

*Махмудова Ж.А.*

**ВЛИЯНИЕ НОРМОДИПИНА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ КАТЕХОЛАМИНОВОГО  
КАРДИОНЕКРОЗА**

*Махмудова Ж.А.*

**НОРМОДИПИНДИН ТАЖРЫЙБА АРКЫЛУУ ЧАКЫРЫЛГАН ЖУРОК  
БУЛЧУНУНУН ЖАРАЛАНУУСУНДАГЫ КАН УЮУУ СИСТЕМАСЫНА  
ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ**

*Zh.A. Makhmudova*

**NORMODIPINE INFLUENCE ON THE SYSTEM OF HEMOSTASIS AT  
EXPERIMENTAL MODELING OF CATECHOLAMINE CARDIONECROSIS**

УДК: 548.71:665

*В данной экспериментальной работе изучалось влияние модипина - блокатора кальциевого канала на гемостаз экспериментально смоделированном катехоламиновом режжении миокарда у кроликов. Установлено, что нормализация повышенных при инфаркте миокарда агрегационных свойств тромбоцитов крови данным препаратом приводит к снижению риска тромбообразования и дальнейшего дублирования развития повреждения сердечной мышцы.*

**Ключевые слова:** гемостаз, катехоламины, экспериментально смоделированный кардионекроз, нормодипин.

*Бул иште коёндордун тажрыйба жүргүзүү аркылуу чагылган катехоламиндердин миокарды зыянга учураатууга гемостаз системасына кальций каналын тормоздоочу нормодипиндин көрсөткөн таасири изилденген. Бул препараттын таасири менен тромбоциттердин агрегациялык гетинин нормасы келиши, жүрөктүн булчунунун зыянга учурашында тромб пайда болуу коркунучун жана анын жараткан алуусунун күчөшүн ылдыйлатары аныкталды.*

**Негизги сөздөр:** гемостаз, катехоламиндер, тажрыйбалуу чакырылган кардионекроз, нормодипин.

*In this experimental study investigated the influence of normodipine-blocker of calcium channel on hemostasis at experimental catecholamine simulated myocardial damage at rabbits. Established that the normalization of elevated at myocardial infarction of aggregation properties of blood platelets with this drug reduces the risk of thrombotic events and further deterioration of heart muscle damage development.*

**Key words:** hemostasis, catecholamines, experimentally simulated cardionecrosis, normodipine.

Этиология, патогенез, клиника и лечение инфаркта миокарда тесно связаны с состоянием гемокоагуляции. Одним из важных патогенетических звеньев в развитии инфаркта миокарда, является гиперкоагуляция [1,2,3]. Ведущим механизмом гиперкоагуляции представляется гиперактивность тромбоцитов, характеризующиеся усилением их агрегационной функции. В процессе агрегации тромбоцитов кальций играет важную роль, он активирует ряд ферментных реакций, обеспечивающих два основных механизма: сокращение актомиозиновых волокон тромбоцитов, что приводит к их деформации, образованию псевдоподий, выделению

продуктов клеточной секреции и освобождение из мембран арахидиновой кислоты и синтез тромбаксана - естественного проагреганта [4]. Из эндогенных метаболитов арахидиновой кислоты наибольшей агрегирующей активностью обладает тромбоксан А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>). Более того, он является необходимым звеном в механизме агрегации. Агрегирующий эффект ТХА<sub>2</sub> опосредуется через цАМФ [2]. В мембране тромбоцитов функционирует цАМФ-зависимый кальциевый "насос". Он поддерживает в тромбоците низкую концентрацию Ca<sup>+2</sup> за счет его выведение из клетки. Они понижают концентрацию цАМФ главным образом путем подавления аденилатциклазы и, возможно, АТФазы и фосфодиэстеразы, что сопровождается увеличением интрацеллюлярного Ca<sup>+2</sup>. Последний активирует сократительные белки тромбоцитов, инициирует реакцию высвобождения ими биологически активных веществ и агрегацию тромбоцитов. Необратимая агрегация или активация факторов гемокоагуляции может активировать плазменные компоненты системы гемостаза и привести к формированию тромба в просвете коронарной артерии с последующим развитием инфаркта миокарда. Следовательно, медикаментозная терапия нарушений коронарного кровотока должна непременно учитывать исходный гемостатический потенциал и его возможные изменения под действием лекарственных препаратов. Применяемые при инфаркте миокарда лекарственные препараты могут оказывать разнообразное влияние на систему регуляции агрегатного состояния крови, усиливать или ослабить коагуляционную активность плазменных факторов, агрегационную способность форменных элементов, изменить противосвертывающий потенциал.

В этой связи изучение влияния блокаторов кальциевых каналов на систему свертывания крови при экспериментальном моделировании инфаркта миокарда представляет не только научный, но и практический интерес.

Блокаторы медленных кальциевых каналов - из основных групп лекарственных препаратов, используемых в современной кардиологии [4]. Нормодипин - представитель III поколения блокаторов кальциево-

го канала, действующее вещество препарата амлодипин является антагонистом кальция из группы дигидропиридинов. Посредством блокирования медленных кальциевых каналов клеточной мембраны амлодипин тормозит поступление кальция через клеточную мембрану в клетки сердечной мышцы и гладкой мускулатуры стенки сосудов. Расширяет коронарные сосуды и увеличивает коронарный кровоток в ишемизированных участках миокарда. Кроме того, этот препарат благоприятно действует на агрегацию тромбоцитов, способен активировать противосвертывающую систему, повышать чувствительность крови к гепарину, увеличивать уровень антитромбина 3, активировать фибринолиз [1,5].

Исходя из выше изложенного целью нашей работы явилось изучение влияния нормодипина на гемостаз при моделировании катехоламинового кардионекроза у кроликов.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проводились на 48 кроликах массой 2,5-3 кг в условиях низкогогорья (г. Бишкек, 760 м. над у. м.). Катехоламиновые некрозы у животных провоцировались одноразовым внутривенным введением раствора адреналина в дозе 0,025 мг/кг массы тела. Нормодипин вводился перорально в дозе 1 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 14 дней. Животные были разделены на 4 группы: 1 группа - интактные кролики, 2 группа - животные, с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, 3 группа - животные с катехоламиновым некрозом миокарда, не получавшие нормодипин, 4 группа - животные с катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин.

Для исследования забор крови осуществлялся из краевой ушной вены кроликов в силиконизированные 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 микрофотоирования 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 силиконизированных и несиликонизированных 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]. Аутокоагулограм-ма регистрировалась по методике в модификации Баркаган З.С.; Иванова Е.П. [10,7]. Протромбиновое время по Cwick 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].

### Результаты и обсуждение.

#### Влияние адреналина на гемостаз кроликов.

Как показали наши исследования, у животных получавших адреналин, в системе гемостаза отмечались выраженные изменения, которые свидетельствовали об ускорении свертывания крови по всем показателям сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза [13]. Отмечалось уменьшение количества тромбоцитов (Рис.1), при одновременном усилении их функциональной активности, увеличилась адгезия (Рис.2) и сократилась время агрегации кровяных пластинок (Рис.3). Одновременно с этим выявлялась наклонность к гиперкоагуляции по тесту Ли-Уайта (Табл.1), укорачивалось время свертывания цельной крови в несиликонизированной с силиконизированной пробирках. Также изменялись такие биохимические показатели гемостаза, которые свидетельствуют о гиперкоагуляционных сдвигах: укорачивались время рекальцификации плазмы, каолиновое время, каолин-кефалиновое время и образование фибринового сгустка на 6-й, 8-й и 10-й минутах аутокоагуляционного теста. У подопытных животных после введения адреналина уменьшалась в крови активность анти-тромбина III и резко падала концентрация фибриногена по сравнению с интактными животными.

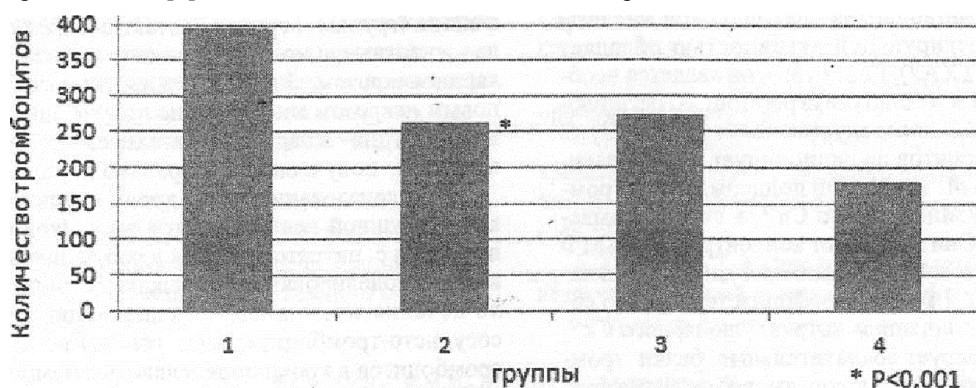


Рис. 1. Количество тромбоцитов у интактных и подопытных кроликов 1 группа - интактные кролики, 2 группа - животные, с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, 3 группа - животные с катехоламиновым некрозом миокарда не получавшие нормодипин, 4 группа- животные с катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин.

Таким образом, у животных при моделировании экспериментального катехоламинового повреждения миокарда состояние системы гемостаза характеризовалась резко выраженной тромбоцитопенией, повышенной адгезией и агрегацией тромбоцитов, сочетающейся с выраженными гиперкоагуляционными сдвигами, которые сопровождалась значительной гипофибриногенемией, депрессией фибринолиза и положительными этаноламиновыми и протаминсульфатными тестами на продукты паракоагуляции фибриногена.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в организме у данной группы животных развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС синдром) [14]. При этом синдроме в крови определяется множество микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, безусловно, требующего фармакологической коррекции его течения.

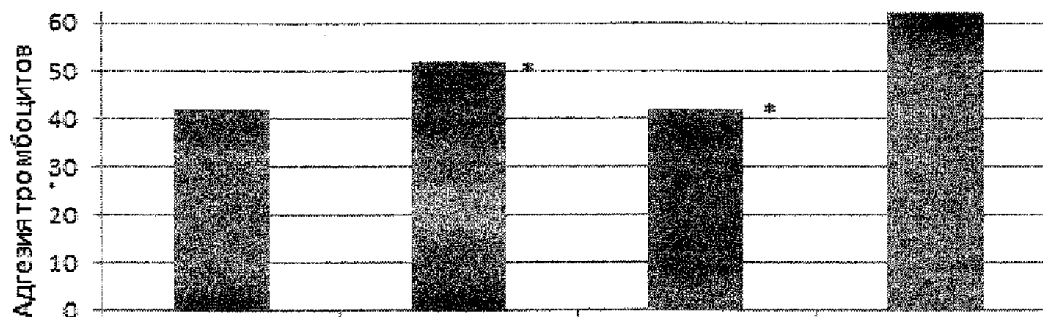


Рис. 2. Адгезия тромбоцитов intactных и

1 группа - intactные кролики, 2 группа - животные, с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, 3 группа - животные с катехоламиновым некрозом миокарда, не получавшие нормодипин, 4 группа - животные с катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин.

Состояние системы гемостаза у кроликов с катехоламиновым некрозом миокарда, после лечения нормодипином.

На фоне введения нормодипина у животных с катехоламиновым кардионекрозом, по сравнению с животными не получившими лечение, отмечалось увеличение количества тромбоцитов и уменьшалась адгезивная способность и удлинение агрегации кровяных клеток. По тесту Ли-Уайта, который характеризует общую свертывающую способность цельной крови, регистрировалась направленность удлинению свертывания крови в несиликонированной и силиконированной пробирках, что входит в пределы физиологической нормы. По биохимическим показателям коагулограммы отмечались достоверные изменения в сторону гипокоагуляции, наблюдалось удлинение времени рекальцификации, каолинового и каолин-кефалинового времени плазмы.

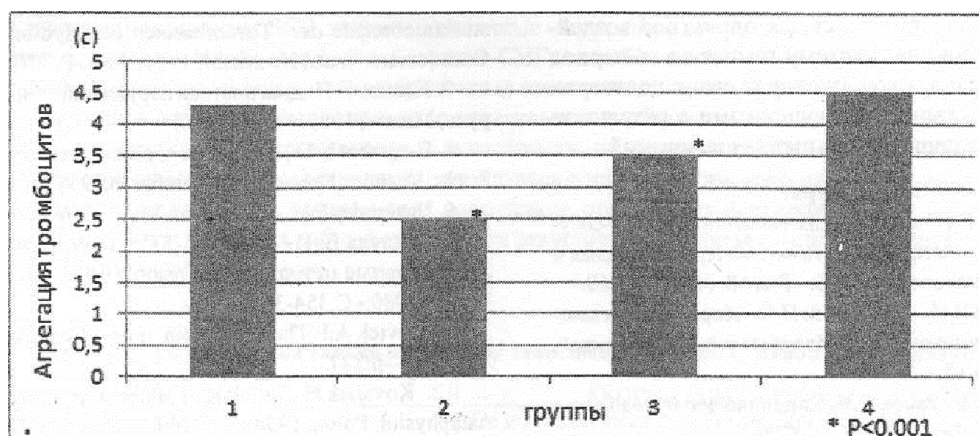


Рис. 3. Агрегация тромбоцитов intactных и подопытных кроликов

1 группа - intactные кролики, 2 группа - животные, с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, 3 группа - животные с катехоламиновым некрозом миокарда, не получавшие нормодипин, 4 группа - животные с катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально нормодипин.

Также уменьшалась толерантность плазмы к гепарину. Обращает на себя внимание тот факт, что после 14-дневного перорального получения нормодипина увеличилось содержание естественного антикоагулянта антитромбина III. Выявленные изменения в гемостазе под влиянием нормодипина регистрировались на фоне практически не меняющегося содержания фибриногена в крови и отрицательных этаноловых и протамин-сульфатных тестов на продукты деградации фибрина и фибриногена. Механизм действия

нормодипина имеющего свойства оказывать антиагрегатное действие тромбоцитов вероятно заключается в том, что нормодипин препятствует поступлению ионов кальция в клетку и блокирует его выход из клеточного депо, предотвращая тем самым агрегацию тромбоцитов [1]. Следовательно, нормализация повышенных при инфаркте миокарда агрегационных свойств крови нормодипином приводит к снижению риска тромбообразования и дальнейшего усугубления развития повреждения сердечной мышцы.

Таблица 1

**Показатели коагуляционного гемостаза кроликов, получавших в течение 14-дней нормодипин**

| №  | Показатели гемостаза                                 | Интактные кролики   | Смоделированным катехоламиновым кардионекрозом | На 14-й день                                      |                                                |
|----|------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|    |                                                      |                     |                                                | С моделью кардионекроза, не получавшие нормодипин | С моделью кардионекроза, получавшие нормодипин |
| 1  | Время свертывания несиликонированной пробирке (мин). | 10,0±0,32           | 7.83±0.20*                                     | 5.1±0.24 <sup>а</sup>                             | 9.33±0.78                                      |
| 5  | В силик-ной проб, (мин)                              | 12,5±0,35           | <u>10.20±0.30*</u>                             | 6.8±0.29 <sup>а</sup>                             | 11.0±24.0                                      |
| 6  | Время рекальцификации плазмы (с)                     | 110,6±2,26          | <u>63.5±1.62*</u>                              | 35.4±1.60 <sup>а</sup>                            | 101.66±2.04#                                   |
| 7  | Каолиновое время пл.(с)                              | 37, ±1,62           | <u>27.08±1.20*</u>                             | 25.5±1.26 <sup>а</sup>                            | 33.6±0.76#                                     |
| 8  | Каолин-кефалиновое время плазмы (с)                  | <u>46.0±1.16</u>    | <u>26.83±0.89*</u>                             | 26.9-И.58 <sup>а</sup>                            | 40.07±1.27#                                    |
| 9  | АКТ на 6 мин (с)                                     | 12.5±b0.19          | 9.66±0.22*                                     | 79.41±0.19                                        | 10.0±0.21                                      |
| 10 | На 8 мин (с)                                         | <u>10.58±0.22</u>   | 8.0±0.21*                                      | 8.41±0.19                                         | 8.38±0.20                                      |
| 11 | На 10 мин (с)                                        | 8.08±0.19           | 6.4±0.2*                                       | 6.91±0.19                                         | 7.08±0.22                                      |
| 12 | Протромбиновое время плазмы (с)                      | <u>12.83±0.67</u>   | 11.16±0.27                                     | 8.83±0.27 <sup>а</sup>                            | 10.83±0.36                                     |
| 13 | Тромбиновое время плазмы (с)                         | <u>14.4±0.12</u>    | 12.57±0.52                                     | 10.5±0.37 <sup>а</sup>                            | 12.9±0.31                                      |
| 14 | Толерантность плазмы к гепарину (мин)                | <u>12.33±0.33</u>   | 16.83±0.38*                                    | 25.4±0.41 <sup>а</sup>                            | 13.9±0.31#                                     |
| 15 | Антитромбин III (с)                                  | <u>41.58±1.74</u>   | 19.83±0.81                                     | 15.75±0.35 <sup>а</sup>                           | 33.75±0.97#                                    |
| 16 | Фибриноген (г/л)                                     | 3.76±8.10           | 1.81±6.25                                      | 2.09±0.24                                         | 2.65±0.13                                      |
| 17 | Этаноловый тест (%)                                  | 0                   | 50%*                                           | 55%                                               | 0                                              |
| 18 | Протамин-сульф.тест (%)                              | 0                   | 60%*                                           | 68%                                               | 0                                              |
| 19 | Эуглобулиновый фибринолиз (мин)                      | <u>231.91±15.41</u> | 454.58±7.79*                                   | 631.6±12.69 <sup>а</sup>                          | 234.08±8.73#                                   |

Таким образом, отмечается благоприятное воздействие нормодипина на систему гемостаза в период ютрого течения инфаркта миокарда, что и подтверждается нашими данными, полученными в результате проведенных экспериментальных исследований.

**Литература:**

- Денисова О.В., Сапожков А.В. Влияние сердечно-сосудистых средств на систему гемостаза. Экспериментальная и клиническая фармакология.-1995.- Том 58. № 4 С. 63-68.
- Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф.. Коронарная и мио-ардальная недостаточность. Изд-во "Медицина", М., 1986, с.15.
- Перепеча Н.Б., Рябов СИ. Кардиология: руководство для врачей. Спец. Лит. 2008,- Т.1.- С.262.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция. Consilium Medicum 304; 06(5): 18-24
- Неклюдова Ю.Н., Звенцова В.К. Терапевтическая эффективность нормодипина у больных нестабильной стенокардией. Здоровоохранение Кыргызстана.-2005.-№ 1. -С.89.
- Fonio A., Über das funktionale Verhalten der isolierten strukturelemente der Thrombocyten des Hyalomers und der Granulomers. - 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 time. -Ztschr. Vitamin - Hormon. - Fermentforsch, 1954. - V.6.-№ 1. - p 25.
- Hatteresley 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.
- Quick A.I. The prothrombin time. - Coagulation, 1964. -V.3.-№4.-p.327.
- Kovarsik H., Buluk K. Trombina protease plasmmina. Astaphysiol. Polon, 1954.-V.5.-№1.-p.35.
- З.Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.А. Состояние системы гемостаза у кроликов при моделировании катехоламинового кардионекроза в условиях высокогорья. Жур. "Наука и новые технологии", Б., 2011 №2. -С. 111-114
- И.Соколов Е.И. Синдром диссеминированной внутри-сосудистой коагуляции у больных ишемической болезнью сердца. - Кардиология.-2000.- Том 40.- № 6.- С.9.

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