

## ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

### ВЛИЯНИЕ НАТРИЕВОЙ СОЛИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ

С. Ф. Габдрахманова, Н. С. Макара, Т. А. Сапожникова,  
Н. Ж. Басченко, В. С. Назаров, Ф. С. Зарудий<sup>1</sup>

11-Дезоксимизопропростол проявляет антиагрегационные свойства при адреналин-, коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, снижая скорость склеивания кровяных пластинок и их секрецию, а также увеличивает время образования тромбина.

**Ключевые слова:** 11-дезоксимизопропростол, мизопропростол, антиагрегантная активность, протромбиновое время

#### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы показана важная роль простагландинов и их востребованность для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ряду простагландинов группы Е (ПГЕ) антиагрегантной и фибринолитической активностью обладает ПГЕ<sub>1</sub> (вазапростан), широко использующийся в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов для лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий и нарушений микроциркуляции [3, 6]. Целью настоящей работы является изучение действия синтетического аналога ПГЕ<sub>1</sub>, натриевой соли 11-дезоксидецигидрокси-16-метилпростагландина (11-дезоксимизопростола), являющегося аналогом мизопростола (сайтотек), синтезированного в ИОХ УНЦ РАН, на тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние 11-дезоксимизопростола на агрегацию тромбоцитов *in vitro* исследовали на обогащенной тромбоцитами плазме человека (кровь стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 4:1). В качестве индукторов агрегации использовали растворы АДФ, адреналина, коллагена. При изучении влияния 11-дезоксимизопростола на функцию тромбоцитов определяли его способность предотвращать агрегацию, вызванную индукторами, с инкубацией и без инкубации. В случае инкубации 0,9 мл обогащенной тромбоцитами плазмы инкубировали с 0,1 мл раствора простагландина в течение 10 мин, затем добавляли АДФ. Агрегацию тромбоцитов определяли по методу Born [4] с помощью анализатора агрегации тромбоци-

тов АТ-02. 11-Дезоксимизопропростол (дозы  $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл и  $1 \cdot 10^{-8}$  г/мл), препараты сравнения вазапрантан (алпростадил, “Шварцфарма АГ”) и мизопропростол ( $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл) добавляли в плазму до внесения индукторов агрегации. Влияние 11-дезоксимизопростола и препаратов сравнения на образование фибрина в плазме крови под действием тромбопластина оценивали по протромбиновому времени свертывания с использованием стандартного набора “Техпластин-тест” (Барнаул) и выражали в протромбиновом отношении (ПО), которое рассчитывали по формуле  $ПО = \frac{ПВ_0}{ПВ_к}$ , где  $ПВ_0$  — протромбиновое время опытной плазмы,  $ПВ_к$  — протромбиновое время контрольной плазмы [1]. Средние данные сравнивали при помощи критерия Стьюдента. При  $p < 0,05$  вероятность различий считали достоверной.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате скрининга нами выявлены две дозы, при которых этиловый эфир ПГЕ<sub>1</sub>-11-дезоксимизопропростол — оказывал антиагрегантное действие. АДФ в пороговой дозе  $1 \cdot 10^{-6}$  М в норме вызывает первичную обратимую агрегацию тромбоцитов. На фоне агрегации, вызванной добавлением АДФ, 11-дезоксимизопропростол, так же как и вазапрантан, снижал функциональную способность тромбоцитов. Так, в дозе  $1 \cdot 10^{-8}$  г/мл, 11-дезоксимизопропростол снижал скорость и максимальную амплитуду агрегации тромбоцитов на 24 и 47 %, а в дозе  $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл — на 40 и 66 % соответственно по сравнению с контролем. Мизопропростол не оказывал влияния на скорость агрегации и увеличивал амплитуду на 26 % по сравнению с контролем, что согласуется с литературными данными [7]. При предварительной инкубации плазмы с испытуемыми соединениями вазапрантан, мизопропростол и 11-дезоксимизопропростол ( $1 \cdot 10^{-8}$  г/мл) тормозили агрегацию, вызванную АДФ (табл. 1).

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии № 1 (зав. — проф. Е. К. Алехин) Башкирского государственного медицинского университета; лаборатория новых лекарственных средств (зав. — доц. Н. Ж. Басченко) Института органической химии УНЦ РАН, Уфа, 450054, пр. Октября, 71. E-mail: newpharm@anrb.ru

Таблица 1. Влияние 11-дезоксимизопростолла и препаратов сравнения на агрегацию тромбоцитов в плазме крови человека при использовании в качестве агрегантов АДФ в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  М и коллагена в концентрации  $2,5 \cdot 10^{-5}$  М ( $M \pm m$ ;  $n = 8$ )

Вещество, доза	АДФ			Коллаген		
	Скорость на 30-й секунде, %/мин	Максимальная амплитуда, %	Скорость на 30-й секунде, %/мин (с инкубацией)	Максимальная амплитуда, % (с инкубацией)	Скорость на 30-й секунде, %/мин	Максимальная амплитуда, %
1. Контроль (плазма)	18,3 ± 1,7	19,5 ± 2,1	—	—	7,8 ± 0,3	5,9 ± 0,6
2. Контроль + физиологический раствор	—	—	54,6 ± 17,8	93,1 ± 1,3	—	—
3. Вазапостан, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	4,6 ± 0,6*	4,5 ± 0,5*	17,0 ± 3,1 <sup>#</sup>	11,5 ± 0,5 <sup>#</sup>	5,7 ± 0,3	3,7 ± 0,1
4. Мизопростол, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	18,2 ± 1,7	24,6 ± 1,8	18,7 ± 1,6 <sup>#</sup>	15,9 ± 3,4 <sup>#</sup>	7,0 ± 0,8	5,5 ± 0,3
5. 11-дезоксимизопростол, $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл	14,0 ± 2,1**	10,6 ± 1,6*	20,3 ± 2,4 <sup>#</sup>	19,3 ± 5 <sup>#</sup>	-	-
6. 11-дезоксимизопростол, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	11,0 ± 1,2*	6,6 ± 0,7*	52,1 ± 7,6	72,8 ± 4,7 <sup>#</sup>	5,6 ± 0,4*	3,8 ± 0,2*

**Примечание.** Различия достоверны относительно: \* — контроля ( $p < 0,05$ ); \*\* — препарата сравнения вазапостана ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> — 2-го контроля ( $p < 0,05$ );  $n$  — количество исследованных проб в группе.

Таблица 2. Влияние 11-дезоксимизопростолла на агрегацию тромбоцитов в плазме крови человека при использовании в качестве агреганта адреналина в концентрации  $2,5 \cdot 10^{-6}$  М ( $M \pm m$ ;  $n = 8$ )

Вещество, доза	1-я волна		2-я волна	
	Скорость на 30-й секунде, %/мин	Максимальная амплитуда, %	Скорость на 30-й секунде, %/мин	Максимальная амплитуда, %
1. Контроль	15,7 ± 3	12,6 ± 5,1	7,6 ± 0,7	9,7 ± 0,3
2. Вазапостан, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	3,1 ± 0,46*	2,7 ± 0,1*	0,5 ± 0,04*	2,2 ± 0,3*
3. Мизопростол, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	3,5 ± 0,7*	4,0 ± 0,9*	2,6 ± 0,02*	2,8 ± 0,4*
4. 11-дезоксимизопростол, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	0,95 ± 0,05*	2,5 ± 0,3*	5,1 ± 0,4*	2,8 ± 0,1*

**Примечание.** \* — достоверно относительно контроля ( $p < 0,05$ ).

Агрегация тромбоцитов с коллагеном наступает под действием высвободившейся из тромбоцитарных гранул АДФ. 11-Дезоксимизопростол в дозе  $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл оказывал аналогичное с вазапостаном действие, уменьшая максимальную амплитуду и скорость агрегации тромбоцитов по сравнению с контролем в среднем на 35,6 и 28,2 %. Мизопростол в этих же условиях уменьшал максимальную амплитуду и скорость на 6,8 и 10,3 % соответственно (табл. 1).

При агрегации адреналином первичная агрегация (1-я волна) связана с влиянием на тромбоциты самого агреганта. Вторичная агрегация (2-я волна) характеризуется секреторными свойствами тромбоцитов, связанные с высвобождением тромбоксана  $A_2$  [5]. На фоне первичной агрегации 11-дезоксимизопростол проявлял более высокие антиагрегантные свойства: скорость агрегации была в 3,3 раза ниже, чем у вазапостана и в 3,7 раза ниже чем у мизопростолла. При 2-й волне 11-дезоксимизопростол снижал скорость и максимальную амплитуду агрегации по сравнению с контролем на 33

и 71 % соответственно и его эффект был аналогичен действию мизопростолла (табл. 2). Таким образом, 11-дезоксимизопростол влияет на секреторную функцию тромбоцитов, препятствуя высвобождению из

Таблица 3. Влияние 11-дезоксимизопростолла на факторы протромбинового комплекса ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

Группа	Протромбиновое время, с	Протромбиновое отношение
1. Плазма + физиологический раствор	13,0 ± 1,1	0,8
2. Плазма + вазапостан, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	25,3 ± 1,1*	1,7
3. Плазма + мизопростол, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	17,0 ± 1,1	1,1
4. Плазма + 11-дезоксимизопростол, $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл	18,0 ± 1,1*	1,2
5. Плазма + 11-дезоксимизопростол, $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл	18,0 ± 1,1*	1,2

**Примечание:** \* — достоверно относительно 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

тромбоцитов факторов агрегации (АДФ, в меньшей степени тромбоксана  $A_2$ ).

Протромбиновое время характеризует первую (протромбинообразование) и вторую (тромбинообразование) фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса [4]. По данным литературы [1], ПГЕ<sub>1</sub> не влияет на свертывание крови, но задерживает ретракцию кровяного сгустка. 11-Дезоксимизопропростол во II фазу свертываемости крови (образование тромбина) в дозах  $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл и  $1 \cdot 10^{-8}$  г/мл увеличивает в 1,2 раза время образования тромба. Показатель протромбинового отношения (ПО) был в пределах физиологической нормы, но выше, чем в группе “плазма + физиологический раствор” (0,8) (табл. 3). Таким образом, 11-дезоксимизопропростол замедляет образование тромбина, тем самым улучшая реологические свойства крови, что согласуется с литературными данными [1].

Поскольку влияние простагландинов на агрегацию проходит по аденилатциклазному пути, ускоряющему образование цАМФ тромбоцитов, который в свою очередь угнетает их агрегацию, полученные данные позволяют предположить, что механизм антиагрегантного действия 11-дезоксимизопропостола связан с повышением активности аденилатциклазы [2].

## ВЫВОДЫ

1. 11-Дезоксимизопропростол ( $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл) проявляет более выраженные антиагрегантные свойства по сравнению с мизопропростом на модели агрегации, вызыва-

емой АДФ. На модели агрегации, вызванной коллагеном, 11-дезоксимизопропростол сопоставим по действию с вазапраномом.

2. На модели агрегации тромбоцитов, вызванной адреналином, 11-дезоксимизопропростол в дозе  $2 \cdot 10^{-6}$  г/мл проявляет антиагрегантные свойства на фоне двух волн агрегации.

3. 11-Дезоксимизопропростол оказывает влияние на фактор протромбинового комплекса, увеличивая время образования тромба, стимулированного тромбобластинном.

## ЛИТЕРАТУРА

3. С. Баркаган, А. П. Момот, И. А. Тараненко и др., *Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболии антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг.) Методические указания*, “Ньюдиамед”, Москва (2003).
- Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов, С. А. Баджиян, *Вестн. АМН СССР*, **11**, 63 – 67 (1984).
- М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 14-е изд., Т. 2, Медицина: ООО “Новая волна”, Москва (2000).
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, В. П. Фисенко (ред), Москва (2000).
- А. С. Шитикова, *Тромбоцитарный гемостаз*, Санкт-Петербург (2000).
- Т. Koga, Т. Az-ma, and О. Yuge, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **46**(8), 987 – 993 (2002).
- J. S. Matthews and R. L. Jones, *Br. J. Pharmacol.*, **108**(2), 363 – 369 (1993).

Поступила 23.11.07

## EFFECT OF 11-DEOXYMISOPROSTOL ETHYL ETHER SODIUM SALT ON THROMBOCYTE AGGREGATION AND PROTHROMBIN TIME

S. F. Gabdrakhmanova, N. S. Makara, T. A. Sapozhnikova, N. Zh. Baschenko, V. S. Nazarov, and F. S. Zarudii

Department of Pharmacology, Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, Bashkortostan, 450000 Russia

Institute of Organic Chemistry, Ural Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Prospekt Oktyabrya 71, Ufa, Bashkortostan, 450054, Russia

11-Deoxymisoprostol demonstrates antiaggregant properties with respect to the adrenalin-, collagen-, and ADP-induced aggregation of thrombocytes, which is manifested by a decrease in the rate of blood platelet agglutination and their secretion, and by an increase in the time of thrombus formation.