в несиликонированной (с 10,10,32 до 8,4110,14 минут, при $p < 0,001$) и в силиконированной пробирках (с 12,510,35 до 11,0910,34 минут, при $p < 0,02$). В коагуляционном гемостазе у кроликов по сравнению с интактными кроликами на низкогорье отмечалось укорочение времени рекальцификации плазмы с 110,612,26 до 73,7511,14 минут ($p < 0,001$), каолинового времени с 37,111,62 до 31,9110,59 сек., ($p < 0,01$),

каолин-кефалинового времени с 4611.16 до 34,8310,99 сек., ($p < 0,001$), и образования фибринового сгустка на 6-й, 8-й и 10-й минутах аутокоагуляционного теста ($p < 0,001$). Наблюдалось снижение активности естественного антикоагулянта антитромбина III в крови (с 41,5811,74 до 22,510,69 сек., при $p < 0,001$). Отмечалось угнетение фибринолиза с 231,91115,41 до 487,58111,37 мин, ($p < 0,001$).

Выявленное усиление агрегации тромбоцитов в этих условиях объясняется повышением активности симпатно-адреналовой системы, так как, сам факт перемещения здоровых людей и животных с равнины в условия высокогорья является сильнейшим стрессовым раздражителем [17]. На этом фоне происходит увеличение выброса в кровь катехоламинов, кортикостероидов, гистамина, кининов и других биологически активных веществ, которые в первые часы пребывания животных в горах способствуют, через специфические рецепторы тромбоцитов, увеличению их агрегации друг с другом. Отмеченное угнетение фибринолиза, торможение противосвертывающей системы крови происходит за счет повышения антиплазминовой активности и снижением в крови свободного гепарина [18].

Влияние комбинации высокогорной гипоксии и введение адреналина на систему гемостаза.

При моделировании катехоламинового повреждения миокарда у животных в период их кратковременного пребывания в условиях высокогорья наблюдалось еще большее ускорение процессов свертывания крови, как по данным параметров сосудистотромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза. Как видно из рисунка 1, у неадаптированных животных получивших адреналин уменьшилось количество тромбоцитов (с 395 1 3,05 до 193,313,44 109 /л, при $p < 0,001$), увеличилась адгезивная активность (с 42,08 ± 6,48 до 65,75 ± 1,41%, при $p < 0,01$). Время агрегации кровяных пластинок сократилось с 43.3 ± 6,48 до 17,3 ± 0,68 сек. ($p < 0,01$) (рисунок 2). Время свертывания цельной крови сократилось с 10+0,32 до 5,66 ± 0,18 мин. ($p < 0,001$) в несиликонированных пробирках, а в силиконированных сократилось с 12,5 ± 0,35 до 7,66 ± 0,18 мин. ($p < 0,001$) (рисунок 3).

О гиперкоагуляционных сдвигах также свидетельствовало укорочение времени рекальцифика-

ции плазмы с $110,6 \pm 2,26$ до $45,0 \pm 1,66$ сек. ($p < 0,001$), каолинового времени с $37,1 \pm 1,62$ до $24,41 \pm 1,14$ сек. ($p < 0,001$), каолин-кефалинового времени с $46,0 \pm 1,16$ до $26,16 \pm 1,40$ сек. ($p < 0,001$), протромбинового с $12,83 \pm 0,67$ до $9,0 \pm 0,21$ сек. ($p < 0,001$), тромбинового времени плазмы с $14,4 \pm 0,12$ до $10 \pm 0,24$ сек. ($p < 0,001$). По данным аутокоагуляционного теста наблюдалось сокращение времени образования плазменного сгустка на 6-й, на 8-й, на 10-й минутах ($p < 0,001$). Снижалась толерантность плазмы к гепарину с $12,33 \pm 0,33$ до $21,5 \pm 0,78$ сек. ($p < 0,001$). Отмечалось угнетение фибринолиза с $231,91 \pm 15,41$ до $566,25 \pm 10$ минут ($p < 0,001$).

Из вышеизложенного следует, что система гемостаза при моделировании катехоламинового кардионекроза в условиях высокогорья претерпевает значительные модификации, сопровождающиеся усугублением гиперагрегации и гиперкоагуляции. Выявленные сдвиги указанной системы, на наш взгляд, обусловлены тем, что организм одновременно испытывает комбинированное влияние гипоксии, эндогенного (активация симпато-адреналовой системы) и экзогенного адреналина. В результате отмечается поступление в кровь большого количества биологически активных веществ, а также продуктов деструкции и некроза миокарда. Очевидно, еще одним механизмом гиперактивности тромбоцитов является изменение соотношения простагландинов в крови в острый период инфаркта миокарда. Как известно, преобладание тромбаксана над простациклином, а также снижение антиагрегатной активности сосудов является результатом гиперкатехоламинемии, так как адреналин является ингибитором простаглицинсинтазы - ключевого фермента в синтезе простаглицина клетками сосудистой стенки [19].

Таким образом, результаты наших экспериментальных исследований свидетельствуют, что в условиях высокогорной гипоксии экзогенно вводимый адреналин потенцирует эффект стрессорных факторов высотной среды, оказывающих патологические воздействия на организм. Следовательно, при этом происходит потенцирование негативных эффектов комбинированного воздействия высокогорной гипоксии и экзогенных катехоламинов и, на наш взгляд, в данном случае одним из ведущих механизмов патогенеза кардионекроза является активация системы гемостаза, которая также способствует развитию его дальнейших осложнений.

Литература:

1. Пономарева Т.А. Гемостатическая функция тромбоцитов и тромбоцитопоз в условиях высокогорья: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Фрунзе, 1978. - 21 с.
2. Исабаева В. А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. - Л. Наука, - 1983. 152 с.
3. Рачков А.Г. Тромбгеморрагический синдром при острой кровопотере и лучевой болезни в условиях высокогорья: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 1990. - 38 с.
4. Захаров Г.А. Влияние среднегорья на механизмы развития и течения экспериментального инфаркта миокарда: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - Б., 1996. - 40 с.
5. Гурович Т.Ц., Ильина Л.Л. Гемокоагуляционные сдвиги в процессе адаптации к горным условиям при повышенном радиационном фоне. Вестник КРСУ. - 2003. Т. Том 3. № 7. - С. 6-11.
6. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. - 1980. - С. 62-63
7. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардальная недостаточность. - М., 1986. - С. 15-16
8. Жаров Е.И., Стырова Т.К., Вертикин А.Л. и др. Кардиология. - 1991. - № 3. - С. 16-18
9. Перепеча Н.Б., Рябов С.И. Кардиология: руководство для врачей. Спец лит. 2008. - Т. 1. - С. 262.
10. Fonio A., Uberdas functioinal verhalten der isolitrtten sturkturebmente der Thrombosen des Hyolomers und der Gramlomers. - Asta Haemator, 1951. - № 6. - P. 207-214
11. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. - Беларусь, Минск, 1983. - С. 105-200
12. Bergerhot N.D., Estimation of plasma recalcification time. - Ztschr. Vitamin - Hormon. - Fermehtforsch, 1954. - V. 6. - № 1. - p. 25.
13. Hattersley P.C. - Amer. Med. Ass. - 1966. - Vol. 196. - P. 436.
14. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг К.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. - Томск, 1980. - С. 354-360
15. Qwick A.I. The protrombin time. - Coagulation, 1964. - V. 3. - № 4. - p. 327
16. Kovarsik H., Buluk K. Trombina proteare plasmmina. Asta physiol. Polon, 1954. - V. 5. - № 1. - p. 35.
17. Бекболотова А.К. Состояние перекисного окисления липидов при катехоламиновой модели стресса в условиях низко- и высокогорья. Известия НАН КР. - 1999. № 2. - С. 59-61.
18. Денисова С.Б., Сапожков А.В. Влияние сердечно-сосудистых средств на систему гемостаза в условиях ишемии миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1995. - Том 58. - № 4 - С. 63-64
19. Габриэлян Э.С., Акопов С.Э., Ерзникян С.М. Влияние тромбогенных веществ и лекарственных средств на антиагрегационную активность сосудов при атеросклерозе. Патологическая и экспериментальная терапия. - 1987. - № 1. - С. 22-24.

Рецензент: д.м.н. Айтбаев К.А.