

## АНТИАГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

М.М.ТАНАШЯН, З.А.СУСЛИНА, В.Г.ИОНОВА

*Отделение острых нарушений мозгового кровообращения,  
лаборатория клинической гемореологии и гемостаза,  
НИИ неврологии РАМН,  
Москва, Россия*

*Эндотелий сосудов является модулятором ангиогемических взаимодействий, необходимых для поддержания гемостатического гомеостаза. Общий гемостатический потенциал организма в значительной мере определяется атромбогенными и, в первую очередь, антиагрегационными свойствами сосудистой стенки. Целью работы явилось исследование антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных ишемическими инсультами.*

*У 76 больных ишемическим инсультом в динамике острого периода и у 15 практически здоровых лиц проведено исследование агрегации тромбоцитов и содержания тромбоцитарных простаноидов (простаглицина ПГ<sub>2</sub> и тромбоксана ТхА<sub>2</sub>) до и после проведения функциональных нагрузочных проб — “манжеточной” и с фуросемидом.*

*У здоровых людей выявлен выраженный антиагрегационный потенциал сосудистой стенки как за счет добавочной выработки ПГ<sub>2</sub> сосудистым эндотелием, так и вследствие сохранности реактивности и чувствительности тромбоцитов к антиагрегантному действию эндогенного ПГ<sub>2</sub>.*

*В остром периоде ишемического инсульта имеет место существенное изменение антиагрегационной активности сосудистой стенки, что выражается в снижении синтеза эндотелием резервных количеств ПГ<sub>2</sub>, дисбалансе вазоактивных простаноидов ПГ<sub>2</sub> и ТхА<sub>2</sub>, а также в извращении регуляторных связей этих простаноидов с агрегационной активностью тромбоцитов. Снижение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки обусловлено в основном следствием дефицита ее простаглицингенерирующей способности. Выявленные нарушения функционирования тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза объясняют некоторые причины неудач фармакотерапии и диктуют необходимость дифференцированного, в том числе и щадящего подбора препаратов с учетом возможности нормализации и восстановления антиагрегационного потенциала сосудистой стенки.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *ишемический инсульт, сосудистая стенка, антиагрегационная активность.*

### ВВЕДЕНИЕ

Системный подход к изучению проблем нарушений мозгового кровообращения (НМК) способствовал развитию и обновлению некоторых важных положений ангионеврологии. Были достигнуты значительные успехи в раскрытии причин и патогенеза мозговых сосудистых катастроф и, в частности, уточнены роль и значение изменений гемореологических характеристик и гуморальных регуляторных систем в развитии ишемических инсультов [1–3]. Было показано, что эндотелиальная выстилка сосудов регулирует процессы гемостаза и что общий гемостатический потенциал организма в значительной мере

определяется атромбогенными и, в первую очередь, антиагрегационными свойствами сосудистой стенки [4–8]. Открытие синтеза мощного антиагреганта — простаглицина ПГ<sub>2</sub> эндотелии сосудов, а также угнетение этого процесса при ряде патологических состояний, в том числе при атеросклерозе и артериальной гипертензии [4, 5, 9–12], привлекло внимание исследователей к изучению значимости изменений тромбоцитарно-эндотелиальных взаимодействий в генезе ишемических НМК.

Целью работы явилось исследование антиагрегационной активности сосудистой стенки у больных ишемическими инсультами.

*Работа выполнена по гранду РФФИ.*



#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 76 больных (49 мужчин и 27 женщин; средний возраст  $53,3 \pm 1,6$  лет) ишемическим инсультом в остром периоде (1-е, 7-е и 21-е сутки от начала развития заболевания). В качестве контроля обследована группа из 15 практически здоровых лиц без признаков сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. У 70% больных имелось сочетание артериальной гипертонии и атеросклероза, у 20% выявлен атеросклероз, а в остальных 10% наблюдений имелась артериальная гипертония. Течение заболевания до развития настоящего эпизода НМК у большинства (80%) больных характеризовалось различными цереброваскулярными эпизодами. Так, у 32 больных состояние расценено как повторный инсульт.

Всем обследованным определяли АДФ- и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов (АДФ-АТ, Адр-АТ) по методу Born [13]. Радиоиммунологическим методом определяли концентрацию тромбоцитарных простагоидов — антиагреганта простациклина ( $\text{PGI}_2$ ) в бедной тромбоцитами плазме и проагреганта тромбоксана ( $\text{TxA}_2$ ) в богатой тромбоцитами плазме по их стабильным аналогам 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$  и  $\text{TxB}_2$ . Для определения чувствительности и реактивности тромбоцитов в опытах *in vitro* проводили оценку влияния  $\text{PGI}_2$  (в конечной концентрации 100 нМ) на АДФ-АТ, сравнивая исходные (АДФ-АТ) и полученные (АДФ-АТ+ $\text{PGI}_2$ ) величины. Определяли также соотношение  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ , характеризующее баланс простагоидов.

Исследование антиагрегационного резерва сосудистой стенки проводилось с помощью функциональных нагрузочных проб и заключалось в сопоставлении агрегационной активности тромбоцитов и эндогенной концентрации изучаемых вазоактивных простагоидов до и после проведения проб. Первая из проб — “манжеточная” (МП), — основана на создании кратковременной ишемии сосудов плеча, вызывающей в норме активацию антиагрегационной активности сосудистой стенки вследствие высвобождения  $\text{PGI}_2$  и подобных ему веществ [4, 14, 15]. Сущность второй пробы — пероральный прием 40 мг фуросемида (ФП) — заключается в фармакологической стимуляции этим препаратом образования эндогенного  $\text{PGI}_2$  и активации его выброса из сосудистой стенки в кровоток [16].

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием специализированного пакета программ, включающих параметрические методы исследования, вычисление средних арифметических величин и их ошибок, t-критерий Стьюдента корреляционный анализ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Базальный уровень изучаемых параметров и влияние на них проб в контрольной группе представлен в табл. 1. Проведение МП у здоровых людей приводило к преимущественному повышению в крови концентрации  $\text{PGI}_2$  и некоторому возрастанию  $\text{TxA}_2$ , в связи с чем коэффициент  $\text{PGI}_2/\text{TxA}_2$ , характеризующий баланс этих простагоидов, не отличался достоверно от исходного значения. Одновременно с этим наблюдалось ингибирование функциональной активности тромбоцитов. Так, после МП индуцированная АДФ агрегация тромбоцитов снижалась в среднем на  $22,0 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ), а Адр-АТ — на  $11,3 \pm 1,6\%$  от исходных величин. При этом почти у трети лиц контрольной группы (29%) наблюдалось снижение первоначальных величин АДФ-АТ на 50%. ФП в этой группе привела к повышению содержания  $\text{PGI}_2$  на 42%, а  $\text{TxA}_2$  — на 23% по сравнению с исходным уровнем. Соотношения изучаемых простагоидов было практически идентичным таковому после проведения МП. Влияние ФП на активность тромбоцитов, как и при МП, проявлялось в существенном подавлении АДФ-АТ (на  $22,7 \pm 2,01\%$ ) и в менее значительном снижении Адр-АТ (на  $6,5 \pm 1,02\%$ ).

Изучение влияния  $\text{PGI}_2$  на АДФ-АТ у здоровых в опытах *in vitro* после проведения функциональных проб обнаружило некоторое увеличение антиагрегантного эффекта простациклина по сравнению с исходным (см. табл. 1).

В группе больных ишемическими инсультами в первые сутки заболевания в ответ на функциональные пробы происходило весьма незначительное изменение продукции и  $\text{TxA}_2$ , что в итоге практически не изменяло их соотношения (табл. 2). Однако при этом отмечалась тенденция к повышению абсолютных значений  $\text{PGI}_2$ , в то время как величины  $\text{TxA}_2$  имели тенденцию к снижению. Не отмечено резких колебаний средних значений агрегационной активности тромбоцитов. При более детальном анализе характера реакции кровяных пластинок на нагрузочные пробы у разных больных установлено, что она была неоднозначной не только по степени выраженности, но и диаметрально противоположной по направленности. Так, АДФ-АТ после МП в половине наблюдений снижалась на  $33,36 \pm 4,12\%$ , тогда как у других 50% пациентов она, напротив, повышалась в среднем на  $39,64 \pm 7,07\%$ . Чувствительность тромбоцитов к экзогенному  $\text{PGI}_2$  после проб не менялась существенно по сравнению с исходной величиной. Например, в образце крови, взятом после МП, наблюдалось снижение АДФ-АТ при добавлении  $\text{PGI}_2$  в среднем на 38,3%. Тем не менее, индивидуальная реакция тромбоцитов на  $\text{PGI}_2$  *in vitro* не была однозначной у этих больных: у 18% из них был отмечен парадок-



**М.М.Танащян и др.:** Антиагрегационная активность сосудистой стенки  
в остром периоде ишемического инсульта

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ  
ПРОСТАНОИДОВ И АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Показатель	Содержание простаноидов (пгмл)					
	ПГ I <sub>2</sub>		ТхА <sub>2</sub>		ПГ I <sub>2</sub> /ТхА <sub>2</sub>	
	МП	ФП	МП	ФП	МП	ФП
M±m	256,1±25,1	268,3±29,1	192,8±19,2	202,7±21,9	1,69±0,51	1,7±0,8
%	+35*	+42*	+17	+23	+8	+9
Показатель	Агрегация тромбоцитов (%)					
	АДФ-АТ		Адр-АТ		ПГ I <sub>2</sub> +АДФ-АТ	
	МП	ФП	МП	ФП	МП	ФП
M±m	31,4±2,7	31,2±3,0	32,5±2,8	34,5±3,1	16,4±1,3	18,1±1,7
%	-22*	-22,7**	-11,3	-6,5	--51***	-47***

Примечание: здесь и далее в таблицах средний % изменения по сравнению с исходным уровнем;  
\* — достоверность отличия показателей  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ;  
МП — после манжеточной пробы, ФП — после пробы с фуроосемидом.

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ  
НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ПРОСТАНОИДОВ И АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ  
У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Обследо- вания	Показа- тель	Содержание простаноидов (пг/мл)					
		ПГ I <sub>2</sub>		ТхА <sub>2</sub>		ПГ I <sub>2</sub> /ТхА <sub>2</sub>	
		МП	ФП	МП	ФП	МП	ФП
1-й	M±m	699,9±81,6	714,6±100,3	965,5±142,8	995,5±146,4	0,76±0,17	0,81±0,19
	%	+2	+24	-19	-16	+6	+12
7-й	M±m	565,1±73,9	561,6±63,7	1143,1±144,8	1129,8±154,1	0,61±0,21	0,71±0,13
	%	-3	-4	+3	+2	-12	+3
	p <sub>1-7</sub>	<0,01					
21-й	M±m	380,4±55,6	502,8±63,7	1051,9±135,2	1058,8±155,5	0,56±0,13	0,72±0,16
	%	-15	+12	+1	+3	-10	+16
	p <sub>1-21</sub>	<0,05					
	p <sub>7-21</sub>	<0,001					
Обследо- вания	Показа- тель	Агрегация тромбоцитов (%)					
		АДФ-АТ		Адр-АТ		ПГ I <sub>2</sub> +АДФ-АТ	
		МП	ФП	МП	ФП	МП	ФП
1-й	M±m	48,03±3,47	51,93±3,9	34,52±4,0	43,35±4,24	25,38±2,76	27,75±3,62
	%	+3	+1	-1	+15	-38	-46
7-й	M±m	47,9±4,0	55,36±4,24	39,13±4,15	42,85±4,0	29,02±3,06	34,9±3,53
	%	+1	+15	+3	+16	-33	-34
21-й	M±m	47,01±3,27	58,89±3,51	38,84±3,74	47,0±4,0	32,47±3,4	33,63±3,29
	%	+6	+28	+14	+38	-28	-42

сальный проагрегантный эффект с повышением АДФ-АТ в среднем на 22 %.

На 7-е сутки заболевания антиагрегационная реакция сосудистой стенки отличалась от нормаль-

ной еще более и выражалась в практически не меняющихся концентрациях изучаемых простаноидов и их соотношении в ответ на функциональные пробы. Однако отмечено достоверное снижение про-



дукции эндогенного ПГІ<sub>2</sub> в ответ на проведение МП по сравнению с началом болезни ( $p < 0,01$ ).

На 21-е сутки развития острого НМК проведение МП выявило максимальное по сравнению с первыми ( $p < 0,05$ ) и седьмыми ( $p < 0,001$ ) сутками заболевания снижение уровня ПГІ<sub>2</sub> при стабильной концентрации ТхА<sub>2</sub>, следовательно, и наиболее выраженную диспропорцию простаглицлинов-тромбоксанового соотношения. Антиагрегантное влияние ПГІ<sub>2</sub> на тромбоциты после МП оказалось менее выраженным по сравнению с предыдущими сроками исследования. Можно лишь отметить появление к концу острого периода слабовыраженной реакции ПГІ<sub>2</sub> синтезирующей способности эндотелия в ответ на фармакологическую стимуляцию (ФП), которая проявлялась недостоверным увеличением уровня ПГІ<sub>2</sub> (на 12%), что, однако, не приводило к изменению отношения ПГІ<sub>2</sub>/ТхА<sub>2</sub>. Функциональная активность тромбоцитов в среднем по группе имела нечеткую тенденцию к повышению, а их чувствительность к антиагрегантному влиянию ПГІ<sub>2</sub> в опытах *in vitro* мало изменялась после ФП.

Для более подробного изучения функциональной активности эндотелия, частично представленной его способностью продуцировать простаглицлин, а также влияния последнего, на тромбоциты, определялось отношение уровня ПГІ<sub>2</sub> в плазме после МП к содержанию ТхА<sub>2</sub> до ее проведения. Это соотношение выразилось в индексе  $pПГІ_2/дТхА_2$ , где  $p$  — концентрация простагноида после, а  $д$  — его концентрация до проведения функциональной пробы. Разница ( $D$ ) между индексом  $pПГІ_2/дТхА_2$  после пробы и исходными значениями этого соотношения позволяет оценить функциональные метаболические резервы сосудистой стенки (табл.3).

Таблица 3

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ СООТНОШЕНИЯ ТРОМБОЦИТАКТИВНЫХ ПРОСТАНОИДОВ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАНЖЕТОЧНОЙ ПРОБЫ

Группа	$\Delta$	Агрегация тромбоцитов
Здоровые	=0	↑↓
Больные первичным инсультом	<0	↑
Больные повторным инсультом	<0	↑↓

Примечание:

$\Delta$  — разница между индексом  $pПГІ_2/дТхА_2$  после пробы и исходными значениями  $дПГІ_2/дТхА_2$  этого соотношения.

Было установлено, что у здоровых лиц изучаемая  $D$  в концентрациях простагноидов равна 0 и агрегация тромбоцитов при этом снижалась. У

больных острыми первичными и повторными инсультами в остром периоде выявлено снижение  $DПГІ_2/ТхА_2$ , считающееся с увеличением абсолютных значений агрегации тромбоцитов в большинстве наблюдений, что свидетельствует о снижении антиагрегационной активности сосудистой стенки. Необходимо отметить, что при первичном ишемическом инсульте более часто наблюдалась парадоксальная проагрегантная реакция тромбоцитов по сравнению с больными, перенесшими повторные НМК.

Таким образом, проведенный нами анализ еще раз подтвердили регуляторное влияние простагноидов на функцию тромбоцитов и обнаружил определенные закономерности в его проявлении по мере прогрессирования ЦВЗ. Кажущаяся стабилизация и относительное "улучшение" антиагрегационного резерва сосудистой стенки у больных повторными НМК могут, по-видимому, быть результатом не только дисбаланса в системе простагноидов, но и их качественной неполноценности.

Полученные данные позволяют сделать заключение об уменьшении функциональных резервов тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза как за счет снижения антиагрегационной активности сосудистой стенки, сочетающегося с дисбалансом эндогенных простагноидов, так и в результате изменения реакционной способности тромбоцитов.

Корреляционный анализ изучаемых показателей крови у здоровых выявил прямую зависимость значений агрегационной активности тромбоцитов от уровня эндогенного содержания ТхА<sub>2</sub> и обратную — от содержания ПГІ<sub>2</sub>, также от величины коэффициента этих разнонаправленно действующих простагноидов после проведения нагрузочных проб. Исследование зависимости агрегационных свойств тромбоцитов от количественных характеристик изучаемых простагноидов после проведения функциональных проб в остром периоде ишемического инсульта выявило наличие инвертированных, по сравнению с нормой взаимоотношений (табл. 4). Так, уже в первые сутки выявляются парадоксальные связи между содержанием ТхА<sub>2</sub> и Адр-АТ ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ) после ФП, уровнем ПГІ<sub>2</sub> и величиной ПГІ<sub>2</sub> + АДФ-АТ ( $r = +0,43$ ;  $p < 0,01$ ) после МП, а также простаглицлин-тромбоксановым соотношением и ПГІ<sub>2</sub> + АДФ-АТ после обеих проб ( $p < 0,05$ ). Отмеченные в начале заболевания корреляционные изменения еще более усугублялись на 7-е сутки. К этому сроку выявлялась достоверная парадоксальная положительная зависимость между индексом соотношения простагноидов и Адр-АТ как после МП ( $r = +0,52$ ,  $p < 0,01$ ), так и после ФП ( $r = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ).



КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ АГРЕГАЦИЕЙ ТРОМБОЦИТОВ  
И СОДЕРЖАНИЕМ ПРОСТАНОИДОВ В ДИНАМИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ

День обследования	Коэффициент корреляции	Корреляционные показатели					
		АДФ-АТ		Адр-АТ		ПГІ <sub>2</sub> +АДФ-АТ	
		МП	ФП	МП	ФП	МП	ФП
1-й	1	-0,24	-0,9	-0,09	-0,09	+0,43**	+0,14
	2	+0,13	-0,27	+0,03	-0,39*	-0,05	-0,36*
	3	-0,18	-0,17	-0,16	+0,01	+0,40*	+0,35*
7-й	1	-0,08	-0,02	+0,02	+0,39*	+0,17	+0,11
	2	+0,11	+0,04	+0,02	+0,03	-0,04	-0,12
	3	+0,16	+0,10	+0,52**	+0,38*	+0,34*	+0,29
21-й	1	+0,11	-0,34*	-0,31	-0,24	+0,13	-0,19
	2	-0,17	-0,02	+0,51**	+0,26	+0,14	+0,26
	3	+0,09	-0,10	-0,05	+0,05	-0,63	-0,18

Примечание:  
коэффициент корреляции (r): 1 — для ПГІ<sub>2</sub>; 2 — для ТхА<sub>2</sub>; 3 — для ПГІ<sub>2</sub> ТхА<sub>2</sub>  
\* — p<0,05; \*\* — p<0,01

Лишь к 21-м суткам наблюдались некоторое убывание выраженности дискоординации между агрегацией тромбоцитов и системой тромбоцитарных простаноидов и появление адекватной по направленности корреляционной зависимости между уровнем ТхА<sub>2</sub> и Адр-АТ после МП (r=+0,51; p<0,01).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние агрегационной активности тромбоцитов, играющих ключевую роль в процессах гемостаза, тесно связано с образованием простаглицина в эндотелиальной выстилке сосудистой стенки и синтезом тромбоксана в самих кровяных пластинках.

Проведение функциональных проб у здоровых людей мобилизует компенсаторное возрастание атромбогенной активности сосудистой стенки, демонстрируя сохранность ее антиагрегационного потенциала. Это было представлено в наших исследованиях фактом добавочной выработки ПГІ<sub>2</sub> сосудистым эндотелием, а также адекватной чувствительностью тромбоцитов к антиагрегантному действию его экзогенного аналога.

У больных ишемическими инсультами в течение острого периода отмечалась диспропорциональная гиперпродукция обоих тромбоцитарных простаноидов с выраженным преобладанием ТхА<sub>2</sub>, что приводило к явному смещению простаглицин-тромбоксанового баланса в сторону его проагрегантного и вазоконстрикторного звена.

Причины интенсификации синтеза, изучаемых простаноидов различны: стресс, эмоциональное напряжение, сосудистые и ряд соматических заболеваний, ятрогенные и другие причины [8–10, 17, 18]. При этом максимальное увеличение уровня ПГІ<sub>2</sub> и ТхА<sub>2</sub> достигалось в раннем реперфузионном периоде с последующим снижением содержания ПГІ<sub>2</sub> в постишемической фазе, в то время как концентрация ТхА<sub>2</sub> прогрессивно нарастала [9]. Антиагрегационный резерв сосудистой стенки у этих больных, определяемый как при местном воздействии с помощью “манжеточной” пробы, так и при генерализованной фармакологической стимуляции фуросемидом, был существенно снижен на протяжении всего острого периода ишемического инсульта. Это подтверждалось усугублением дисбаланса простаглицин-тромбоксановой системы после нагрузочных проб, возможно, вследствие относительного истощения механизмов простаглицингенерирующих систем. К возможным косвенным доказательствам указанного выше предположения можно отнести и факт нормализации исходно инвертированной антиагрегационной активности эндотелия при добавлении ПГІ<sub>2</sub> in vitro.

Относительное количественное истощение функциональных резервов синтеза ПГІ<sub>2</sub> приводит, по всей вероятности, к возникновению у больных острыми НМК новых качественных реакций на проведенные функциональные пробы. Об этом свидетельствует увеличение числа случаев с извращенной реакцией тромбоцитов на ПГІ<sub>2</sub> после функциональ-



ных проб. Нельзя исключить и гипотетическую возможность выработки эндотелием больного с ишемическим процессом дефектного ПГ<sub>2</sub>, не обладающего достаточными качествами антиагреганта.

Обнаружение в остром периоде ишемического инсульта парадоксальных корреляционных связей свидетельствует о грубейшей поломке функциональной организации системы вазоактивных простаноидов с разрушением присущих ей регуляторных связей с агрегационной активностью тромбоцитов. Иначе говоря, в условиях интенсификации метаболических процессов, сопровождающих ОНМК [19, 20], возможно нарушение поступления к тромбоцитам координирующей информации со стороны вазоактивных простаноидов. Это приводит к инверсии основных физиологических ролей последних с проявлением антиагрегантной (ТхА<sub>2</sub>) и проагрегантной (ПГ<sub>2</sub>). В основе подобного феномена лежит, по-видимому, и появление извращенных компенсаторно-защитных реакций со стороны рецепторного аппарата тромбоцитов для предотвращения чрезмерной агрегации кровяных пластинок в условиях гиперпродукции ТхА<sub>2</sub>. Проведение нагрузочных проб, приводящих к усугублению изменений чувствительности тромбоцитов к регуляторному влиянию тромбоцитами простаноидов, может имитировать реальные процессы, протекающие при острой очаговой ишемии мозга. Подобные расстройства реактивности клеточных элементов крови, в первую очередь тромбоцитов по отношению к нейрогуморальным стимулам и инертность самой сосудистой стенки в отношении синтеза ПГ<sub>2</sub> — наиболее мощного эндогенного антиагреганта — могут, очевидно играть важную роль в патогенезе церебральной ишемии, ограничивая возможности адекватной реперфузии пораженного участка мозга. Выявленные нарушения функционирования тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза являются теоретической предпосылкой для объяснения относительных неудач фармакотерапии ишемического инсульта и поисков направленной дифференцированной коррекции в целях ограничения ишемического процесса в остром периоде НМК и снижения в дальнейшем частоты повторных НМК.

#### ВЫВОДЫ

1. В остром периоде ишемического инсульта имеет место существенное изменение антиагрегационной активности сосудистой стенки, что выражается в снижении синтеза эндотелием резервных количеств ПГ<sub>2</sub>, дисбалансе вазоактивных простаноидов ПГ<sub>2</sub> и ТхА<sub>2</sub>, а также в извращении регуляторных связей этих простаноидов с агрегационной активностью тромбоцитов. Снижение ан-

тиагрегационного потенциала сосудистой стенки является в основном следствием дефицита ее простаиклингенерирующей способности.

2. Нагрузочные пробы ("манжеточная" и фармакологическая с фуросемидом), позволяющие информативно оценить уменьшение функциональных резервов тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, могут быть использованы для определения компенсаторных возможностей эндотелия, кровяных пластинок и системы тромбоцитами простаноидов.

3. Подтверждено изменение реактивности тромбоцитов (под влиянием ПГ<sub>2</sub> в опытах *in vitro*), позволяющее, вероятно, раскрыть причины многих неудач в фармакотерапии ишемического инсульта.

4. Выявленные в остром периоде ишемического инсульта нарушения функционирования тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза диктуют необходимость дифференцированного подбора лекарственных средств для нормализации функций и восстановления антиагрегационного потенциала сосудистой стенки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Yatsu F.M., Pettigrew L., Grotta J.* Platelet physiology and function: relationship to stroke pathogenesis. Cerebrovascular Survey report. NINDS, USA. 1985; 209.
2. *Hart R.G., Kanter M.C.* Hematologic disorders and ischemic stroke. A selective review. Stroke. 1990; 21: 8: 111–1121.
3. *Faraci E.M.* Regulation of the cerebral circulation by endothelin. Pharmacol. Ther. 1992; 56: 1: 1–22.
4. *Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др.* Профилактика тромбозов. Под ред. В. П. Балуды. Саратов: Изд. Саратовского университета. 1992; 176.
5. *Соколов Е.И., Фомина В.М., Алексеева О.Ф. и др.* Функциональное состояние стенки сосудов у больных коронарным атеросклерозом с различными типами реагирования на психоэмоциональную нагрузку. Кардиология. 1990; 4: 69–72.
6. *Dinerman J.L., Mehta J.L.* Endothelial, platelet and leukocyte interactions in ischemic heart disease insights into potential mechanisms and their clinical relevance. J. Am. Coll. Cardiol. 1990; 16: 207–222.
7. *Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология. 1998; 9: 68–80.
8. *Nievelstein P.F.E.M., de Groot Ph.G.* Interaction of blood platelets with the vessel wall. Haemostasis. 1988; 18: 3: 342–359.
9. *Fitzgerald G.A., Pedersen A.K., Patrono C.* Analysis of prostacyclin and thromboxane biosynthesis in cardiovascular disease. Circulation. 1983; 67: 1174–1177.
10. *Reindes J., Brinkman H., van Aken W., de Groot Ph.* Cigarette smoke impairs endothelial cell prostacyclin production by inhibiting the liberation of arachidonate from phospholipids. Thromb Haemost. 1985; 54: 1: 110–112.
11. *Ritter J.M., Blair L.A., Barrow S.E. et al.* Release of



- prostacyclin in vivo and its role in man. *Lancet*. 1983; 12: 317–319.
12. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur. J. Heart J.* 1997; 18: Suppl. E. E19–E29.
  13. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and reversal. *Nature*. 1962; 194: 9: 927–929.
  14. Балуда В.П., Лукоянова Т.И., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека. *Лаб. дело*. 1983; 6: 17–20.
  15. Neri Serneri G.G.N., Masotti G., Pogessi L. Release of PGI<sub>2</sub> in humans after local blood flow changes (post-ischemic hyperemia and venous stasis). In: *Abst. of 5-th International Congress on Thromboembolism*. 1978; 45–47.
  16. Weber P.S., Scherer B., Larson C. Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. *Eur. J. Pharmacol.* 1979; 41: 329–332.
  17. Tohgi H., Konno S., Tamura K. et al. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin. *Stroke*. 1992; 23: 10: 1400–1403.
  18. Viinikka L. Acetylsalicylic acid and the balance between prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub>. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1990; 201: 103–108.
  19. Суслина З.А., Федорова Т.Н., Кустенев Б.А. и др. Динамика перекисного окисления липидов у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ишемического характера. *Ж. Невропатол. и психиатр.* 1999; 7: 33–36.
  20. van Kooten F., Gabattoni G., Koudstaal P.J. et al. Increased Thromboxane Biosynthesis is Associated with Poststroke Dementia. *Stroke*. 1999; 30: 8: 1542–1547.

#### SUMMARY

#### ANTIPLATELET ACTIVITY OF THE VESSEL WALL IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

M.M. Tanashyan, Z.A. Suslina, V.G. Ionova

*Department of Acute Disorders of Cerebral Circulation,  
Laboratory of Clinical Hemorheology and Hemostasis,  
Research Institute of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences,  
Moscow, Russia*

*Vascular endothelium is a modulator of angiohemmic interactions needed for the maintenance of hemostatic homeostasis. The general hemostatic potential of the body is determined to a considerable measure by athrombogenic and primarily by antiplatelet properties of the vessel wall. The purpose of the present work was to explore antiplatelet activity of the vessel wall in patients with ischemic strokes.*

*76 patients with acute ischemic stroke and 15 normal subjects were examined for platelet aggregation and the content of platelet-active prostanoids (prostacycline PGI<sub>2</sub> and thromboxane TxA<sub>2</sub>) before and after functional tests (cuff and furosemide). In normal subjects, a remarkable antiplatelet potential was revealed both due to additional production of PGI<sub>2</sub> by vascular endothelium and preservation of platelet reactivity and sensitivity to the antiplatelet action of endogenous PGI<sub>2</sub>.*

*Acute ischemic stroke is marked by a substantial change in antiplatelet activity of the vessel wall which manifests as a decrease of the synthesis by endothelium of the reserve amounts of PGI<sub>2</sub>, imbalance of the vasoactive prostanoids PGI<sub>2</sub> and TxA<sub>2</sub> as well as by distortion of regulatory relations between these prostanoids and platelet activity. The lowering of the antiplatelet potential of the vessel wall is consequent on deficiency of its prostacycline-generating ability. The disorders in the functioning of the platelet-vascular component of hemostasis may explain some causes of pharmacotherapy failure and dictate the necessity of differentiated, including sparing, selection of the drugs with regard to a possibility of normalization and restoration of the antiplatelet potential of the vessel wall.*

**KEY WORDS:** *ischemic stroke, vessel wall, antiplatelet activity.*

Адрес для корреспонденции:  
Танашян М.М.,  
НИИ неврологии РАМН,  
Отделение острых нарушений  
мозгового кровообращения,  
Волоколамское ш.80,  
Москва, 123367 Россия  
Тел.: (095) 490-2202; 495-7086,  
Факс: (095) 490-2210; 490-2501

Correspondence to:  
Tanashyan M.M.,  
Department of Acute Disorders of Cerebral Circulation,  
Research Institute of Neurology,  
Russian Academy of Medical Sciences  
Volokolaniskoye Shosse,  
Moscow, 123367 Russia  
Tel.: (095) 430-2202; 495-7086  
Fax: (095) 490-2210; (095) 490-2501