

### Заключение

Таким образом, когнитивные нарушения, часто выступающие в качестве последствий ОНМК и клинически проявляющие себя уже в остром периоде инсульта, нередко недооцениваются в процессе обследования пациента. Это, в свою очередь, негативно сказывается на проведении лечебно-восстановительных мероприятий, снижая прогностические возможности процесса реабилитации. Поэтому необходимой составляющей комплексного обследования больного с

инсультом должно быть определение степени выраженности когнитивного дефицита. И несмотря на то, что нами показано некоторое превосходство шкалы MoCA по сравнению со шкалой MMSE в отношении качества выявления когнитивных дисфункций, целесообразным и доступным является одновременное использование двух названных шкал при включении в исследование ряда дополнительных критериев, конкретизированных сообразно задачам исследования в каждом конкретном случае.

### Литература

1. Остапчук, Е. С. Клинические и возрастные аспекты госпитальной летальности при церебральном инсульте / Е. С. Остапчук, В. С. Мякотных // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2017. — № 14 (2). — С. 131—139.
2. Folstein, M. F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // Journal of psychiatric research. — 1975. — V. 12, № 3. — P. 189—198.
3. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bedirian et al. // J. Am. Geriatr. — 2005. — V. 53, № 4. — P. 695—699.
4. Возможности медикаментозной коррекции умеренного когнитивного расстройства / А. Н. Бойко, А. В. Лебедева, И. А. Шукин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 2. — С. 28—32.
5. Aggarwal, A. Comparison of the Folstein Mini Mental State Examination (MMSE) to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Cognitive Screening Tool in an Inpatient Rehabilitation Setting / A. Aggarwal, E. Kean // Neuroscience & Medicine. — 2010. — № 1. — P. 39—42.
6. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis / K. K. Tsoi, J. Y. Chan, H. W. Hirai et al. // JAMA internal medicine. — 2015. — Sep. — V. 175, № 9. — P. 1450—1458.
7. Test Accuracy of Cognitive Screening Tests for Diagnosis of Dementia and Multinomial Cognitive Impairment in Stroke / R. Lees, J. Selvarajah, C. Fenton et al. // Stroke. — 2014. — V. 45, № 10. — P. 3008—3018.

## ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ И МИЛДРОНАТА НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ В УСЛОВИЯХ НИЗКО- И ВЫСОКОГОРЬЯ

УДК 616-003.96+616.2 (23.07) (575.2) (04)

**В.М. Петров, Д.А. Проценко, О.А. Кабонина**

*Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Длительная алкоголизация вызывает повышение алкоголя в крови и изменяет состояние свертывающей системы крови. Милдронат снижал уровень алкоголя в крови и оказал корректирующее влияние на систему свертывания крови в низкогорье.

**Ключевые слова:** алкоголь, милдронат, система свертывания крови, низкогорье, высокогорье.

## INFLUENCE OF ALCOHOL AND MILDRONATE ON CURTAILING SYSTEM OF BLOOD IN THE CONDITONES OF LOW AND HIGN MOUNTAINS

**V.M. Petrov, D.A. Proshchenko, OA Kabonina**

*Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation*

Long-term alcoholism causes an increase in blood alcohol and changes the state of the blood coagulation system. Mildronate lowered the blood alcohol level and had a corrective effect on blood clotting system in the low.

**Keywords:** alcohol, mildronate, blood coagulation system, low mountains, highlands.

Потребление людьми алкоголя началось около 8 тысяч лет до н.э. Если первоначально его потребление было связано с обрядами, тра-

дициями, то постепенно, с переходом общества от общины к феодальному и затем буржуазному устройству, появился «столовый», или «буржуаз-

ный» алкоголизм [8]. Этиловый спирт обладает выраженным проагрегирующим свойством (увеличивает слипаемость эритроцитов), что ведёт к образованию микротромбов и значительным нарушениям микроциркуляции во всех органах и тканях организма. Этим объясняется токсическое действие этанола на сердце и почки [6].

А.М. Корякиным с соавт. [6] установлено, что у больных хроническим алкоголизмом II стадии определяется готовность к тромбообразованию на основании: снижения тромборезистентности сосудистой стенки, дисфункции тромбоцитов, с повышением готовности их к агрегации, повреждения сосудистого эндотелия, повышения плазменной активности прокоагулянтов, снижения уровня АТ-III и активации фибринолиза. Патологические изменения в системе свертывания крови и гемостаза нередко приводят к развитию ряда тяжелых состояний, что указывает на актуальность проведенных нами исследований. Очень важным звеном является и поиск препаратов, корригирующие изменения системы гемостаза.

Из современных препаратов с широким спектром действия привлек наше внимание милдронат. Механизм его действия определяет многообразие фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие [5].

Этот препарат оказывает профилактическое действие, ослабляя возбуждающий эффект. Он рекомендуется для лечения алкоголизма и купирования синдрома абстиненции [9]. Препарат вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления в различных регионах, что позволяет рекомендовать его не только кардиологическим больным, но и пациентам с нарушениями мозгового кровообращения, сосудистой недостаточностью нижних конечностей [2].

### Цель исследования

Изучение влияния милдроната на свертывающую систему крови в условиях низкогорья, у реадаптирующихся к низкогорью животных после 2-месячного пребывания в горах и в условиях высокогорья (3200 м над ур. моря) с принудительной алкоголизацией.

### Материалы и методы

Исследования выполнялись в лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов (ЭМПП) при кафедре физиологических дисциплин Кыргызско-Российского Славянского университета (в условиях низкогорья, г. Бишкек, 760 м над ур. м.), а также на высоко-

горной базе Института горной физиологии НАН КР, которая находится в горах Тянь-Шаня (перевал Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.), в июле — августе (в условиях высокогорья). В качестве экспериментальных животных были использованы белые крысы, которые были разделены на 3 серии по 3 группы в каждой:

#### *I низкогорная серия*

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

2 группа — животные (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней в низкогорье;

3 группа — животные (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней в условиях низкогорья и фармкоррекцией милдронатом (1 раз в сутки в дозе 15 мг/кг веса внутривентриально в течение последних 20 дней опыта).

#### *II серия — реадаптированные животные*

4 группа — с реадаптацией к низкогорью (n=8) после предварительной 60-дневной адаптации в высокогорье (перевал Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.);

5 группа — с реадаптацией (n=8) и принудительной алкоголизацией в течение 60 дней;

6 группа — с реадаптацией (n=8) и принудительной алкоголизацией в течение 60 дней и фармкоррекцией милдронатом.

#### *III высокогорная серия*

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

8 группа — животные (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней в условиях высокогорья;

9 группа — животные (n=8) с принудительной алкоголизацией в течение 60 дней в условиях высокогорья и фармкоррекцией милдронатом.

Эксперимент над животными проводился в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в экспериментальных целях (директива 86/609 ЕЕС).

Животных содержали в условиях сбалансированного питания. Принудительную алкоголизацию проводили раствором этанола, который был единственным источником жидкости [6]. Использовали возрастающие концентрации (10 дней — 5% раствор этанола, 10 — 10%, 20 дней — 15% и в дальнейшем — 20%). Эта методика является оптимальной для создания хронического алкоголизма и позволяет добиться добровольного потребления животными максимально больших доз алкоголя, при которых он оказывает токсическое действие на организм.

Содержание этанола в крови определяли алкилнитритным газохроматографическим ме-

тодом перед забоем [1]. Количественное определение этанола в 2 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. Определяли начало, продолжительность, окончание времени свертывания, вязкость крови и плотность кровяного сгустка.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов Statlab и Microsoft Excel. Вычислялось среднее значение (М), ошибка средней величины (m). Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности Р, которую признавали статистически значимой при  $P < 0,05$  [3].

### Результаты исследования

Исследование алкоголя в крови показало (рис.), что у животных 1, 4 и 7 групп, не употреблявших алкоголь, его не обнаружено. Во 2 низкорной группе после принудительной алкоголизации концентрация алкоголя в крови составила  $0,40 \pm 0,012\%$ . Введение милдроната в течение 20 дней в дозе 15 мг/кг снизило его уровень до  $0,32 \pm 0,013\%$  ( $P < 0,05$ ).

В группе животных с реадaptацией к низкорью (после предварительного 60-дневного пребывания в условиях высокогорья 3200 м над ур. моря) после приема алкоголя в течение 60 дней его уровень составил  $0,38 \pm 0,014\%$ . У крыс, кото-

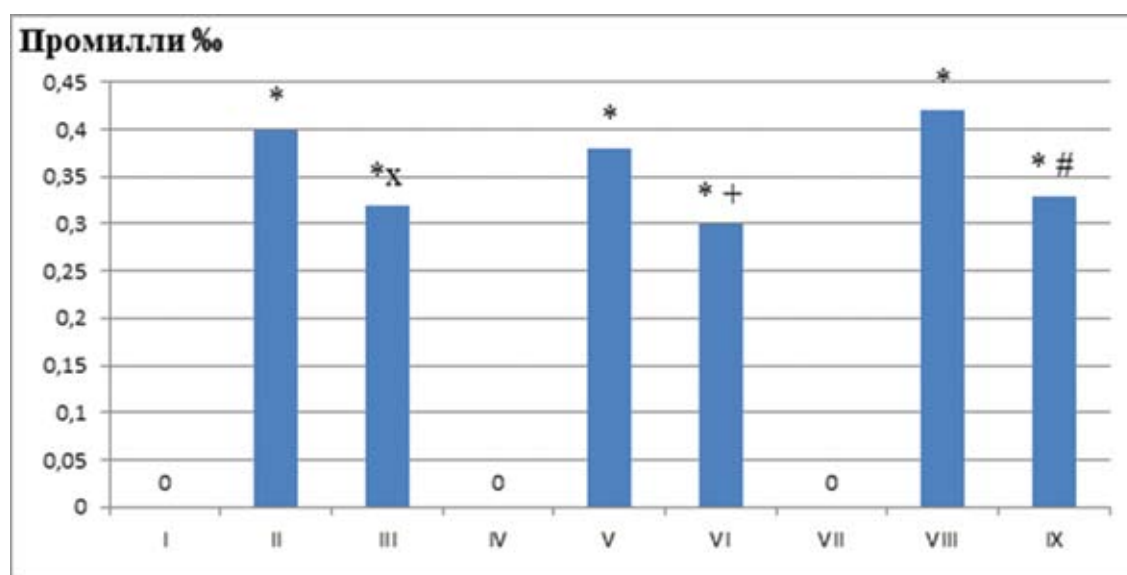
рым с 40-го по 60 день алкоголизации вводили милдронат (6 группа), его концентрация в крови снизилась до  $0,3 \pm 0,013\%$  ( $P < 0,05$ ).

В VIII группе после приема алкоголя в течение 60 дней его уровень составил  $0,42 \pm 0,013\%$ . У крыс, которым с 40-го по 60 день алкоголизации вводили милдронат в условиях высокогорья (3200 м над ур. моря), его концентрация в крови была снижена до  $0,33 \pm 0,014\%$  ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, если при принудительной алкоголизации во всех группах уровень алкоголя повышался примерно до одинакового уровня, то милдронат снижал его содержание в крови во всех группах, где он применялся.

Изучение состояния свертываемости крови показало (табл.), что при алкоголизации животных в низкорье (II-я группа) наблюдалось удлинение начала и окончания свертывания крови. При этом достоверно увеличивалась и продолжительность свертывания крови (до  $222 \pm 10$  против исходной —  $182 \pm 11$  с.,  $P < 0,05$ ). Вязкость крови повышалась на 44% ( $P < 0,01$ ), а плотность кровяного сгустка имела тенденцию к повышению.

В третьей группе животных с фармакоррекцией милдронатом время начала свертывания крови было аналогичным второй группе ( $77 \pm 2$  с.), а время его окончания значительно не отличалось от исходного, но было достоверно короче, чем во II группе, продолжительность свертывания была тоже достоверно выше. Вязкость крови повышалась на 70% ( $P < 0,001$ ) по отношению к низкорному показателю. В то же время не было достоверных изменений плотности кровяного сгустка.



Данные о концентрации алкоголя в крови

Примечания: \* — изменения достоверны по отношению к I группе;

x — изменения достоверны по отношению ко II группе; + — изменения достоверны, по отношению к V группе;

# — изменения достоверны по сравнению с данными VIII группы,  $P < 0,05$ .

Таблица

Изменение свертывающей системы крови при употреблении алкоголя и фармакоррекции

	T1, с	T2, с	T, с	Ам, усл. ед.	Ао, усл. ед.
Низкогорье 1 группа (n=6)	48 ± 5	182 ± 11	134 ± 9	3,7 ± 0,09	0,019 ± 0,004
2 группа (n=8)	74 ± 8 *	222 ± 10*	177 ± 7*	2 ± 0,2 *	0,01 ± 0
3 группа (n=8)	77 ± 2 *	189 ± 7x	118 ± 5x	1 ± 0,3 *x	0,01 ± 0
Реадаптация 4 группа (n=8)	105±20*	228±29	117±14	1,82±0,12*	0,02±0,0036
5 группа (n=8)	45±3,8#	115±22*#	70±25*	0,78±0,22*#	0,012±0,002+
6группа (n=8)	52±2,7#	163±14	108±14	1,97±0,21*x	0,015±0,0036
Высокогорье 7 группа (n=8)	68±8	184±26	120±12	1,0±0,08*	0,02±0
8 группа (n=8)	39±7+	150±12x	111±10	1,05±0,13*	0,02±0
9 группа (n=8)	39±1+	94±24*+	55±25*+	1,05±0,25*	0,02±0

Примечание: \* — изменения достоверны по сравнению с исходными данными; x — изменения достоверны по отношению ко II группе; + — изменения достоверны по отношению с VII группой; # — изменения достоверны по сравнению с данными IV группы,  $P < 0,05$ . T1 — начало свертывания, T2 — окончание свертывания, T — продолжительность свертывания крови, Ам — вязкость крови, Ао — плотность кровяного сгустка.

У крыс после 60-дневной адаптации к высокогорью (3200 м над ур. моря), при реадaptации в низкогорье (4 группа) отмечалось незначительное снижение продолжительности свертывания крови (табл.), но более поздно начиналось и заканчивалась свертывание крови ( $P < 0,05$ ). Достоверно повышалась вязкость крови, которая была повышена в 2 раза (с  $3,7 \pm 0,09$  до  $1,82 \pm 0,12$ ,  $P < 0,05$ ), при неизменной плотности сгустка.

У реадaptированных животных, употреблявших алкоголь в течение 60 дней (5 группа), было отмечено достоверное укорочение продолжительности и окончания свертывания крови на 48% и 37% соответственно по сравнению с I-й группой. Вязкость крови была повышена более значительно (до  $0,78 \pm 0,22$  усл. ед.), даже по сравнению с показателями в IV-й группе, возросла и плотность кровяного сгустка.

При применении милдроната у крыс, реадaptирующихся к низкогорью с принудительной алкоголизацией (6 группа), была отмечена тенденция к нормализации показателей продолжительности и окончания свертывания крови. Было менее выражено повышение вязкости крови и плотности кровяного сгустка по сравнению с группой, где милдронат не применялся.

Изучение состояния гемокоагуляции (табл.) показало, что двухмесячное пребывание крыс в условиях высокогорья (7 группа) выявило замедление начала свертывания крови и небольшую тенденцию к уменьшению его продолжительности, практически не влияющую на его окончание. 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 [4].

При исследовании гемостаза у крыс с алкоголизацией в высокогорье в течение 60 дней

(8 группа) регистрировалась тенденция к укорочению начала и продолжительности и более быстрому окончанию свертывания крови, не носящих достоверного характера. Вязкость крови и плотность кровяного сгустка не изменялись по сравнению с высокогорными показателями, а по сравнению с данными 1-й группы вязкость крови имела достоверное различие ( $3,7 \pm 0,09$  и  $1,05 \pm 0,13$  усл. ед.,  $P < 0,05$ ).

Сочетание высокогорья и алкоголизации выявили тенденцию к некоторому повышению свертывания крови, что, очевидно, связано с нарушением клеточных мембран [7].

Применение милдроната в течение 20 дней, по сравнению с животными без коррекции, не меняло начала свертывания крови, но отмечалось достоверное уменьшение продолжительности и окончания свертывания её 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, но вязкость крови была существенно выше по сравнению с низкогорным контролем.

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

## Выводы

1. При длительном употреблении алкоголя в условиях низко- и высокогорья его концентрация в крови повышалась практически одинаково, применение милдроната достоверно снижало его в крови во всех группах.

2. Алкоголизация в низкогорье вызывает гипокоагуляционные изменения крови. Применение милдроната способствует нормализации свертывания крови.

3. У реадаптирующихся к низкогорью животных при употреблении алкоголя наблюдалась гиперкоагуляция, препарат оказал нормализующее действие.

4. Пребывание крыс в условиях высокогорья в течение двух месяцев вызвало замедление

начала свертывания крови и уменьшение её продолжительности. Отмечалось достоверное повышение вязкости крови. Алкоголизация животных усиливает сдвиги свертывания крови. Применение милдроната не влияет на гиперкоагуляционные сдвиги.

### Литература

1. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах / П. А. Акимов, А. Г. Орбиданс, Г. А. Терхин и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2010. — № 2. — С. 15—17.
2. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2: Метод. рекомендация / З. А. Суслина, М. Ю. Максимова, Б. А. Кистенев и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 3. — С. 36—40.
3. Боровиков, В. П. Statistica®. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows® / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — Москва, 1998. — 592 с.
4. Гурович, Т. Ц. Видовые особенности динамики системы гемостаза в условиях высокогорья / Т. Ц. Гурович, А. Г. Зарифьян, З. А. Lupинская // Вестник КРСУ. — 2006. — Т. 6, № 2. — С. 45—50.
5. Калвиньеш, И. Я. Метаболизм миокарда и ишемия / И. Я. Калвиньеш // Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике: мат. I междунар. научно-практической конф. — Ялта: Grindex, 2003. — С. 24—25.
6. Претромботическое состояние как фактор риска тромбофилий у больных хроническим алкоголизмом II стадии / А. М. Корякин, Н. Н. Епифанцева, В. М. Коваленко, Я. А. Горбатовский // Диагностика и фармакотерапия. — 2007. — № 1. — С. 34—40.
7. Кубраченко С. Я. Влияние острой и хронической интоксикации этанолом на тканевое звено гомеостаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Я. Кубраченко. — Киев, 1990. — 19 с.
8. Минаков С. Н. Медико-социальные аспекты и распространенность алкоголизма среди различных групп населения: дис. ... д-ра мед. наук / С. Н. Минаков. — М., 2009. — 169 с.
9. Минко, А. И. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости / А. И. Минко, А. В. Бараненко // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, № 2. — С. 99—103.
10. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, В. В. Русановский и др. // Экспериментальная наркология. — 2006. — № 3. — С. 36—41.

## НОВАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩЕГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ И ОЦЕНКА ЕЁ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

УДК 615.036.8:616-001.166.41

**Н.А. Попова, Л.П. Ларионов**

*Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

В статье представлены результаты действия новой фармакологически активной композиции, разработанной на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ совместно с Институтом органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Композиция содержит фурагин, анестезин, молочную кислоту на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля. Исследования проведены на белых беспородных мышцах массой 18—20 граммов, на белых инфантильных крысах — самцах популяции линии Wistar (массой 80—90 граммов), кроликах породы шиншилла массой 2600 граммов. Эксперимент проведен по выявлению возможной острой и хронической токсичности изучаемой композиции, а также её влияния на процессы заживления поврежденных тканей кожи. Результаты проведенных исследований показали, что данная фармакологически активная композиция на основе кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля не токсична, обладает выраженным регенерирующим эффектом при аппликации на модели термомеханической травмы кожи белых крыс с более укороченным (14-дневном) сроком заживления созданных ран.

**Ключевые слова:** кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель, фурагин, анестезин, модель термомеханической травмы, токсичность, доклинические исследования, белые мыши, крысы, кролики.