

УДК 615.22:616.005.6

Э.А.Шадлинский

Азербайджанский медицинский университет

ИЗМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ НЕКРОЗА МИОКАРДА И ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ КРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИАГРЕГАНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В работе на 56 кроликах проведено сравнительное изучение антиагрегантов на динамику изменения биомаркеров некроза миокарда и летальности при остром нарушении коронарного кровообращения (ОНКК) под влиянием клопидогреля, тиклодипина и аспирина.

Выявлено, что после моделирования ОНКК в наиболее ранние сроки нарастал уровень миоглобина (значимое диагностическое окно 1-3 часа), далее увеличивался тропонин- I (значимое диагностическое окно 3 часа–5 суток)

Анализ изменений биохимических маркеров повреждения миокарда и изучения летальности под влиянием отмеченных антиагрегантов при ОНКК показал, что самым эффективным является использование клопидогреля.

Ключевые слова: биомаркеры; коронарное кровообращение; антиагреганты

ВЕДЕНИЕ

Вопросы лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и в частности острого нарушения коронарного кровообращения (ОНКК) все время претерпевают существенные изменения и на сегодняшний день продолжают оставаться открытыми. Учитывая полиэтиологию ОНКК, можно подойти к данному заболеванию комплексно. Среди этиологических факторов особое место занимает нарушение свертываемости крови, в частности усиление агрегации тромбоцитов. Поэтому ученых всего мира интересует обоснованность прибавления антиагрегантов в комплексную терапию.

Антиагреганты являются патогенетически обоснованным классом лекарств, обязательно используемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, основные из которых ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель и тиклодипин в данный момент широко применяются в кардиологической практике [1,2,6,]. В настоящей работе проведено сравнительное изучение указанных антиагрегантов при ОНКК в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 56 кроликах-самцах породы «шиншилла» массой 3,5-4,0 кг возрастом более 2 лет с повышенной массой тела. В опытах

использованы животные, максимально сопоставимые по весу, возрасту и окраске. Клопидогрель, тиклодипин и аспирин давали животным перорально в течение 7 дней в следующих дозах: клопидогрель — 35 мг, тиклодипин — 125 мг, аспирин — 250 мг.

Моделирование проведено по общепринятой методике временного пережатия передней ветви нисходящей коронарной артерии после вскрытия перикарда под нембуталовым наркозом.

Развитие ОНКК прослежено по динамике изменений ЭКГ, активности биомаркеров повреждения миокарда — тропонина I и миоглобина. Определения проведены на анализаторе ELISA-MAT (DRG) в соответствии с имеющимися инструкциями.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что содержание миоглобина после моделирования начинало повышаться уже через 1 час после регистрации ЭКГ-нарушений, свидетельствующих об ОНКК (табл.1).

В этот срок его уровень был повышен более чем в 6,3 раза ($p < 0,001$) в сравнении с исходным значением. Через 2 часа его уровень еще несколько нарастал — в 6,6 раза ($p < 0,001$), однако в последующие сроки исследования содержание миоглобина начинало снижаться. Спустя 3 часа содержание отмеченного биомаркера было увели-

**ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА
В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ОНМК ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ АНТИАГРЕГАНТОВ**

Изучаемый показатель	Исходные данные	После моделирования						
		1 час	2 часа	3 часа	24 часа	3 суток	5 суток	7 суток
Миоглобин, нг/мл	40,9±10,2	261,1±40,26**	271,0±38,02**	202,9±35,07**	62,6±6,83*	45,1±8,69*	41,6±8,23*	38,6±7,22
Тропонин I, нг/мл (I серия)	0,186±0,089	0,143±0,092	0,557±0,117*	0,943±0,172**	2,14±0,272**	1,73±0,249**	1,17±0,252**	0,757±0,104**
Миоглобин, нг/мл	40,57±9,52	254,7±40,62**	261,9±33,15**	184,6±18,11**	56,3±8,02*	40,3±9,94	37,3±5,68	33,7±6,84
Тропонин I, нг/мл (II серия)	0,143±0,095	0,157±0,078	0,571±0,139*	0,686±0,135*	1,9±0,19**	1,51±0,24**	0,943±0,199*	0,543±0,146
Миоглобин, нг/мл	40,14±9,79	242,4±42,84**	248,1±32,4**	179,4±18,12**	56,3±8,02*	39,7±9,32	38,1±6,33	35,0±5,79
Тропонин I, нг/мл (III серия)	0,143±0,095	0,157±0,078	0,357±0,095	0,543±0,193*	1,69±0,238**	1,27±0,268**	0,614±0,184	0,329±0,111*
Миоглобин, нг/мл	41,29±10,15	257,4±40,81**	265,9±30,89**	193,9±27,61**	59,9±8,175*	43,0±8,96*	38,7±6,14	35,4±7,49
Тропонин I, нг/мл (IV серия)	0,157±0,102	0,171±0,084	0,543±0,119*	0,771±0,186*	2,06±0,222**	1,6±0,208**	1,1±0,24**	0,671±0,106*

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ при сравнении с исходными данными

чено в 4,9 раза ($p < 0,001$), а через 24 часа это превышение составило всего 54% ($p < 0,05$) по отношению к исходным цифрам. В последующие сроки уровень миоглобина колебался в пределах исходных величин.

Содержание самого точного биомаркера повреждения миокарда тропонина-I начинало незначительно повышаться через 2 часа после моделирования. Наиболее резкие колебания регистрировались, начиная с 3 часов, с максимальным размахом в первые 1-5 суток после развития ОНМК. Так, через 3 часа уровень тропонина-I был увеличен в среднем в 5 раз ($p < 0,001$), а спустя 24 часа — более чем в 10 раз ($p < 0,001$). В интервале 3-5 суток содержание тропонина-I продолжало оставаться повышенным, хотя в несколько меньшей степени (в среднем в 9 раз, $p < 0,001$ по отношению к исходным величинам), что свидетельствовало о развитии стойкого инфарктного процесса в сердечной мышце. Лишь к концу первой недели после моделирования отмечалась тенденция к снижению уровня этого показателя, т.е. его уровень превосходил исходное значение в среднем в 4 раза ($p < 0,001$).

Результаты изучения биомаркеров с использованием клопидогреля после моделирования

ОНМК выявили, что содержание миоглобина в данной серии экспериментов также было наиболее значительно увеличено в интервале 1-3 часа после моделирования и соответственно использования клопидогреля: через 1 час — в 6,2 раза ($p < 0,001$), в 6,5 раза ($p < 0,001$) — спустя 2 часа и наконец, в 4,5 раза ($p < 0,001$) через 3 часа исследования в сравнении с величинами, зарегистрированными в интактном состоянии. На первые сутки после применения клопидогреля можно было сказать, что изменения были мизерными (превышение исходного значения всего лишь на 38%), а в остальные сроки исследования его уровень колебался в пределах значений, зарегистрированных до начала моделирования.

При сравнении полученных результатов с таковыми в контрольной серии можно было отметить меньшее нарастание уровня изученного биомаркера в интервале 3-24 часа после применения клопидогреля.

Уровень сердечного тропонина-I после применения клопидогреля был значительно повышен и через 24 часа превосходил таковой в исходном состоянии в 13 раз ($p < 0,001$), хотя в последующем начинал значительно снижаться, что особенно наглядно прослеживалось при сравнении

с контрольной серией. Так, через 3 суток его уровень был больше, чем в исходном состоянии в 10 раз ($p < 0,001$) и почти не отличался от такового в контрольной серии. Однако спустя 5 и 7 суток после применения клопидогреля при развитии ОНМК его значение значительно снижалось как в сравнении с исходными, так и контрольными величинами.

Выявленная динамика изменения тропонина-I как наиболее точного показателя повреждения миокарда в результате ОНМК показала более резкое нарастание уровня этого биомаркера через 24 часа в сравнении с контрольной серией, что можно объяснить более быстрым «вымыванием» кардиальных белков в результате выраженного антиагрегантного воздействия клопидогреля.

В серии с использованием тиклодипина содержание миоглобина наиболее резко повышалось в интервале первых двух часов после применения тиклодипина. В отмеченные сроки это превышение составляло 6 раз ($p < 0,001$) и 6,2 раза ($p < 0,001$) соответственно в сравнении с исходными величинами. Начиная с 3 часов исследования, его уровень постепенно снижался (меньше, чем исходное значение в 4,5 раза, $p < 0,05$) и уже на 3 сутки не отличался от исходных величин. При сравнении с контрольными величинами, т.е. без лечения выявлялся менее выраженный подъем в интервале 1-2 часов после применения.

Уровень сердечного тропонина-I выражено повышался, начиная с 3 часов после применения тиклодипина на фоне моделированного ОНМК (в 3,8 раза, $p < 0,001$ больше, чем в исходном состоянии). Максимальное повышение этого биомаркера регистрировалось на 1-е и 3-и сутки после применения тиклодипина, что составляло в среднем 12 раз ($p < 0,001$) и 9 раз ($p < 0,001$) соответственно в указанные сроки исследования по сравнению с исходными величинами. Спустя 5 и 7 суток после применения отмечалось более значительное предотвращение уровня сердечного тропонина-I. В отмеченные сроки содержание последнего было повышенным по сравнению с исходным значением в 4,3 раза ($p < 0,05$) и 2,3 раза ($p < 0,05$) соответственно. В сравнительном аспекте с контрольными данными наиболее значимое снижение сердечного тропонина выявлялось, начиная с 3-х суток после начала лечения.

Результаты биохимических исследований при использовании аспирина после моделирования ОНМК выявили, что содержание миоглобина также было максимально повышенным в первые 2 часа после развития ОНМК: в 6,2 раза ($p < 0,001$) и 6,4 раза ($p < 0,001$) больше в сравнении с исходным уровнем соответственно через 1 и 2 часа после моделирования. Далее спустя 3 часа это пре-

вышение было в 4,7 раза ($p < 0,001$), а через 24 часа уже на 45% ($p < 0,05$) больше в сравнении с исходным значением. В последующем достоверно значимых отклонений от значений, зарегистрированных в интактном состоянии, не выявлялось. При сравнении с данными в контрольной серии закономерность изменения указанного показателя была идентичной. Однако, начиная с первых суток, отмечалось несколько меньшее нарастание уровня миоглобина, что свидетельствовало о некотором ограничении ишемических и некротических повреждений в миокарде под влиянием аспирина.

Значение сердечного тропонина-I после применения аспирина через 2 часа было повышенным в 3,5 раза ($p < 0,05$) в сравнении с исходным значением, а через 24 часа соответственно в 4,9 раза ($p < 0,001$). Максимальное нарастание прослеживалось через 24 часа, что в среднем было в 13 раз ($p < 0,001$) больше, чем в исходном состоянии. В последующие сроки исследования отмечалось постепенное снижение уровня сердечного тропонина-I: в 10 раз ($p < 0,001$), 7 раз ($p < 0,001$) и 4,3 раза ($p < 0,001$) соответственно на 3-и, 5-е и 7-е сутки после применения аспирина в сравнительном аспекте с данными в исходном состоянии. При сравнении с данными в контрольной серии уровень тропонина-I был более повышенным через 1 и 3 суток после применения, однако в дальнейшем происходило более быстрое его снижение.

Таким образом, выявлено, что после моделирования ОНМК, переходящего в последующем в инфарктный процесс, биохимические маркеры повреждения миокарда имели следующий характер изменений. В наиболее ранние сроки нарастал уровень миоглобина (значимое диагностическое окно 1-3 часа), далее увеличивался тропонин-I (значимое диагностическое окно 3 часа-5 суток)

Анализируя динамику изменения биомаркеров повреждения миокарда после применения различных антиагрегантов, можно сказать, что изученные антиагрегантные препараты предупреждали развитие резкого повышения уровня миоглобина и тропонина-I. По степени выраженности корректирующего влияния их можно расположить в следующем порядке: клопидогрель — тиклодипин — аспирин.

Оценка результатов изучения летальности экспериментальных животных в различных сериях (табл. 2) показала, что наибольшая смертность была в I группе (в 60% случаев). Гибель животных наступала в основном в течение 24 часов после затягивания лигатуры.

Причиной смерти было развитие фибрилляции, регистрировавшейся в интервале 30 минут —

**ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В РАЗЛИЧНЫХ СЕРИЯХ**

Серии	Кол-во опытных животных	Количество павших животных через					
		3 часа	1 сутки	3 суток	5 суток	7 суток	всего
I — контроль	18	2	3	1	—	—	6
II — применение клопидогреля	12	—	2	—	—	—	2
III — применение тиклодипина	13	1	2	—	—	—	3
IV — применение аспирина	13	1	1	1	—	—	3
Всего	56	4	8	2	—	—	14

3 часа, а в последующие сроки исследования, начиная с 24 часов после моделирования, основной причиной смертности являлась острая сердечная недостаточность, развившаяся в результате обширного инфаркта миокарда.

При проведении экспериментальной терапии после развития ОНМК наименьшая летальность в сравнительном аспекте наблюдалась при использовании клопидогреля, нежели при использовании тиклодипина и аспирина.

Таким образом, резюмируя полученные данные, можно сказать, что как по результатам изменений биохимических маркеров повреждения миокарда, так и изучения летальности под влиянием различных антиагрегантов при ОНМК самым эффективным является использование клопидогреля.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ
ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ**

1. Воскобой И.В., Мазуров А.В. Повышенный уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной активирующим антителом против гликопротеинов IIb — IIIa, у больных с острым коронарным синдромом // Кардиол. — 2004. — №10. — С. 65-70
2. Некоторые вопросы фармакотерапии острого коронарного синдрома: / [метод. рекоменд.] / Сост. проф. А.Л. Верткин, доц. Е.И. Вовк, канд. мед. наук. А.В. Наумов и др. — М.: Медицина, 2008. — 26 с.
3. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40. — P.1366-1374.
4. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 50. — P. 157-162.
5. NICE Technology Appraisals; Acute coronary syndromes — glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (review). — September 2002.
6. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction redefined — a consensus document of the Joint European Society of Cardiology. American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P.1502-1513.

УДК 615.22:616.005.6

Е.А.Шадлінський

ЗМІНИ БІОМАРКЕРІВ НЕКРОЗУ МІОКАРДА І ЛЕТАЛЬНОСТІ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ КОРОНАРНОГО КРОВООБІГУ ПІД ВПЛИВОМ АНТИАГРЕГАНТІВ З РІЗНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

У роботі на 56 кроликах проведено порівняльне вивчення антиагрегантів на динаміку зміни біомаркерів некрозу міокарда і летальності при гострому порушенні коронарного кровообігу (ГПКК) під впливом клопідогрелю, тиклодипіну та аспірину. Виявлено, що після моделювання ГПКК у найбільш ранній термін наростає рівень міоглобіну (значиме діагностичне вікно 1–3 години), далі збільшувався тропонін- I (значиме діагностичне вікно 3 години — 5 діб). Аналіз змін біохімічних маркерів ушкодження міокарда і вивчення летальності під впливом відзначених антиагрегантів при ГПКК показав, що найефективнішим є використання клопідогрелю.

Ключові слова: біомаркери; кровообіг коронарний; антиагреганти

UDC 615.22:616.005.6

E.A.Shadlinsky

CHANGES MYOCARDIUM NECROSIS BIOMARKERS AND LETHALITY AT ACUTE DISTURBANCE OF CORONARY BLOOD CIRCULATION UNDER INFLUENCE ANTIAGGREGANTS WITH THE VARIOUS MECHANISM OF ACTION IN EXPERIMENT

The researches carry out on 56 rabbits for comparative studying antiaggregants on dynamics of the change of biomarkers of myocardium necrosis and lethality at acute disturbance of coronary blood circulation (ADCBC) under influence clopidogrel, ticlodipin and aspirin. It is revealed, that after modelling ADCBC, in the earliest terms level mioglobin accrued (a significant diagnostic window 1-3 hours), further increased troponin — I (a significant diagnostic window 3 hours — of 5 days). The analysis of changes of biochemical markers of myocardium damage and studying lethality under the influence of noted antiaggregant at ADCBC has shown that the most effective is use clopidogrel.

Key words: biomarkers; coronary blood circulation; antiaggregants

Адреса для листування:

Азербайджан, Аз10–22,

г. Баку, ул. И. Джумшудов, 1/7, кв. 99.

Кафедра фармакологии

Азербайджанского медуниверситета;

тел. дом. 99412-5691189;

тел. моб. 99450-3318702; тел. раб. 99412-4954986

Надійшла до редакції:

12.02.10