

Махмудова Ж.А.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ КАТЕХОЛАМИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ КРАТКОВРЕМЕННОЙ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ НОРМОДИПИНА

Махмудова Ж.А.

БИЙИК ТООНУН ШАРТЫНДА, КОЕНДОРДУН МИОКАРДЫНЫН КАТЕХОЛАМИНДИК ЖАРАЛАНУУСУН НОРМОДИПИН МЕНЕН ДАРЫЛАГАНДАН КИЙИН, ГЕМОСТАЗ СИСТЕМАСЫНЫН АБАЛЫ

Zh.A., MaKhmudova

THE STATE OF HEMOSTASIS IN CATECHOLAMINE INJURY IN SHORT TERM ADAPTATION TO HIGH ALTITUDE AFTER NQRMQDIPINE INTRODUCTION

УДК: 548.71:665

В данной работе изучалось влияние нормодипина - блокатора кальциевого канала на гемостаз при экспериментальном катехоламиновом повреждении миокарда на 3-е сутки пребывания кроликов в условиях высокогорья. Изучение показателей гемостаза у кроликов с экспериментальным некрозом миокарда после лечения нормодипином показало, что этот препарат способствует уменьшению выраженности гиперкоагуляционных изменений, нормализует агрегацию тромбоцитов и тем самым значительно снижает риск тромбообразования.

Ключевые слова: гемостаз, катехоламины, кардионекроз, нормодипин, высокогорья.

Бул илимий иште бийик тоонун (Төө-Ашуу, 3200 м. деңиз деңгээлинен жогору) шартында кыска мөөнөт жашаган коендорго адреналинди колдонуу менен чакырылган жүрөктүн жаралануусунун өрчүшүндө, кальций каналынын блокатору - нормодипиндин кан уюу системасына көрсөткөн таасири изилденген. Коендорго эксперимент менен чакырылган жүрөктүн жаралануусун бул препарат менен дарылоодон кийин, гемостаз системасынын көрсөткүчтөрүн изилдегенде, нормодипин гиперкоагуляциялык өзгөрүүлөрдү азайтып, тромбоциттердин агрегациясын нормалдаштырып жана тромб коркунучун азайтаарын көрсөттү.

Негизги сөздөр: гемостаз, катехоламиндер, кардионекроз, нормодипин, бийик тоонун шарты.

Calcium- channel blocker - normodipine influence on the hemostasis was studied in experimental catecholamine injury of myocardium in rabbit on the.

3rd day of adaptation to high altitude. Investigation of hemostasis parameters in rabbits with experimental myocardial necrosis showed that normodipine promotes to decreased intensity of hypercoagulation changes, normalizes platelet aggregation thereby decreasesufficiently the risk of thromboembolism.

Key words: hemostasis, catecholamines, cardionecrosis, normodipine, high altitude.

Социально-экономические перемены последних лет способствовали усилению в нашей горной стране миграционных процессов в высокогорные

районы нашей страны. В высокогорных районах все активнее развивается горнорудное производство, что способствует увеличению числа постоянно или временно проживающих там людей [1].

В сложном процессе приспособления организма к условиям высокогорной гипоксии, 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], требующей своевременной диагностики и лечения.

Этиология, патогенез, клиника и лечение инфаркта миокарда тесно связаны с состоянием гемокоагуляции. Важным патогенетическим звеном в развитии инфаркта миокарда, является процесс гиперкоагуляции [3]. Как известно, ведущим из механизмов гиперкоагуляции является активация тромбоцитов, которая характеризуется усилением их агрегационной функции. При этом в процессе агрегации тромбоцитов важная роль кальция общеизвестна. Он активирует ряд ферментных реакций, обеспечивающих два основных механизма: сокращение актомиозиновых волокон тромбоцитов, что приводит к их деформации, образованию псевдоподий, выделению продуктов клеточной секреции, выделение из мембран арахидиновой кислоты и синтез тромбаксана - естественного проагреганта [4].

Многолетний опыт терапевтического применения свидетельствует о том, что блокаторы кальциевых каналов являются одним из основных классов препаратов используемых в современной кардиологии. Так, нормодипин - представитель III поколения блокаторов кальциевого канала. Действующее начало препарата-амлодипин, является антагонистом кальция из группы дигидропиридинов, обладает пролонгированным действием, высокой вазоселективностью. Кроме того, нормодипин способен активировать противосвертывающую систему крови, повышать чувствительность

крови к гепарину, увеличивать уровень антитромбина II, активировать фибринолиз [5].

В то же время необходимо учесть, что остаются не выясненными вопросы выбора дозировок этого препарата в условиях разных высот. Из данных литературы известно, что традиционные дозировки различных лекарств при лечении отдельных нозологических форм оказались неприемлемыми для горных условий [6,2], на высоте возможны изменения фармакодинамики и фармакокинетики отдельных групп лекарств.

Аналогичных работ выполненных в условиях высокогорья, где изучалось влияние нормодипина на гемостаз при катехоламиновом повреждении миокарда, в доступной нам литературе мы не встречали.

Исходя из вышеизложенного целью нашей работы явилось изучение влияния нормодипина на гемостаз при моделированном катехоламиновом кардионекрозе кроликов на 3-е сутки пребывания в условиях высокогорья.

Материалы и методы исследования.

Эксперименты проводились на кроликах массой 2,5-3 кг в условиях высокогорья (п. Туя-Ашу, 3200 м. над у. м.) на 3-е сутки акклиматизации. Катехоламиновые некрозы у животных провоцировались одноразовым внутривенным введением адреналина в дозе 0,015 мг/кг массы тела. Нормодипин вводился перорально в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 14 дней после введения адреналина через 2 часа. Животные были разделены на 5 экспериментальных групп: 1 группа - интактные кролики в условиях низкогогорья (контрольная группа), 2 группа - интактные кролики в условиях высокогорья, 3 группа - модель катехоламинового кардионекроза, получавшие внутривенно адреналин, 4 группа - животные смоделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин, 5 группа - животные

смоделированным катехоламиновым кардионекрозом не получавшие

Для исследования забор крови осуществлялся из краевой ушной вены кроликов в силиконизированные пробирки с цитратом натрия 9:1. До и после моделирования повреждения миокарда, также после лечения исследовались следующие показатели сосудистотромбоцитарного гемостаза: количество тромбоцитов в крови определялось с помощью фазово-контрастного микроскопирования по методу Fonio A. [7], о функциональных свойствах тромбоцитов судили по степени адгезии кровяных пластинок и агрегации тромбоцитов [8].

Состояние коагуляционного гемостаза в плазме крови у обследуемых животных изучались по следующим показателям: время свертывания крови по Ли-Уайту в силиконизированных и несиликонизированных пробирках [8]. Время рекальцификации плазмы определялось по методу Bergerhot N.D., Roka A.L. [9]. Каолиновое время и каолинкефалиновое время плазмы по методу Hatteresley P.C. [10]. Аутокоагулограмма определялась по методике в модификации Баркаган З.С., Иванова Е.П. [11,8]. Протромбиновое время по Swick A.1 [12]. Взаимодействие коагуляционного и антикоагулянтного механизмов системы свертывания крови исследовались по унифицированному методу определения толерантности плазмы к гепарину [8]. Количество фибриногена в плазме определялось весовым методом [8]. Фибринолитическая активность изучалась методом лизиса эуглобулинов плазмы крови по Kovarsik H. [13].

Состояние системы гемостаза кроликов на 3-е сутки пребывания в условиях высокогорья.

Ранее нами [14,15] уже было установлено, что в процессе индивидуальной адаптации здорового организма в горах содержание тромбоцитов падает (Рис. 1).

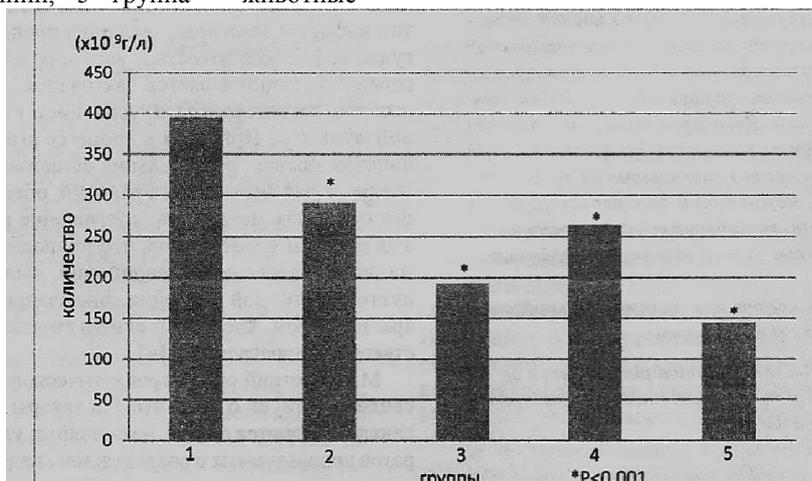


Рис. 1. Изменения количества тромбоцитов у подопытных кроликов до и после моделирования катехоламинового кардионекроза и после введения нормодипина. 1 группа - интактные кролики в условиях низкогогорья (контрольная группа), 2 группа - интактные кролики в условиях высокогорья, 3 группа - модель катехоламинового кардионекроза, получавшие внутривенно адреналин, 4 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин, 5 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом не получавшие нормодипин.

При этом одновременно возрастают их адгезивная активность (Рис. 2) и агрегация кровяных пластинок (рис. 3), которые свидетельствуют о гиперкоагуляционных сдвигах в первичном гемостазе.

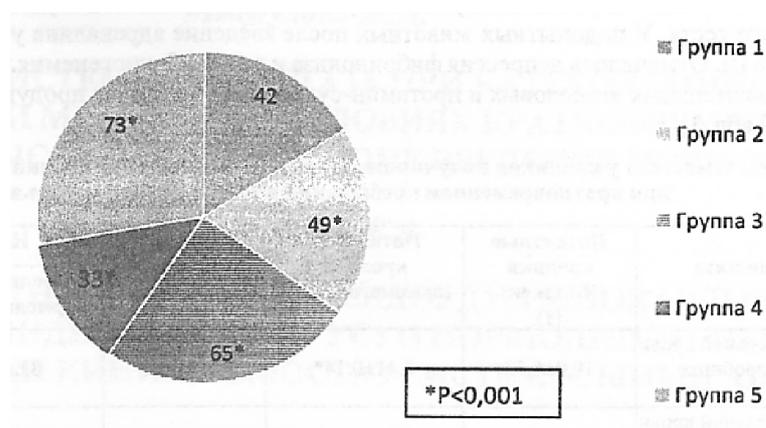


Рис. 2. Изменения адгезии тромбоцитов у подопытных кроликов до и после моделирования катехоламинового кардионекроза и после введения нормодипина.

1 группа - интактные кролики в условиях низкогогорья (контрольная группа), 2 группа - интактные кролики в условиях высокогорья, 3 группа - модель катехоламинового кардионекроза, получавшие внутривенно адреналин, 4 группа - животные смоделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин, 5 группа - животные смоделированным катехоламиновым кардионекрозом не получавшие нормодипин.

Время свертывания цельной крови по Ли-Уайту в несилеконированной и в силеконированной пробирках также указывает на ускорении свертывания крови. В коагуляционном гемостазе у кроликов по сравнению с интактными кроликами на низкогорье отмечалось укорочение времени рекальцификации плазмы, каолинового, каолин-кефалинового времени, и образования фибринового сгустка на 6-й, 8-й и 10-й минутах аутокоагуляционного теста. Наблюдалось снижение активности естественного антикоагулянта антитромбина III в крови и угнетение фибринолиза.

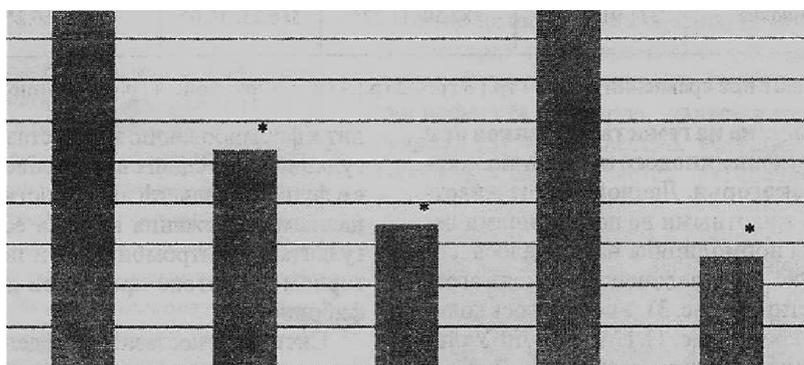


Рис. 3. Изменения агрегации тромбоцитов у подопытных кроликов до и после моделирования катехоламинового кардионекроза и после введения нормодипина.

1 группа - интактные кролики в условиях низкогогорья (контрольная группа), 2 группа - интактные кролики в условиях высокогорья, 3 группа - модель катехоламинового кардионекроза, получавшие внутривенно адреналин, 4 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин, 5 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом не получавшие нормодипин.

Состояние системы гемостаза кроликов на 3-сутки пребывания в условиях высокогорья при моделировании катехоламинового некроза миокарда. Как показали наши исследования (Табл.1), у подопытных животных получавших адреналин по сравнению с интактными животными, отмечались выраженные изменения в системе гемостаза, которые свидетельствовали об ускорении свертывания крови по всем показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов (Рис.1), при одновременном усилении их функциональной активности (Рис. 2,3). Одновременно с этим выявлялась склонность к гиперкоагуляции по тесту Ли-Уайта, так как укорачивалась время свертывания цельной крови в несилеконированной и в силеконированной пробирках. Также укорачивались время рекальцификации плазмы, каолиновое и каолин - кефалиновое время и образование **фибринового сгустка** на 6-й, **8-й, и 10-й** минутах аутокоагуляционного теста. У подопытных животных после введение адреналина уменьшалось в крови активность антигормбина III. Отмечалось депрессия фибринолиза

и гипофибриногенемия. Выявлялся достаточно высокий уровень положительных этаноловых и протамин-сульфатных тестов на продукты паракоагуляции фибриногена и фибрина (Табл. 1).

Таблица 1

Состояние системы гемостаза у кроликов получивших в течение 14 дней нормодипина в дозе 1 мг/кг массы тела, при кратковременном пребывании в условиях высокогорья

Показатели гемостаза	Интактные кролики (Бишкек) (1)	Интактные кролики (высокогорье) (2)	После введения адреналина (3)	На 14-й день наблюдения	
				После лечения нормодипином (4)	Не получавшие лечение(5)
Время свертывания цельной крови несиликонированной пробирке (мин).	10,0±0,32	8.41±0.14*	5.66±0.18*	8.6±0.14*	4.66±0.18*
Время свертывания цельной крови в силиконированной пробирке (мин)	12,5±0,35	11.09±0.34*	7.66±0.22*	10.8±0.19*	6.16±0.27*
Время рекальцификации плазмы (О)	110,6±2,26	73.75±1.14*	45.0±1.66*	97.1±1.74*	34.5±1.34*
Каолиновое время пл. (с)	37,1±1,62	31.91±0.59*	24.41±1.14*	31.3±0.52*	21.1±0.93*
Каолин-кефалиновое время плазмы (с)	46.0±1.16	34.83±0.99*	26.16±1.40*	35.8±0.80*	22±1.12*
АКТ на 6 мин (с)	12.5±0.19	10.08±0.19*	8.4±1.14*	9.4±0.21	6.91±0.19*
На 8 мин (с)	10.58±0.22	8.33±0.25*	6.5±0.26*	8.33±0.25*	5.5±0.19*
На 10 мин (с)	8.08±0.19	7.33±0.22*	5.33±0.28*	6.5±0.19	4.1±0.16
Протромбиновое время плазмы (с)	12.83±0.67	12.25±0.22*	9.0±0.21*	10.1±0.27	8.08±0.19*
Тромбиновое время плазмы (с)	14.4±0.12	13.33±0.30	10±0.24*	10.83±0.40	9.25±0.3
Толерантность плазмы к гепарину (мин)	12.33±0.33	14.5±0.31*	21.5±0.78*	15.9±0.28*	24.3±0.67*
Антитромбин 3	41.58±1.74	22.5±0.69*	13.58±0.39*	30.0±1.2*	15.0±0.44*
Фибриноген (г/л)	3.76±0.08	2.18±0.05	1.05±0.09	2.1±1.4*	1.77±0.27
Этаноловый тест (%)	0	20	65	25	58.3
Протамин-сульф. тест (%)	0	35	60	16	66
Эуглобулиновый фибринолиз (мин)	231.91±5.41	487.58±11.37*	566.25±110.0*	259.9±6.2*	676,25±13.44*

Примечание: P< 0,001 при сравнении 2 гр. с 1 гр.; 3 гр. с 2 гр.; 4 гр. с 3 группой; 4 гр. с 5 группой.

Влияние нормодипина на гемостаз кроликов при моделировании катехоламинового некроза миокарда в условиях высокогорья. Данной группе животных по сравнению с животными не получавшими лечение, после приема нормодипина наблюдалось сокращение адгезии (Рис. 2) и увеличение времени агрегации кровяных пластинок (Рис. 3). Увеличилось количество тромбоцитов крови (Рис. 1). По тесту Ли-Уайта регистрировались признаки гипокоагуляции. Данные коагуляционного гемостаза показывают, что после получения нормодипина в значительно большей степени, чем у контрольных животных, уменьшались гиперкоагуляционные сдвиги в гемостазе. Об этом свидетельствуют укорочение времени рекальцификации, каолинового, каолин-кефалинового времени плазмы, а также времени образования фибринового сгустка

на 6-й, 8-й и 10-й минутах определения. Уменьшалась толерантность плазмы к гепарину и возрастала концентрация в крови антитромбина II. Частота положительных этаноловых и протамин-сульфатных тестов на продукты паракоагуляции фибрина и фибриногена в крови выявлялось меньше по сравнению с группой с моделированным кардионекрозом не получавших нормодипин (Табл. 1).

Из представленных данных следует, что кратковременное пребывание в условиях высокогорья приводит к формированию в гемостазе животных гиперкоагуляционных сдвигов, сопровождающихся усилением функциональной активности тромбоцитов, уменьшением содержания в крови естественного антикоагулянта – антитромбина III и появлением в циркуляторном кровотоке продуктов деградации фибрина и фибриногена.

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. Результаты наших экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что в условиях высокогорной гипоксии экзогенно вводимый адреналин потенцирует эффект стрессорных факторов высокогорной среды, оказывающих патологические воздействия на организм. Следовательно, при этом происходит потенцирование негативных эффектов комбинированного воздействия высокогорной гипоксии и экзогенных катехоламинов, приводящих к активации системы гемостаза, которые также способствует развитию дальнейших осложнений кардионекроза.

Изучение показателей гемостаза у кроликов с экспериментальных онных изменений. Механизм действия нормодипина, имеющего свойства оказывать антиагрегантное действие на тромбоциты, возможно, заключается в том, что нормодипин препятствуя поступлению ионов кальция в цитоплазму клетки и блокируя его выход из клеточного депо, предотвращает тем самым процессы активации и агрегации тромбоцитов. Препарат оказывает также дезагрегирующее действие, связанное со стимуляцией Са-АТФазы, вызывающей повторное депонирование внутриклеточных ионов кальция из цитоплазмы [4].

Таким образом, проведенные нами эксперименты показали, что при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья, нормодипин путем понижения тока ионов кальция через потенциалзависимые каналы в гладкомышечных клетках сосудов нормализует агрегацию тромбоцитов, снижает повышенную свертывающую активность крови и тем самым улучшает

гемодинамику и значительно снижает риск процесса тромбообразования.

Литература:

1. Турусбеков Б.Т. Медико-социальные аспекты здоровья человека в горных условиях. - Б. 1998. - С. 3-5.
2. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. -1980 - С. 63-65
3. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардальная недостаточность. - Москва, 1986. - С. 15-16
4. Денисова С.Б., Сапожков А.Б. Влияние сердечно-сосудистых средств на систему гемостаза в условиях ишемии миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакология. -1995.- Том. 58.- № 4.- С.64,
5. Курбанов Р.Д., Шек А.Б., Гочкина М.Б., Пулатов С.Ф. Амлодипин и нефедипин в лечении хронической ишемической болезни сердца, осложненной недостаточностью кровообращения. Кардиология.- 2000.-Т.40.-№ 10, -С.47.
6. НанаеваМ.Т., Рахимова И. А. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы в клинике и эксперименте. Сб. науч. Трудов,-Том. 103.-Фрунзе, 1975.-С. 113-118.
7. Fonio A., Uber das functioinal verhalten der isolitrtten sturkturebmente der Thrombosen des Hyolomers und der Gramlomers. - AstaHaemator, 1951 .-№ 6.-P.207-214
8. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза.- Беларусь, Минск, 1983. - С. 105-200
9. Bergerhot N.D., Estimation of plasma recalcification tame. - Ztschr. Vitamin - Hormon. - Fermehtforsch, 1954. - V. 6,- № 1. – p. 25.
10. Hatteresley P.C. -Amer. Med. Ass. - 1966. -Vol. 196.-P. 436.
11. Балуда В. П., Баркаган З.С., Гольдберг К. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. - Томск, 1980.-С.354-360
12. QwickA.I. ,Theprotrombin time. - Coagulation, 1964. - V.3. -№4. -p.327
13. Kovarsik H., Buluk K. Trombina proteare plasmmina. Asta physiol. Polon, 1954,- V.5.- №1. - p.35.
14. Пономарева Т. А. Гемостатическая функция тромбоцитов и тромбоцитопоз в условиях высокогорья: Автореф. дисс. канд. мед. наук.-Фрунзе,1978.-21с.
15. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. -Л. Наука.- 1983.152 с.

Рецензент: д.м.н., профессор Кононец И.Е.