

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЯ ФЕНИБУТА И ЕГО КОМПОЗИЦИИ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА ГЕМОСТАЗ КРЫС С ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. Н. Тюренков, Е. В. Волотова, Д. В. Куркин, А. А. Литвинов, А. С. Тарасов¹

Показано, что при глобальной ишемии головного мозга крыс, моделируемой полной одномоментной необратимой окклюзией общих сонных артерий с принудительной гипотензией, система гемостаза характеризуется гиперкоагуляционным сдвигом. Однократное профилактическое введение фенибута или композиции фенибута с никотиновой кислотой на фоне острой ишемии мозга у крыс уменьшало выраженность нарушений в системе гемостаза.

Ключевые слова: ишемия, головной мозг, производные ГАМК

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе ишемии головного мозга важную роль играет нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [4, 6]. При ишемическом повреждении продукты распада ткани мозга являются источником поступления в кровь тканевого фактора и других активных веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами. Это может приводить к прогрессивному наращиванию коагулопатического потенциала крови, стойкой гиперкоагуляции, за которой неизбежно следует срыв противосвертывающих механизмов [3]. Различные органические соли и композиции фенибута оказывают выраженное церебропротекторное действие в условиях экспериментальной ишемии головного мозга [2, 7 – 9]. Имеются литературные данные о возможной взаимосвязи терапевтического действия ГАМК-ергических средств при нарушениях мозгового кровообращения с их влиянием как на антиагрегантную активность сосудистой стенки, так и на агрегацию тромбоцитов [1]. Целью данной работы стало изучение влияния фенибута и его композиции с никотиновой кислотой на систему гемостаза в условиях глобальной ишемии мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование выполнено на 40 половозрелых крысах самцах линии Вистар массой 220 – 240 г, которых распределяли по следующим группам: 1-я группа — ложнооперированные крысы (ЛО), которым подвздошно-подчревные артерии под обе общие сонные артерии; животные данной группы получали физиологический раствор; 2-я группа (контрольная) — крысы с глобальной ишемией го-

ловного мозга, также получавшие физиологический раствор; 3-я группа — крысы с глобальной ишемией головного мозга, получавшие фенибут в дозе 25 мг/кг; 4-я группа — крысы с глобальной ишемией головного мозга, получавшие композицию фенибута с никотиновой кислотой в дозе 35 мг/кг (25 мг/кг — фенибут, 10 мг/кг — никотиновая кислота). Исследуемые соединения и физиологический раствор вводили внутривенно однократно болюсно за 30 мин до моделирования патологии.

Глобальную ишемию головного мозга моделировали путём полной одномоментной необратимой окклюзии общих сонных артерий с принудительной гипотензией (артериальное давление снижалось до уровня 50 мм. рт. ст.) путём геморагии. Через 60 мин от момента наложения окклюдера производили забор крови для реологических исследований на приборе АРП-01 «МЕДНОРД» (Россия), который обеспечивал автоматическую регистрацию параметров процесса свертывания крови и ее фибринолитической активности [11]. В течение исследования автоматически строилась кривая, по которой рассчитывали амплитудные и хронометрические константы, характеризующие основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза [11].

Период ретракции (r) характеризует первую и вторую фазы процесса свертывания крови, отражает протромбиновую активность крови и время начала образования сгустка, позволяет судить о функциональном состоянии прокоагулянтного звена системы гемостаза. Первая фаза свертывания крови занимает почти 99 % периода реакции, поэтому повышение этого показателя происходит в результате ускорения образования кровяной протромбиназы и служит диагностическим свидетельством хронометрической гиперкоагуляции.

Константа тромбина (k) — показатель, характеризующий интенсивность тромбообразования и процесс полимеризации фибрина, изменяющий реологическое состояние крови. Она характеризует время образования сгустка, зависит от концентрации образующегося

¹ Кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей (зав. — проф. И. Н. Тюренков) Волгоградского государственного медицинского университета, 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

тромбина и количества фибриногена, позволяет сделать выводы относительно интенсивности ферментативных процессов образования протромбиназы и тромбина, функциональной полноценности ключевых факторов протромбинового комплекса и антитромбинового потенциала крови. Уменьшение данного показателя является признаком гиперкоагуляции, а резкое его удлинение — признаком гипокоагуляции.

Показатель тромбиновой активности (kk) — характеризует интенсивность тромбообразования, скорость и динамику формирования кровяных сгустков и фибринополимеризации. Уменьшение тромбиновой активности является признаком гипокоагуляции, увеличение — признаком гиперкоагуляции.

Константа свёртываемости крови (t), уменьшение показателя является признаком гиперкоагуляции, а резкое удлинение — признаком гипокоагуляции.

Фибрин тромбоцитарная константа крови (АМ, максимальная плотность сгустка) — показатель, характеризующий структурные реологические свойства образовавшегося сгустка (вязкость, плотность, пластичность), отражает функциональную полноценность его составных частей.

Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T). Показатель времени формирования определяется как время, прошедшее от поступления первой порции крови в кювету прибора до формирования сгустка. За этот период завершается формирование полноценного сгустка, начинаются процессы ретракции и спонтанного лизиса. Показатель показывает функциональное состояние не только прокоагулянтного звена гемостаза но и антикоагулянтную активность.

Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (F), характеризующий полноценность ретракции и интенсивность фибринолиза. Процесс ретракции сгустка является одним из важнейших физиологических механизмов гемостаза. Он обеспечивает формирование структурно полноценного сгустка и способствует проникновению компонентов фибрино-

литической системы в его глубину. Ретракция и лизис сгустка происходят почти параллельно, что не противоречит теоретической модели свертывания крови.

Результаты статистически обрабатывали с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и Biostat 5.2.5.0. (2008). Статистически значимыми эффектами расценивали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ишемия любого органа, в том числе головного мозга, сопровождается значительными изменениями локального и общего гемостаза. При этом они затрагивают сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционные компоненты, а так же систему фибринолиза [4 – 6, 12].

В ходе проведенного исследования установлено, что в контрольной группе животных, по сравнению с группой ЛО, коагуляционный компонент гемостаза характеризовался гиперкоагуляционным сдвигом — снижением r на 57,8 %, k — на 31,8 %, T — на 34,9 %, повышением kk на 55,9 %, возрастанием фибрин-тромбоцитарной константы крови (АМ) на 13,7 % (таблица). Вместе с тем происходило снижение суммарного показателя ретракции и спонтанного лизиса сгустка (F) на 43,1 %, который характеризует интенсивность фибринолиза.

У животных, которым предварительно вводили композицию фенибута с никотиновой кислотой, эти негативные изменения были существенно меньше: по сравнению с показателями контрольной группы увеличивался временной показатель протромбиновой активности (r) на 34 %, временной показатель тромбиновой активности (k) на 18 %, в то время как у животных, получавших фенибут, время k и r удлинялось на 8,4 и 18,9 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор (таблица).

Удлинение показателей тромбиновой и протромбиновой активности свидетельствует о возможном влиянии исследуемого соединения на коагуляционный ге-

Показатели гемостаза и фибринолиза у крыс после глобальной ишемии головного мозга ($M \pm m$)

Группа животных	r , мин	k , мин	АМ, отн. ед.	T , мин	F , %	kk	t , мин
1-я группа, ЛО	$3,5 \pm 0,57$	$2 \pm 0,1$	$746 \pm 21,5$	$43,6 \pm 4,04$	$17,5 \pm 1,16$	$56,1 \pm 5,56$	$35,6 \pm 5,74$
2-я группа, ишемия + физ. раствор	$1,5 \pm 0,21^*$	$1,38 \pm 0,16^*$	$848 \pm 26,5^*$	$28,4 \pm 2,36^*$	$9,9 \pm 0,65^*$	$87,5 \pm 6,71^*$	$27,5 \pm 4,8$
3-я группа, ишемия + фенибут	$1,8 \pm 0,13$	$1,5 \pm 0,19$	$802 \pm 24,3$	$31,3 \pm 3,29$	$11,8 \pm 0,88$	$71,2 \pm 6,57^\#$	$29,3 \pm 3,46$
4-я группа, ишемия + композиция фенибута с никотиновой кислотой	$1,98 \pm 0,19^\#$	$1,6 \pm 0,18$	$759 \pm 26,3^\#$	$35,5 \pm 1,94^\#$	$13 \pm 0,69^\#$	$63,2 \pm 5,79^\#$	$29,1 \pm 3,33$

Примечание. r — временной показатель протромбиновой активности, k — временной показатель тромбиновой активности, АМ — фибрин-тромбоцитарная константа крови, T — время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, F — суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка, kk — показатель тромбиновой активности, t — константа свертывания крови; * — $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы ложнопериоперированных животных (непараметрический критерий Манна-Уитни); $^\#$ — $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы (непараметрический критерий Манна-Уитни).

мостаза, а именно, на стадии образования протромбиназы и тромбина.

При профилактическом введении композиции фенибута с никотиновой кислотой формирование фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т) происходило 1,3 раза медленнее, чем у животных контрольной группы (различия статистически значимы, $p < 0,05$), что на 14 % выше аналогичного показателя у животных, получавших фенибут. Удлинение времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка также может давать основание предполагать наличие антикоагулянтной активности у исследуемой композиции.

Одной из характеристик процесса образования фибрина может служить фибрин-тромбоцитарная константа крови (АМ), которая отражает реологические свойства образовавшегося сгустка (вязкость, пластичность, плотность). При введении животным композиции фенибута на фоне ишемии головного мозга наблюдалось снижение фибрин-тромбоцитарной константы крови на 10,5 %, что говорит о наличии антикоагулянтной активности у исследуемого соединения (таблица).

Под влиянием композиции фенибута с никотиновой кислотой и, в меньшей степени, фенибута наблюдалось уменьшение значения суммарного показателя ретракции и спонтанного лизиса сгустка (F) — на 30,3 и 18,7 % соответственно, по сравнению с аналогичным показателем крыс с глобальной ишемией головного мозга, получавших физиологический раствор, т.е. исследуемые соединения способны несколько ускорять процессы фибринолиза.

ВЫВОДЫ

1. При моделировании ишемии головного мозга у крыс наблюдаются гиперкоагуляция, снижение интенсивности фибринолиза.

2. Профилактическое введение композиции фенибута с никотиновой кислотой и, в меньшей степени, фенибута уменьшало выраженность нарушений в системе гемостаза, снижая коагуляционную и повышая фибринолитическую активность крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Акопян, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 41 – 43 (2000).
2. Е. В. Волотова, Д. В. Куркин, И. Н. Тюренков, А. А. Литвинов, *Вестн. ВолгГМУ*, № 2, 72 – 75 (2011).
3. Н. Н. Грицай, В. П. Мищенко, В. А. Пинчук, *Межд. неврол. журн.*, № 5, 53 – 57 (2006).
4. Н. И. Нечипуренко, И. Д. Пашковская, Ю. И. Мусиенко, *Мед. новости*, № 1, 7 – 13 (2008).
5. А. В. Степанов, А. А. Спасов, Н. В. Арькова, И. Н. Тюренков, М. Н. Багметов, В. А. Анисимова, *Регион. кровообр. и микроциркуляция*, 4(1), 131 – 133 (2005).
6. З. А. Суслина, В. Г. Ионова, М. Ю. Максимова, *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*, № 12, 4 – 7 (2007).
7. И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, М. Н. Багметов, Л. Е. Бородкина, *Регион. кровообр. и микроциркуляция*, 4(1), 139 – 141 (2005).
8. И. Н. Тюренков, М. Н. Багметов, В. В. Епишина, Л. Е. Бородкина, А. В. Воронков, *Экспер. и клин. фармакол.*, 69(3), 19 – 22 (2006).
9. И. Н. Тюренков, М. Н. Багметов, В. В. Епишина, *Регион. кровообр. и микроциркуляция*, 6, 173 – 174 (2007).
10. И. Н. Тюренков, М. Н. Багметов, В. В. Епишина, *Экспер. и клин. фармакол.*, 69(3), 19 – 22 (2007).
11. И. И. Тютрин, М. Н. Шписман, А. И. Стеценко, *Актуальные проблемы клинических исследований агрегантного состояния крови*, Томск (2000), сс. 7 – 16.
12. Н. Ю. Шимохина, М. М. Петрова, А. А. Савченко, *Кардиология*, 50(8), 21 – 24 (2010).
13. R. Raicević, A. Jovicić, S. Mandić-Radić, et al., *Vojnosanit Pregl.*, 59(4), 377 – 384 (2002).
14. D. S. Sharp, Y. Ben-Shlomo, A. D. Beswick, M. E. Andrew, P. C. Elwood, *Platelets*, 16(6), 320 – 328 (2005).

Поступила 28.09.11

EFFECT OF PHENIBUT AND ITS COMPOSITION WITH NICOTINIC ACID ON HEMOSTASIS IN RATS WITH BRAIN ISCHEMIA

I. N. Tyurenkov, E. V. Volotova, D. V. Kurkin, A. A. Litvinov, and A. S. Tarasov

Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131, Russia

It is shown that, in rats with global cerebral ischemia modeled by a complete irreversible occlusion of the common carotid artery and forced hypotension, the hemostasis is characterized by a shift toward hypercoagulation. A single preventive introduction of phenibut and, to a greater degree, a composition of phenibut with nicotinic acid, in rats with acute cerebral ischemia reduced the extent of disturbances in the hemostasis system of experimental animals.

Key words: Cerebral ischemia, GABA derivatives