

Г.Г.ЛУНЬОВА, д-р мед. наук, Г.М.ЛІПКАН, д-р мед. наук, проф.,  
В.С.КОНОВАЛОВА, М.І.МАРИНЕНКО

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,  
Міністерства охорони здоров'я України

## ВПЛИВ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ ПРЕПАРАТУ «АТФ-ЛОНГ» НА АКТИВНІСТЬ ТКАНИННОГО ТРОМБОПЛАСТИНУ СЕРЦЯ В УМОВАХ ГОСТРОГО ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

**Ключові слова:** АТФ-лонг, гострий стрес, гіперкоагуляційний ефект, тканинний тромбопластин

З наукової літератури добре відомо, що новому лікарському препарату «АТФ-лонг» (таблетованій формі, яка затверджена наказом МОЗ України № 231 від 07.07.2004) притаманні такі основні механізми захисту та підвищення активності міокарда: мембраностабілізувальна дія; поліпшення метаболічних і енергетичних процесів у міокарді; пригнічення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів; нормалізація іонного та електролітного гомеостазу кардіоміоцитів; тригерна (регуляторна) дія [1, 2, 4, 6, 11, 15].

Незважаючи на те, що лікарський препарат «АТФ-лонг» – представник нового класу кардіотропних препаратів – широко застосовується у клінічних умовах при захворюваннях серцево-судинної системи (ССС), деякі сторони його біологічної дії ще не вивчені. Відомо, що у хворих, які страждають від серцевих нападів, дуже часто, якщо не завжди, порушується система підтримання крові у судинах в необхідному для нормальної циркуляції агрегатному стані. Клінічна лабораторна діагностика останніх за показниками коагулограми, результатами дослідження тромбоцитарного гемостазу (агрегометр) у таких хворих дуже часто виявляє гіперкоагуляційні стани [13, 16]. У виникненні останніх, при порушенні проникності судин, значну роль відіграють тканинні фактори згортання крові і насамперед тканинний тромбопластин [7].

Відомо, що тканинний тромбопластин серця може спричинювати тромбози [1, 10]. Найактивніший тканинний тромбопластин міститься у серці, легенях, мозку та нирках [6, 7]. Біологічні впливи на тканинний тромбопластин вивчені недостатньо. З цього питання в літературі є лише поодинокі роботи [5, 7, 8].

### Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на білих безпородних щурах масою 175–225 г, яких утримували на змішаному раціоні віварію. Підбір тварин та їх обстеження перед дослідом проводилися відповідно до існуючих вимог [3]. До першої піддослідної групи були включені інтактні щури, у тварин другої групи моделювали іммобілізаційний стрес (щурі протягом 24 годин перебували у металевих іммобілізуючих фіксаторах), тваринам третьої групи щоденно вводили всередину через м'який тефлоновий зонд таблетований препарат «АТФ-лонг» у кількості 1 мг/кг маси тіла тварини за допомогою інсулінового шприца (у перерахунку на людину з середньою масою 70 кг), протягом одного місяця, після чого викликали іммобілізаційний стрес [14].

Під рауш-ефірним наркозом тканини промивали холодним 0,85 % розчином натрію хлориду через канюлю, введену в черевну аорту, під тиском, який створювали апаратом Боброва. У раніше проведених дослідах було показано, що наркоз не викликав статистично вірогідних змін активності тромбопластину

серця. З відмитого від крові серцевого м'яза робили наважки для приготування 10 % екстрактів (20 мг тканини та 1,8 мл 0,85 % розчину натрію хлориду). Гомогенат центрифугували протягом 10 хв зі швидкістю 1500 обертів за хвилину. Зі супернатанту готували розведення: 1:100 (0,5 мл рідини над осадом та 4,5 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:200 (1 мл розведення 1:100 ± 1 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:500 (1 мл розведення 1:100 ± 4 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:1000 (2 мл розведення 1:500 ± 2 мл 0,85 % розчину натрію хлориду), 1:2000 (2 мл розведення 1:1000 ± 2 мл 0,85 % розчину натрію хлориду). Ці розведення відповідали 1,0; 0,5; 0,2; 0,1 та 0,05 % тканинним екстрактам. Як субстратну плазму застосовували безтромбоцитарну оксалатну плазму кролів, одержану таким способом: кров, взяту з центральної артерії вушка, змішували у співвідношенні 1:10 з 1,34 % розчином натрію оксалату, центрифугували протягом 30 хв зі швидкістю 3000 обертів за хвилину. Якщо додати до субстратної плазми 0,277 % розчин кальцію хлориду, термін згортання не повинен бути менший за 120 с. За необхідності плазму центрифугували повторно і довше, якщо час згортання був менший за 120 с. До 0,1 мл тканинного екстракту додавали 0,1 мл 0,277 % розчину кальцію хлориду і після нагрівання на водяному огрівнику при температурі 37 °C через 10 с додавали мікропіпеткою 0,1 мл безтромбоцитарної оксалатної плазми [12]. Одержані дані опрацьовані методом варіаційної статистики із застосуванням програми Microsoft Excel [9].

## Результати дослідження та їх обговорення

Як видно з даних, наведених у таблиці, при розведенні тканинного екстракту інтактних щурів у 100 разів час згортання субстратної плазми дорівнював  $28 \pm 1,8$  с, при розведенні у 200 разів –  $38 \pm 2,4$  с, у 500 разів –  $45 \pm 2,3$  с, у 1000 разів –  $59 \pm 2,1$  с, у 2000 разів –  $74 \pm 1,6$  с. При іммобілізаційному стресі час згортання безтромбоцитарної плазми значно скорочувався, при розведенні у 100 разів – на 54%; при розведенні у 200 разів – на 47%; при розведенні у 500 разів – на 53%; при розведенні у 1000 разів – на 51%; при розведенні у 2000 разів – на 51% (табл.). Отже, іммобілізаційний стрес має гіперкоагуляційний ефект. Одержані результати не суперечать даним наукової літератури щодо ефектів іммобілізаційного стресу [12]. Лікувально-профілактичне застосування таблетованої форми «АТФ-лонг» призвело до зниження гіперкоагуляційної активності серцевого тромбопластину (табл.). Іммобілізаційний стрес після курсового введення препарату «АТФ-лонг» упродовж місяця меншою мірою підвищував активність тканинного тромбопластину, але ця активність була не вища за таку в інтактних тварин. Таким чином, під впливом місячного застосування препарату «АТФ-лонг» практично блокувалась зміни активності тромбопластину тканини серця під впливом лікувально-профілактичного введення таблетованої форми «АТФ-лонг» (місячний курс у дозі 1 мг/кг маси тіла щурів) та іммобілізаційного стресу ( $M \pm m$ ;  $n = 20$ ).

Кратність розведення екстрактів тканини серця	Час згортання (с) субстратної плазми в різних групах і відсотки змін цього часу							
	1 група (інтактні щурі)	2 група (іммобілізаційний стрес у інтактних щурів)		3 група (введення «АТФ-лонг» інтактним тваринам)		4 група (введення «АТФ-лонг» + іммобілізаційний стрес)		
		с	% зміни $M$ другої групи відносно першої групи	с	% зміни $M$ другої групи відносно першої групи	с	% зміни $M$ другої групи відносно першої групи	% зміни $M$ третьої групи відносно першої групи
1:100	28±1,8	13±0,8	-54	35**±1,9	+25	30±1,5	+7	+131
1:200	38±2,4	20±1,3	-47	48±2,3	+26	41±2,2	+8	+105
1:500	45±2,3	21±1,0	-53	66±3,0	+47	52±2,3	+16	+148
1:1000	59±2,1	29±1,8	-51	81±2,1	+37	65±3,6	+12	+124
1:2000	74±1,6	36±0,8	-51	93±2,5	+26	76±1,7	+3	+111

\*Різниця показника з таким у нормі статистично вірогідна ( $P < 0,05$ ).

\*\*Різниця показника порівняно з такою у щурів другої групи (іммобілізаційний стрес) статистично вірогідна ( $P < 0,05$ ).

активація тромбопластину серця за умов іммобілізаційного стресу за показниками скорочення згортання субстратної плазми в різних розведеннях – від 1:100 до 1:2000. Таке виражене блокування гіперкоагуляційного фактора – тканинного тромбопластину серця в умовах клініки може усувати негативний вплив стресу на активацію тканинного тромбопластину і пов'язаного з ним тромбогенного стану, який може ускладнюватися порушеннями мікроциркуляції, тромбозом та інфарктом.

## Висновки

1. Одержані в експерименті дані свідчать про доцільність застосування в амбулаторних умовах таблетованої форми «АТФ-лонг» для профілактики тромбоутворення у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями і станом гіперкоагуляції.

2. За клінічних умов немає можливості визначати активність тканинного тромбопластину та її зміни при захворюваннях, а також дії лікарських засобів і біологічно активних речовин. У такій ситуації можна прогнозувати дію різних лікарських засобів на підставі даних, одержаних в експериментальних умовах.

3. Одержані дані свідчать про необхідність подальшого вивчення дії препарату «АТФ-лонг» на тканинний тромбопластин та показники згортання крові для обґрунтування застосування цього препарату у клінічній практиці в самостійній та комбінованій терапії з іншими лікарськими засобами.

1. Амосова К.М. // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 4. – С. 86–92.
2. Денисюк В.И., Дзяк Г.В., Мороз В.М. Лечение аритмий: Пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов. – Винница: ГП ГКФ, 2005. – 630 с.
3. Добреля Н. // Вісн. фармакології та фармації. – 2005. – № 1. – С. 26–29.
4. Кава Т.В., Клименко О.В., Козловський В.О. та ін. // Фітотерапія: науково-практичний часопис. – 2005. – № 1. – С. 18–24.
5. Кучменко О.Б. // Мед. хімія. – 2004. – № 1. – С. 19–22.
6. Липкан Г.Н., Мхітарян Л.С., Кутняк В.П. // Журн. практич. лікаря. – 1999. – № 4. – С. 56–59.
7. Липкан Г.Н., Стрижак Ю.В., Твердохлеб М.О. // Матеріали Міжнародного симпозіуму «Гемостаз – проблеми і перспективи». – К., 2002. – С. 64–67.
8. Луньова Г. Г., Ліпкан Г. М. та ін. // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 3(41). – С. 28–31.
9. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині. – К.: Вища школа, 2003. – 350 с.
10. Мороз В.М., Липницький Т.Н., Кутняк В.П. // Врачеб. дело. – 2002. – № 7. – С. 99–101.
11. Мхітарян Л.С., Амосова К.М., Берез Н.В. та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 5–6. – С. 21–24.
12. Семенів Д.В. // Там же. – 1998. – № 9. – С. 68–70.
13. Сидоренко Б.А., Ревенко В.Н. // Кардиология. – 1992. – № 1. – С. 41–42.
14. Хіжазі А.А. // Ліки. – 1997. – № 4. – С. 110–112.
15. Чекман И.С., Горчакова Н.А.; Французова С.Б. Кардиопротекторы. – К., 2005. – 206 с.
16. Шумаков В.А., Малиновская И.Э., Тащук В.К. // Укр. кардиол. журн. – 1994. – № 1. – С. 40–45.

Надійшла до редакції 12.11.2007.

А.Г.Лунева, Г.М.Ліпкан, В.С.Коновалова, Н.И.Мариненко

## ВЛИЯНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА «АТФ-ЛОНГ» НА АКТИВНОСТЬ ТКАНЕВОГО ТРОМБОПЛАСТИНА СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

**Ключевые слова:** АТФ-лонг, острый стресс, гиперкоагуляционный эффект, тканевой тромбопластин

Показано, что острый иммобилизационный стресс вызывает гиперкоагуляционный эффект. При предварительном введении крысам по разработанной нами схеме препарата «АТФ-лонг» наблюдается блокирование активации тканевого тромбопластина сердца, что может предотвратить негативное влияние стресса и развитие связанного с этим тромбогенного состояния.

*G.G.Luneva, G.N.Lipkan, V.S.Konovalova, N.I.Marinenko*

**INFLUENCE OF INJECTION FORM OF ATP-LONG ON HEART TISSUE  
TROMBOPLASTIN ACTIVITY UNDER ACUTE IMMOBILIZING STRESS**

**Key words:** ATP-long, acute stress, hypercoagulation effect, tissue thromboplastin

**SUMMARY**

The article illustrated, that: the acute immobilizing stress cause hypercoagulation effect. There are heart tissue thromboplastin prohibition with previously administration of ATP-long to rats by our developed scheme. That may prevent negative influence of stress and concerned thrombogenic state.