Ученые записки ВВИ. - 1961. - Т. 17.

Кафедра биохимии (зав. кафедрой профессор Ф. Я. БЕРЕНШТЕЙН) и кафедра общей и органической химии (зав. кафедрой доцент А. У. ШПАКОВСКИЙ)

ВЛИЯНИЕ КОБАЛЬТА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОТРОМБИНА В КРОВИ КРОЛИКОВ

М. М. КИЧИНА, ассистент

О значении уровня протромбина в норме и при различных патологических состояниях организма в литературе имеется много экспериментальных и клинических данных. Известно, что протромбин является глюкопротеидом и входит в состав глобулиновой фракции белков плазмы. Он синтезируется в печени при участии витамина К. Вот почему при К-авитаминозе, а также при функциональной недостаточности печени наблюдается гипопротромбинемия (Лепская Р. И., Абражеева Н. С., 1947). Согласно данным П. В. Каймакова (1957), поражение печени у собак при отравлении фосфором также ведет к значительному уменьшению содержания протромбина в крови.

Снижение содержания протромбина имеет место и при других заболеваниях (скарлатина, пневмония, лихорадка, ревматизм), а иногда же вызывается приемом сульфамидных препаратов, мышьяка, салицилатов или наступает после облучения небольшими дозами рентгеновских лучей. Повышение содержания протромбина наблюдается при приеме витамина К, беременности, при газовом алкалозе и употреблении этилового алкоголя (Асатиани В. С., 1949). Е. М. Тареев (1956) указал, что уровень протромбина повышается при наклонности к тромбозам. Автор считает, что в усилении протромбинообразования некоторую роль играет повышение концентрации липидов в сыворотке крови.

Согласно данным З. П. Рязановой (1955), у больных тромбозами и тромбофлебитами уровень протромбина повышен. Данный процесс усиливается при лечении токами УВЧ. Повышение протромбинового индекса на третий-четвертый и 10—14-й день после кесарева сечения, а также после других гинекологических операций наблюдала А. М. Королева (1957). Г. Д. Лазарева (цитировано по А. М. Королевой) утверждает, что у 69,7% больных гипертонией и 75% больных инфарктом миокарда содержание протромбина увеличено. Количество протромбина увеличивается и при кровопотерях, составляющих 2—3% к весу тела (Джаводян).

Учитывая особую роль кобальта в кровотворении и его значение при лечении ряда заболеваний, а также то, что протромбин является необходимым компонентом при свертывании крови, мы изучали влияние этого микроэлемента на протромбиновое время крови кроликов. Это тем более интересно в связи с тем, что, во-первых, согласно нашим исследованиям (1958), при подкожном введении кроликам и собакам от 0,5 до 5 мг кобальта (в переводе на металл) на 1 кг веса ретракция крови животных угнетается; во-вторых, при подкожных инъекциях кроликам от 0,05 до 1 мг кобальта на 1 кг веса, а также при даче животным в те-

чение 55 дней соли микроэлемента в дозе 0,10 и 0,25 мг/кг, мы наблюдали значительное увеличение содержания фибриногена в плазме крови (1960).

В литературе имеются указания, что кобальт ускоряет свертываемость крови (Войнар А. О., 1953), однако исследованиями Е. М. Ивановской (1959) установлено, что при подкожных или внутривенных однократных инъекциях кроликам хлорида кобальта в дозе от 1,0 до 10 мг на 1 кг веса только у части животных в течение 1—1½ часа наблюдается увеличение уровня протромбина и стимуляция свертываемости крови. Интересно и то, что исследованиями Г. В. Андреенко и Б. А. Кудряшова (1955) установлено, что внутримышечные инъекции витамина B_{12} способствуют значительному повышению тромбопластической активности крови крыс.

В наших опытах протромбиновое время определялось по принципу Квика в модификациях Б. А. Кудряшова (1941), Д. П. Боровской и С. Д. Ровинской (1948), Абрамсона и Вайнштейна * следующим образом. На часовое стекло к 0,1 мл 0,1 N раствора оксалата натрия добавляли 0,9 мл крови и тщательно смешивали. На другое стекло помещали рядом 10 мм³ раствора тромбопластина и 10 мм³ 0,025 М раствора хлористого кальция, затем к этим растворам прибавляли 10 мм³ исследуемой оксалатной крови и смешивали. В момент прибавления крови пускали секундомер и определяли время выпадения первых нитей фибрина при температуре 37°, т.е. «протромбиновое время». Эту реакцию с целью контроля повторяли два-четыре раза и брали средние данные.

Для выяснения вопроса о влиянии кобальта на содержание протромбина поставлено две серии хронических опытов. В первой из них изучали влияние микроэлемента на изменение протромбина при подкормке животных по одному разу в день сульфатом кобальта в дозах 0,10 и и 0,25 мг кобальта на 1 кг веса в течение 55 дней, во второй исследовали влияние однократных подкожных инъекций соли микроэлемента в течение 33 дней в дозах 0,010 и 1 мг/кг металла.

В обеих сериях в течение месяца кровь у всех 23 животных исследовали предварительно четыре-семь раз при норме натощак (подготовительный период), затем кроликов разделили на опытную и контрольную группы. В период опыта (время введения опытным животным сульфата кобальта) у всех кроликов определяли протромбиновое время шесть-семь раз. Всего проведено 284 исследования.

Следует отметить, что данных о величине протромбинового времени у кроликов мы в литературе не нашли. У других же видов животных это число колеблется в значительных размерах. Так, Ф. А. Исмагулова (1957) экспериментально установила, что в течение суток протромбиновое время у лошадей варьирует в пределах 130—160 секунд, у свиней — 120—145, у овец — 45—120 секунд. У человека, согласно данным большинства исследователей, оно равно 30—35 секундам. Однако А. М. Королева (1957) считает, что протромбиновое время крови здорового человека может колебаться от 45 до 50 секунд.

В табл. 1 и 2 представлены результаты опытов по влиянию хронического введения сульфата кобальта на протромбиновое время крови кроликов.

Анализируя данные этих таблиц, можно сделать следующее заключение.

1. В норме протромбиновое время крови кроликов в большинстве случаев колеблется от 38 до 50 секунд. Только в отдельных определениях оно отклонялось от средних колебаний на 4—5 секунд. Следует

* Цитировано по П. В. Каймакову (1957).

Таблица 1

Влияние перорального введения сульфата кобальта на изменение протромбинового времени крови кроликов в секундах

Дата исследования	Номер животного							
	2/61	3/62	5/64	6/65	4/63	8/67	9/68	10/69
До введения								
21 октября	42,5	43,5	36,0	39,0	41,5	37,7	39,0	41,5
28 октября	40,0	39,2	31,5	39,5	41,5	35,0	42,0	37,0
2 ноября	38,0	46,0	38,0	37,5	41,0	31,5	37,5	32,0
5 ноября	41,3	42,0	47,7	45,0	40,0	35,0	31,5	—
Среднее в сек.	40,4	42,7	38,3	40,2	41,0	34,8	37,5	36,8
После введения								
18 ноября	41,25	44,0	36,25	40,0	49,2	35,0	38,5	34,5
26 ноября	33,25	—	35,50	36,5	35,5	38,0	35,0	35,0
2 декабря	43,2	38,25	41,8	39,5	44,5	47,0	34,0	45,7
9 декабря	43,3	46,0	46,5	43,5	47,5	38,7	45,0	38,0
16 декабря	—	53,0	—	46,7	37,0	49,3	48,0	45,3
23 декабря	41,7	49,0	52,7	—	48,25	46,0	47,0	48,0
3 января	49,0	50,0	48,3	46,0	45,5	50,0	57,7	49,5
Среднее в сек.	42,0	46,7	43,5	42,0	44,0	43.4	43,6	42,3
Среднее в %	104,0	109,4	113,6	104,0	107,3	124,7	116,3	114,9
Количество кобальта, введенного в течение суток	0,10 мг/кг				0,25 мг/кг			

Таблица 2

Влияние подкожного введения сульфата кобальта на изменение протромбинового времени крови кроликов в секундах

Дата исследования	Номер животного							
	3/90	4/91	5/92	6/93	8/95	9/96	10/97	11/98
До введения								
5 февраля	45,7	45,3	50,0	45,3	43,7	47,3	49,0	45,0
8 февраля	47,3	47,0	48,7	40,0	46,0	49,0	45,3	44,0
12 февраля	50,0	50,0	47,0	47,5	47,7	43,7	43,7	44,7
15 февраля	42,3	46,7	45,7	44,7	40,0	44,3	38,0	42,7
18 февраля	35,3	37,3	—	38,7	37,3	38,3	39,3	35,0
21 февраля	47,0	45,5	45,2	44,7	45,5	42,3	40,7	40,0
24 февраля	44,7	54,0	49,0	47,0	43,3	48,7	45,3	46,3
Среднее в сек.	44,6	46,5	47,6	44,0	43,3	44,8	43,0	42,5
После введения								
1 марта	47,7	46,7	46,0	40,3	51,0	39,0	45,0	42,7
5 марта	43,3	47,7	46,0	47,7	51,0	55,2	45,3	55,0
10 марта	49,0	—	52,0	—	63,5	64,7	50,7	54,0
15 марта	46,3	43,5	44,3	42,3	46,7	52,3	41,7	41,0
22 марта	45,3	49,0	49,7	49,5	49,0	58,3	49,7	49,7
29 марта	47,3	49,7	49,0	46,3	52,3	48,0	48,3	51,0
Среднее в сек.	46,5	47,3	47,8	45,2	52,2	53,0	46,8	50,0
Среднее в %	104,2	101,7	100,0	102,7	120,55	118,3	109,3	117,6
Количество кобальта, введенного в течение суток	0,010 мг/кг				1 мг/кг			

Ученые записки ВВИ. - 1961. - Т. 17.

отметить, что в первой серии опытов у кроликов контрольной группы в подготовительный период протромбиновое время было равно в среднем 38,2—47,8 секунды. За время, соответствующее введению опытным кроликам сульфата кобальта, у контрольных животных это число варьировало от 36,7 до 43,6 секунды. У контрольных животных во второй серии исследований протромбиновое время в подготовительный период колебалось от 44,8 до 48,8 секунды. За время, соответствующее введению опытным кроликам сульфата кобальта, у контрольных животных протромбиновое время варьировало от 46,1 до 50,3 секунды.

2. При подкормке кроликов сульфатом кобальта в течение 55 дней в дозе 0,25 мг микроэлемента на 1 кг веса наблюдалось увеличение протромбинового времени в среднем от 7 до 24%, что свидетельствовало об уменьшении содержания протромбина в период опыта по сравнению с подготовительным. Следует отметить, что у контрольных животных за этот же период протромбиновое число почти не изменилось.

3. Подкормка кроликов солью микроэлемента в дозе 0,1 мг кобальта на 1 кг веса оказывала неопределенное действие на протромбиновое время: у двух животных оно не изменилось по сравнению с контролем, у одного увеличилось на 6,4%, у одного — на 10,6%.

4. При подкожных инъекциях сульфата кобальта в течение 33 дней в дозе 1 мг микроэлемента на 1 кг веса протромбиновое время увеличивалось от 9 до 20%, что свидетельствовало об уменьшении уровня протромбина в крови за опытный период по сравнению с подготовительным, так как у контрольных животных оно за это же время заметно не изменялось.

5. Длительные подкожные инъекции кроликам сульфата кобальта в дозе 0,01 мг/кг не оказывали влияния на изменение протромбинового времени крови.

Наши исследования позволяют также сделать вывод о том, что протромбиновое время крови кроликов повышается лишь в результате длительного введения значительных доз кобальта (0,25 и 1 мг/кг микроэлемента), в то время как малые дозы (0,01 и 0,1 мг/кг) кобальта на протромбиновое время видимого влияния не оказывали.

Считаем, что полученные нами данные имеют не только теоретическое, но и практическое значение. Основываясь на них, можно применять кобальт при заболеваниях, связанных с повышением содержания протромбина в крови.

ЛИТЕРАТУРА

Андреенко Г. В. Кудряшов Б. А. 1955. Изменение тромбопластической активности крови при введении в организм животных витамина B_{12}. Доклады АН СССР. 102, № 4.

Асатиани В. С. 1949. Биохимический анализ. ч. I. Грузмедгиз.

Боровская Д. П., Ровинская С. Д. 1948. К методике определения протромбина в крови. «Клиническая медицина», т. 26, № 4.

Войнар А. О. 1953. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и челозека. М., «Советская наука».

Ивановская Е. М. 1959. Влияние хлористого кобальта на свертываемость крови и скорость кровотока. Тезисы докладов Саратовской научной конференции по микроэлементам.

Исмагулова Ф. А. 1957. К вопросу физиологии протромбина у некоторых сельскохозяйственных животных. Вестник АН Казахской ССР, № 10.

Каймаков П. В. 1957. Изменение содержания протромбина в крови у собак при фосфорном отравлении в эксперименте. Ученые записки Витебского ветеринарного института, т. XV.

Кичина М. М. 1958. Влияние кобальта на ретракцию кровяного сгустка. Ученые записки Витебского ветеринарного института, т. XVI.

Кичина М. М. 1960. О влиянии кобальта на содержание белков и белковых фракций в крови кроликов. Тезисы докладов 1-й биохимической конференции Прибалтийских республик и Белоруссии. Тарту.

Королева А. М. 1957. Значение определения протромбина в акушерской и гинекологической практике. «Акушерство и гинекология», № 5.

Кудряшов Б. А. 1941. Цитировано по Андреенко Г. В. и Кудряшову Б. А. 1955. Доклады АН СССР, 102, № 4.

Лепская Р. И., Абражеева Н. С. 1947. Цитировано по П. В. Каймакову, 1957. Ученые записки Витебского ветеринарного института, т. XV.

Рязанова З. П. 1955. Значение определения уровня протромбина крови у больных тромбозами и тромбофлебитами. «Вестник хирургии им. Грекова», № 3.

Тареев Е. М. 1956. Внутренние болезни. М., Медгиз.