

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АТЕНОЛОЛА ПРИ КАТЕХОЛАМИНОВОМ КАРДИОНЕКРОЗЕ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

Шамыралиев Д.К., Махмудова Ж.А., Токтобекова А.Т., Алайбек кызы Г

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,

кафедра общей и клинической биохимии, МУНЦ БМИ,

Бишкек, Кыргызская Республика.

Резюме: В данной работе изучалось влияние β_1 -блокатора – атенолола на гемостаз при экспериментальном катехоламиновом повреждении миокарда у кроликов в условиях высокогорья. Установлено, что атенолол вызывает умеренную гипокоагуляцию, и тем самым оказывает благоприятное действие на систему свертывания крови в остром периоде инфаркта миокарда в эксперименте.

Ключевые слова: атенолол, гемостаз, катехоламины, некроз миокарда, высокогорье.

АТЕНОЛОЛДУН БИЙИК ТООНУН ШАРТЫНДА ТАЖРЫЙБА АРКЫЛУУ ЧАКЫРЫЛГАН ЖУРОК БУЛЧУНУНУН ЖАРАЛАНУУСУНДАГЫ КАН УЮУУ СИСТЕМАСЫНА ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

Шамыралиев Д.К., Махмудова Ж.А., Токтобекова А.Т., Алайбек кызы Г.

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,

жалпы жана клиникалык биохимия кафедрасы, БМИ ТОИБ,

Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду: Бул илимий иште бийик тоонун шартында коендорго катехоламинди колдонуу менен чакырылган жүрөктүн жаралануусунун өрчүшүндө β_1 -блокатору – атенололду кан уюуу системасына тийгизген таасири изилденди. Тажрыйбада инфаркт миокардын куч фазасында атенолол ченемдүү гипокоагуляцияны чакыраарын жана ошону менен бирге кан уюуу системасына жакшы таасир тийгизери аныкталды.

Негизги сөздөр: атенолол, гемостаз, катехоламиндер, жүрөк булчуңунун жаралануусу, бийик тоонун шартында.

THE HEMOSTASIS STATUS AT ATENOLOL USE IN CATHECHOLAMINE MYOCARDIAL NECROSIS IN HIGH ALTITUDE CONDITIONS

Shamyraliev D.K., Makhmudova Zh.A., Toktobekova A.T., Alaibek kyzy G.

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Ahunbaeva,

general and clinical biochemistry department, IESC BMI,

Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume: The influence of β_1 -blocker atenolol on hemostasis in experimental catecholamine myocardial injury and high altitude mountain conditions was studied. It was established that in experiments, atenolol produces moderate hypocoagulation thereby causing beneficial effect on hemostasis in acute myocardial infarction.

Key words: atenolol, hemostasis, catecholamine, myocardial necrosis, high altitude mountain.

Социально-экономические перемены высокогорной гипоксии, в результате последних лет способствовали усилению несоответствия между объемом выполняемой миграционных процессов в высокогорные районы сердцем работы и степенью изменения нашей страны. Однако не всегда приспособление коронарного кровотока, а также увеличенной организма к экстремальным условиям среды концентрации катехоламинов в крови, нередко обитания развивается благополучно, часто может развиваться некроз миокарда [1], происходит срыв или истощение адаптивных требующий своевременной диагностики и возможностей, возникновение различных лечения. Одним из важных патогенетических патологических состояний. В процессе звеньев в развитии сердечно-сосудистых приспособления организма к условиям заболеваний, в частности инфаркта миокарда

(ИМ), является процесс гиперкоагуляции. Ведущим в механизме гиперкоагуляции является повышение функциональной активности тромбоцитов, усиление процессов их адгезии и агрегации [2,3].

К настоящему моменту накоплена достаточная доказательная база по эффективности применения β -адреноблокаторов при инфаркте миокарда. Так, по данным клинических наблюдений у 20000 больных, применение β -адреноблокаторов при ИМ способствует снижению смертности на 20%, частоты внезапной смерти – на 35%, повторного ИМ -25% [5].

Благоприятное влияние β -адреноблокаторов на течение ИМ может быть также связано с воздействием на факторы гемостаза [4]. Согласно литературным данным, β -адреноблокаторы при ишемической болезни сердца вызывают торможение адгезии, уменьшение степени агрегации тромбоцитов, увеличение скорости дезагрегации, снижение чувствительности тромбоцитов к АДФ, прочности образующихся агрегатов [5,6].

В то же время о влиянии β -адреноблокаторов на систему гемостаза существуют противоположные мнения. Ряд исследователей обнаруживают при лечении ишемической болезни сердца повышение коагуляционной активности крови под действием препаратов, связанное с депрессией противосвертывающей системы, снижением уровня эндогенного гепарина и активирующим влиянием адреналина на α – адренорецепторы, роль которых в реализации гиперкоагулирующего действия медиатора возрастает в условиях блокады β -адренорецепторов. Другие считают, что β -адреноблокаторы вызывают при остром инфаркте миокарда снижение тромбопластической способности тромбоцитов, лишают их выраженной прокоагулянтной активности, повышают фибринолитической потенциал крови [6].

При выборе препаратов данного ряда зачастую предпочтение отдается селективным β -адреноблокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Именно эти препараты, сохраняя все положительные

свойства β -адреноблокаторов, существенно реже вызывают побочные реакции сосудов, бронхов, почек, поджелудочной железы и имеют меньший спектр противопоказаний. Одним из широко используемых в медицинской практике β -адреноблокатором является атенолол.

Атенолол - кардиоселективный β_1 -адреноблокатор. Блокируя в невысоких дозах β_1 - адренорецепторы сердца, он уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток Ca^{2+} , оказывает гипотензивное и антиаритмическое действие. Антиангинальный эффект его выражается в снижении потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения частоты сердечных сокращений и сократимости, а также снижением воздействия симпатической иннервации на миокард.

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы явилось изучение состояния системы гемостаза на фоне применения атенолола при катехоламиновом кардионекрозе кроликов в период кратковременного пребывания их в условиях высокогорья.

Материалы и методы исследования.

Эксперименты проводились на 60 кроликах массой 2,5-3 кг на 3-и сутки пребывания в условиях высокогорья (п. Туя – Ашу, 3200 м над у. м.). Катехоламиновый некроз у животных провоцировался одноразовым внутривенным введением раствора адреналина в дозе 0,015 мг/кг массы тела. Атенолол вводился перорально в дозе 20 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 14 дней. Животные были разделены на 5 групп: 1 группа – интактные кролики в условиях низкогорья, 2 группа - интактные кролики в условиях высокогорья, 3 группа – животные, с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, 4 группа - животные с катехоламиновым кардионекрозом, получавшие перорально атенолол, 5 группа - животные с катехоламиновым некрозом миокарда, не получавшие атенолол.

Показатели гемостаза. Забор крови осуществлялся из краевой ушной вены кроликов в силиконированные 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 микроскопирования по методу Fonio A. [7], о функциональных свойствах тромбоцитов судили по степени адгезии и агрегации тромбоцитов [8].

Состояние коагуляционного гемостаза в плазме крови у обследуемых животных изучались по следующим показателям: время свертывания крови по Ли-Уайту в силиконированных и несиликонированных пробирках [8]. Время рекальцификации плазмы определялось по методу Bergerhot N. D., Roka A. L. [9]. Каолиновое время и каолин-кефалиновое время плазмы по методу Hatteresley P. C. [10]. Аутокоагулограмма регистрировалась по методике в модификации Баркаган З. С., Иванова Е.П. [11,8], протромбиновое время по Cwick A. I. [12]. Взаимодействие коагуляционного и антикоагуляционного 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 Kovarsik H. [13].

Результаты и обсуждение.

Влияние высокогорной гипоксии на систему гемостаза.

В процессе индивидуальной адаптации здорового организма в горах падает содержание тромбоцитов ($395 \pm 3,05$ до $290 \pm 2,55 \cdot 10^9$ /л, $p < 0,001$). При этом одновременно возрастает их адгезивная активность ($42,08 \pm 6,48$ до $49,91 \pm 0,69$ %, $p < 0,02$) и агрегация кровяных пластинок ($43,3 \pm 6,48$ до $26,41 \pm 0,73$ сек., $p < 0,02$). Укорачивалось время свертывания цельной крови в несиликонированной ($10, \pm 0,32$ до $8,41 \pm 0,14$ минут, $p < 0,001$) и в силиконированной пробирках ($12,5 \pm 0,35$ до $11,09 \pm 0,34$ минут, $p < 0,02$). В коагуляционном гемостазе у кроликов по сравнению с интактными кроликами в низкогорье отмечалось укорочение времени рекальцификации плазмы с $110,6 \pm 2,26$ до $73,75 \pm 1,14$ минут ($p < 0,001$),

каолинового времени с $37,1 \pm 1,62$ до $31,91 \pm 0,59$ сек. ($p < 0,01$), каолин-кефалинового времени с $46 \pm 1,16$ до $34,83 \pm 0,99$ 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 $41,58 \pm 1,74$ до $22,5 \pm 0,69$ сек. ($p < 0,001$). Отмечалось угнетение фибринолиза с $231,91 \pm 15,41$ до $487,58 \pm 11,37$ мин, ($p < 0,001$) [14].

Влияние комбинации высокогорной гипоксии и 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 сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза.

Как видно из рисунка 1, у неадаптированных животных, получивших адреналин, уменьшилось количество тромбоцитов с $395 \pm 3,05$ до $193,3 \pm 3,44 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,001$), увеличилась адгезивная активность с $42,08 \pm 6,48$ до $65,75 \pm 1,41$ %, ($p < 0,001$). Время агрегации кровяных пластинок сократилось с $43,3 \pm 6,48$ до $17,3 \pm 0,68$ сек. ($p < 0,001$) (рис. 2). Время свертывания цельной крови уменьшилось с $10, \pm 0,32$ до $5,66 \pm 0,18$ мин. ($p < 0,001$) в несиликонированных пробирках, а в силиконированных сократилась с $12,5 \pm 0,35$ до $7,66 \pm 0,18$ мин. ($p < 0,001$) (рис. 3).

О гиперкоагуляционных сдвигах также свидетельствовало укорочение времени рекальцификации 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, 8-й, 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 ($p < 0,001$).

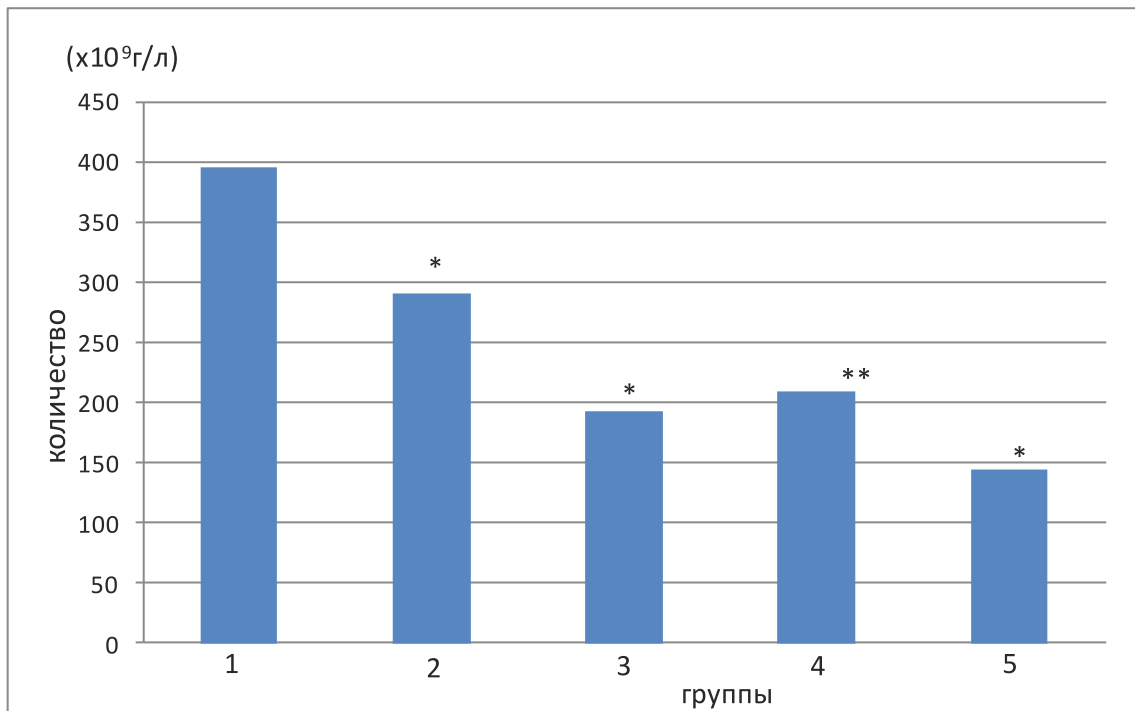


Рис. 1. Изменения количества тромбоцитов у подопытных кроликов до и после моделирования катехоламинового кардионекроза и после введения атенолола

1 группа – интактные кролики в условиях низкогорья (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 атенолол, 5 группа - животные с моделированным катехоламиновым кардионекрозом, не получавшие атенолол. Примечание: * P<0,001 ** P<0,01 при сравнении 2 гр с 1 гр; 3 гр. с 2 гр; 4 гр. с 3 гр; 4 гр. с 5 гр;

Полученные данные свидетельствуют о том, что в организме у животных с моделированным некрозом миокарда при кратковременном пребывании животных в условиях высокогорья развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС синдром) [15]. При этом в системе крови определяется множество

микрогустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах, что, безусловно, требует фармакологической коррекции.

Результаты исследования свидетельствуют, что система гемостаза при моделировании катехоламинового кардионекроза в условиях высокогорья претерпевает значительные модификации, сопровождающиеся усугублением

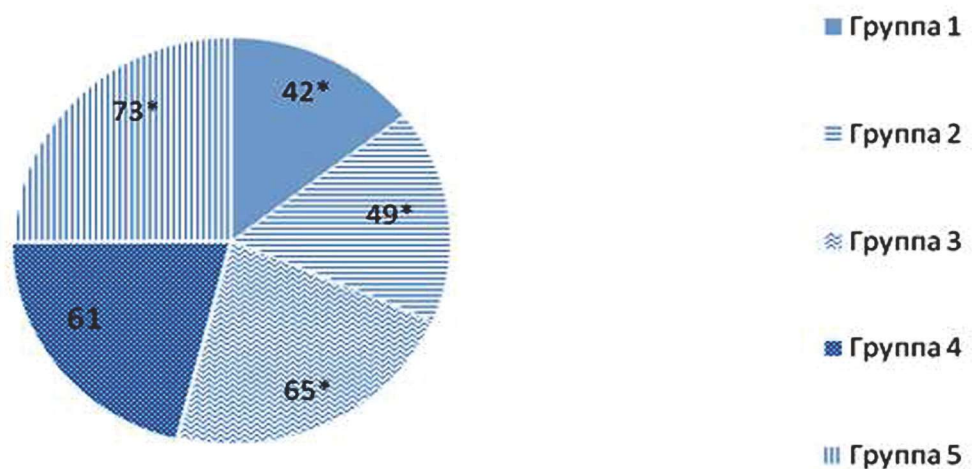


Рис. 2. Изменения адгезии тромбоцитов у подопытных кроликов до и после моделирования катехоламинового кардионекроза и после введения атенолола.

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

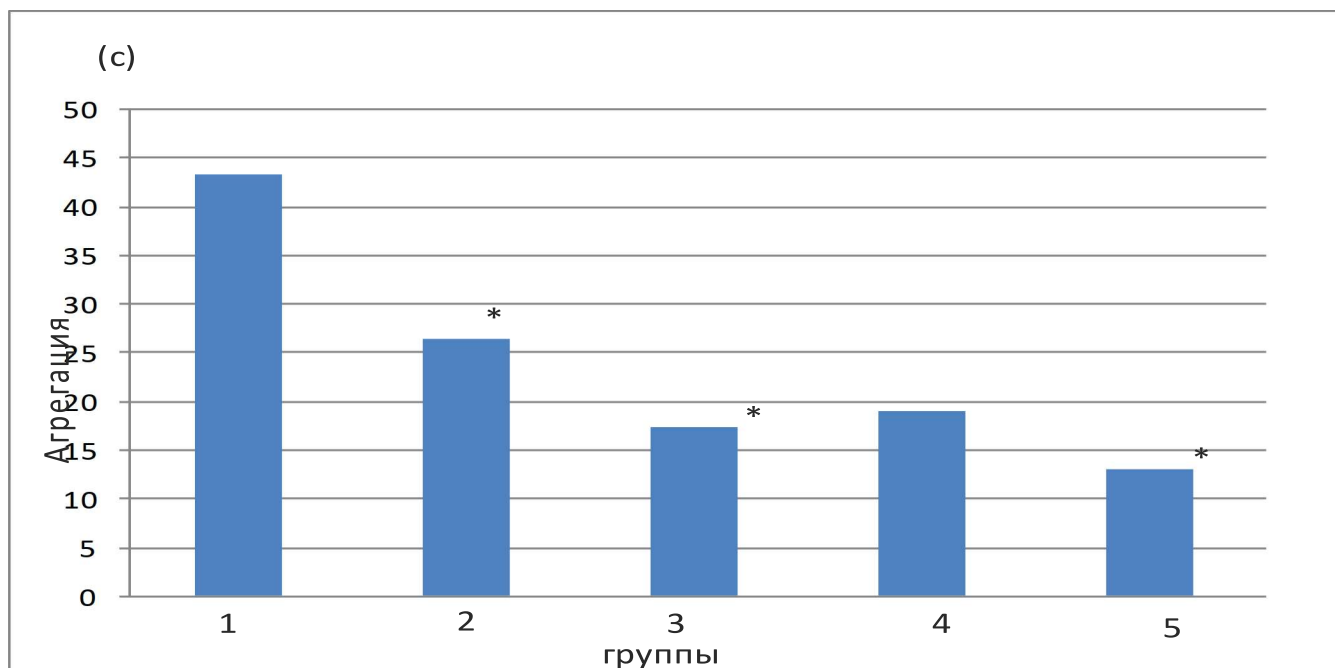


Рис.3. Изменения агрегации тромбоцитов у подопытных кроликов до и после моделирования катехоламинового кардионекроза и после введения атенолола.

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

процессов гиперагрегации и гиперкоагуляции. Выявленные сдвиги указанной системы, на наш взгляд, обусловлены тем, что организм в горах испытывает одновременное влияние гипоксии, эндогенного (активация симпато-адреналовой системы) и экзогенного адреналина.

Состояние системы гемостаза у подопытных кроликов после лечения атенололом.

На фоне введения атенолола у животных с катехоламиновым кардионекрозом, по сравнению с животными, не получавшими лечение, отмечалось увеличение количества тромбоцитов с $193,33 \pm 3,44$ до $210,1 \pm 6,83 \cdot 10^9$ /л, ($p < 0,05$), снижение адгезии тромбоцитов с $65,75 \pm 1,41$ до $61,91 \pm 1,11\%$ ($p < 0,05$).

Наблюдалось удлинения времени свертывания цельной крови в силиконированной пробирке с $5,66 \pm 0,18$ до $6,1 \pm 0,2$ мин. ($p < 0,01$). По биохимическим показателям коагулограммы отмечались удлинение времени рекальцификации с $45 \pm 1,66$ до $54,6 \pm 0,99$ сек. ($p < 0,001$), и каолинового времени плазмы с $24,42 \pm 1,14$ до $30,08 \pm 1,44$ сек. ($p < 0,01$). Также увеличилось содержание антикоагулянта антитромбина III с $13,58 \pm 0,39$ до $15,04 \pm 0,44$ ($p < 0,05$). Отмечалось уменьшение процента положительных этаноловых с 65% до 25% и протамин-сульфатных тестов с 60% до 33%

соответственно.

При сравнении показателей гемостаза у животных получивших атенолол (4 гр.), с группой, не получавших лечение (5 гр.), отмечались достоверные гипокоагуляционные изменения. Выявлялось снижение процента адгезии (с $73,2 \pm 1,9$ до $61,91 \pm 1,11\%$, $p < 0,001$) и удлинение агрегации тромбоцитов ($13,4 \pm 0,60$ до $19,5 \pm 0,86$ сек, $p < 0,001$). Время свертывания цельной крови в несиликонированной пробирке удлинялась с $4,66 \pm 0,18$ до $6,1 \pm 0,2$ мин. ($p < 0,01$). Также отмечалась гипокоагуляция по данным аутокоагуляционного теста на 6-й (с $6,91 \pm 0,91$ до $7,25 \pm 0,21$ сек., $p < 0,001$), и на 8-й минутах образования сгустка (с $5,5 \pm 0,19$ до $5,91 \pm 0,19$ сек. $p < 0,001$).

Представленные нами данные, как и литературные данные [16,17], свидетельствуют о том, что у подопытных животных при кратковременном пребывании в условиях высокогорья атенолол вызывает изменение показателей гемостаза в сторону гипокоагуляции, которая выражалась торможением адгезии и удлинением агрегации кровяных пластинок. Вышеуказанное снижение функциональной активности тромбоцитов атенололом связано с его антиадренэргической активностью, уменьшением чувствительности к гиперстимуляции симпатической нервной

системы. Аруютнов Г.П., Рылова А.К. [18] описывают прямую связь высокого уровня циркулирующих в крови у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями катехоламинов со спонтанной агрегацией тромбоцитов. Денисова С.В., Сапожков В.А. [6] установили, что важную роль в снижении активности тромбоцитов играет мембраностабилизирующее действие β -адреноблокаторов на способность тормозить синтез тромбосана.

Таким образом, проведенные нами эксперименты показали, что атенолол оказывает благоприятное влияние на систему свертывания крови в период острого течения инфаркта миокарда в условиях кратковременного пребывания в высокогорье, связанное с его гипокоагуляционным эффектом в системе гемостаза.

Литература:

1. Мирахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. -1980 - С. 63-65
2. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. - Москва, 1986. - С.15-16
3. Перепеча Н.Б., Рябов С.И. Кардиология: руководство для врачей. Спец лит. 2008.- Т.1.- С.262.
4. Larsson P.T., Wiman B., Olsson G. et al. Influence of metoprolol treatment on sympatho-adrenal activation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1990; 63:482-487.
5. Терещенко С.Н., Косицина И.В., Голубев А.В. Терапия внутривенными β -адреноблокаторами при остром коронарном синдроме. *Кардиология*.-2009.-№ 3.-С.73.
6. Денисова С.В., Сапожков В.А. Влияние сердечно-сосудистых средств на систему гемостаза. Экспериментальная и клиническая фармакология.-1995.-Том 58.-№4.-С. 66-67.
7. Fonio A., Uber das functional verhalten der isolitriten sturkturebmente der Thrombosen des Hyolomers und der Gramlomers. – *Asta Haemator*, 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 time. - *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. Qwick A.I. Theprotrombin time. – *Coagulation*, 1964. –V.3. -№ 4. –P.327
13. Kovarsik H., Buluk K. Trombinaproteare plasmmina. *Asta physiol. Polon*, 1954.-V.5.- №1. – P.35.
14. Махмудова Ж.А., Алдашев А.А., Зурдинов А.А. Состояние системы гемостаза у кроликов при моделировании катехоламинового кардионекроза в условиях высокогорья. *Журнал «Наука и новые технологии»*.- Бишкек, -2011 -№ 2. - С. 111-114
15. Гурович Т.Ц., Ильина Л.Л. Гемокоагуляционные сдвиги в процессе адаптации к горным условиям при повышенном радиационном фоне. *Вестник КРСУ*. - 2003. - Том 3. -№ 7.-С. 6-11.
16. Teger-Nilsson A.C. Larsson P.T., Hjerdahl P., Olsson G. Fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 levels in hypertension and coronary heart disease: potential effects of β -blockade. *Circulation*, 1991; 84 (Suppl.): VI72-VI77
17. Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Хмельницкая К.А. Плейтропные эффекты β –адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на перекисное окисление липидов, свойства эндотелия и эволюции атеросклероза. *Кардиология*.- 2009.- №6.- С. 61-62.
18. Аруютнов Г.П., Рылова А.К. Возможно ли усиление антиатеросклеротического действие статинов? Новая ниша для старых препаратов. *Сердце*.-2002.-С.182-184