

УДК 615.22'012



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА В СРАВНЕНИИ С ПЕНТОКСИФИЛЛИНОМ

Т.В. Тимченко, В.Е. Погорельый, А.В. Воронков, Л.М. Макарова, Л.И. Щербакова,
В.А. Компанцев, А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО
ВолГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия

Поступила в редакцию: 09.02.2019

Принята к печати: 15.04.2019

Цель – сравнительное экспериментальное изучение влияния перорального введения микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA и «стандартного» пентоксифиллина, на процесс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов крыс.

Материалы и методы. В качестве препарата сравнения использовалась субстанция пентоксифиллина (100 мг/кг), в роли исследуемого объекта – микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA (100 мг/кг) со средним динамическим радиусом 175,4 нм. В эксперименте использовались крысы-самцы линии Wistar ($m = 300\text{--}330$ г), одной возрастной группы (9 месяцев), разделенные на 3 группы по 6 животных. Антиагрегантную активность оценивали путем определения степени и скорости агрегации тромбоцитов через 1, 3, 5, 8 и 24 часа после перорального однократного введения препарата сравнения и исследуемого объекта. Аденозин дифосфат (АДФ) в концентрации 5 мкМ применяли в роли индуктора агрегации. Процесс агрегации регистрировали с применением системы двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «АЛАТ – 2», длина волны 0,785 мкм, методом определения среднего относительного размера агрегатов.

Результаты. В ходе эксперимента было доказано следующее: микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA более эффективно уменьшают способность тромбоцитов к агрегации в течение 24 ч. исследования (больше, чем на 40%) относительно значений контрольной группы, кроме того следует отметить, что по эффективности фармакологического действия во время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов микрочастицы соизмеримы со стандартным образцом – пентоксифиллином. Действие исследуемого объекта микрочастиц продолжается в течение 24 ч., в то время как действие препарата сравнения заканчивается через 3 часа и далее показатели группы сравнения не отличаются от показателей контроля.

Заключение. Микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA при пероральном введении существенным образом пролонгируют фармакологическое действие до 24 ч.

Ключевые слова: пентоксифиллин, поли-DL-лактид-ко-гликолид, микрочастицы пентоксифиллина, реологические свойства крови, антиагреганты

Для цитирования: Т.В. Тимченко, В.Е. Погорельый, А.В. Воронков, Л.М. Макарова, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова. Экспериментальное изучение антитромбоцитарной активности микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-dl-лактид-ко-гликолида в сравнении с пентоксифиллином. *Фармация и фармакология*. 2019;7(2): 97-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-97-104

© Т.В. Тимченко, В.Е. Погорельый, А.В. Воронков, Л.М. Макарова, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова, 2019

For citation: T.V. Timchenko, V.E. Pogorelyi, A.V. Voronkov, L.M. Makarova, L.I. Scherbakova, V.A. Kompantsev, A.I. Medvetskyi, A.Y. Platonova. Experimental study of anti-thrombotic activity of pentoxifyllin microparticles: based on poly-dl-lactide-co-glycolide in comparison with pentoxifyllin. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(2): 97-104. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-97-104

EXPERIMENTAL STUDY OF ANTI-THROMBOTIC ACTIVITY OF PENTOXIFYLLIN MICROPARTICLES: BASED ON POLY-DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE IN COMPARISON WITH PENTOXIFYLLIN

T.V. Timchenko, V.E. Pogorelyi, A.V. Voronkov, L.M. Makarova, L.I. Scherbakova, V.A. Kompantsev, A.I. Medvetskiy, A.Y. Platonova

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532*

Received: 09.02.2019

Accepted for publication: 15.04.2019

The aim of the work was a comparative experimental study of the effect of oral administration of Pentoxifylline microparticles based on PLGA, and “standard” Pentoxifylline, on the ADP-induced platelet aggregation process in rats.

Materials and methods. Pentoxifylline substance (100 mg/kg) was used as a reference drug, and PLGA-based Pentoxifylline microparticles with an average dynamic radius of 175.4 nm were used as the object in study. In the experiment, male Wistar rats ($m = 300\text{--}330$ g), the same age group (9 months) were used. They were divided into 3 groups, each of 6 animals. The antiplatelet activity was assessed by determining the degree and rate of platelet aggregation in 1, 3, 5, 8 and 24 hours after a single oral administration of the reference drug and the object under study. Adenosine diphosphate (ADP) at the concentration of $5\ \mu\text{M}$ was used as an aggregation inducer. The aggregation process was recorded using a two-channel laser platelet aggregation analyzer ALAT-2, wavelength of $0.785\ \mu\text{m}$. by determining the average conventional size of the aggregates.

Results. The experiment has proved the following: PLGA-based Pentoxifylline microparticles are more effective at reducing the possibility of platelets to aggregate within 24 hours of the investigation (more than 40%) conventional to the control group value. Besides, it should be noted that according to the effectiveness of the pharmacological action during AD-induced platelet aggregation, the microparticles are commensurate with the standard sample - Pentoxifylline. The action of the microparticle object under study lasts for 24 hours, while the effect of the reference drug is over after 3 hours and then the indicators of the reference group do not differ from those of the control one.

Conclusion. When administered per os, PLGA-based Pentoxifylline microparticles prolong the pharmacological effect significantly – up to 24 hours.

Keywords: Pentoxifylline, poly-DL-lactide-co-glycolide, Pentoxifylline microparticles, rheological properties of blood, antiplatelet agents

ВВЕДЕНИЕ

В патологических состояниях, таких как инсульты и инфаркты пусковую роль играют тромбоцитарные тромбы [1]. Задачей фармации является разработка и исследование высокоэффективных лекарственных средств, комплексно воздействующих на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [2–5]. В ряду средств, нацеленных на улучшение реологических свойств крови, наиболее широкое применение получил пентоксифиллин [6, 7]. У пациентов с комплексной кардиоваскулярной патологией пентоксифиллин имеет наиболее убедительную базу для коррекции перфузионных расстройств [8, 9]. При цереброваскулярных заболеваниях и заболеваниях периферических сосудов атеросклеротического генеза пентоксифиллин входит в стандарты лечения [10–13]. Его применение патогенетически и клинически обосновано для лечения больных системным атеросклерозом [14–16].

Известно, что пентоксифиллин играет роль слабого антагониста P2Y- рецепторов, тем самым он конкурирует с АДФ за возможность связываться с этими рецепторами, в результате чего происходит уменьшение проагрегантного действия АДФ на пуриновые ре-

цепторы и процесс сборки интегральных рецепторов. Пентоксифиллин способствует снижению агрегации и адгезии тромбоцитов, а также обладает вазодилатирующим эффектом. Так же он оказывает слабое кардиотоническое действие, оно обусловлено процессом блокировки фосфодиэстеразы III типа в кардиомиоцитах [1]. Гентоксифиллин снижает процесс синтеза фибриногена, а возникновение тканевого активатора пламиногена (I-PA) усиливает, это ведет к усилению активности фибринолитической системы [1, 17–20].

Первичный метаболизм пентоксифиллина происходит в крови, в процессе которого формируются до семи метаболитов, двое из которых характеризуются выраженной антиагрегантной активностью. В печени происходит конечный метаболизм пентоксифиллина [21].

Пентоксифиллин характеризуется хорошей переносимостью, за счет этого можно сочетать его применение со многими другими лекарственными препаратами. Существующие сегодня на фармацевтическом рынке препараты пентоксифиллина требуют трехкратного приема в сутки, что делает процесс лечения довольно комплаентным. Кроме того, в случае если больной не принял препарат вовремя, наблюдается не

только снижение эффективности терапии, но и повышается риск нарушения гемореологических свойств крови. В связи с этим создание пролонгированного лекарственного средства пентоксифиллина является актуальным и перспективным [3, 22, 23].

Согласно литературным данным использование пролонгированных форм на основе PLGA (Соматулин, Сандостатин Лар и др.) позволяет увеличить биодоступность лекарственного средства и его доставку к органу мишени, поддерживать постоянную терапевтическую концентрацию в крови и уменьшить кратность приема. К достоинствам PLGA следует отнести также и то, что он обладает низкой токсичностью, а при попадании в организм полностью биодеградирует [23].

В Пятигорском медико-фармацевтическом институте проводятся исследования по созданию инновационной пролонгированной лекарственной формы пентоксифиллина на основе PLGA.

Целью исследования явилось изучение влияния перорального введения микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида на АДФ-индуцированный процесс агрегации в сравнении с пентоксифиллином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные

Лабораторные крысы были получены из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института-филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Содержание экспериментальных животных соответствовало действующей нормативной документацией, т. е. «Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Животные содержались на стандартной диете, соответствующей действующим нормам. Кормление проводили в фиксированное время. Для питья лабораторных животных использовали поилки. Факторы внешней среды (температура, влажность, освещенность и кратность воздухообмена воздуха, состав подстилок) соответствовали требованиям по содержанию лабораторных животных. Клетки, поилки для питья, подстил менялись не реже одного раза в неделю [24]. Содержание и все проводимые с животными манипуляции соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986 г.).

Дизайн исследования

В качестве препарата сравнения использовалась субстанция пентоксифиллина (100 мг/кг, «ТСИ», USA, Lot. BRDTB-FM, P 2050), в роли исследуемого объекта – микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA (100 мг/кг) со средним динамическим радиусом 175,4 нм, полученные на базе Пятигорского

медико-фармацевтического института. Разработана оптимальная технология получения пролонгированной лекарственной формы пентоксифиллина на основе PLGA, а именно соотношение пентоксифиллина и поли-DL-лактид-ко-гликолида (50:50), mol. wt 40.000–75.000 (Sigma) – 1:3. Точные навески полимера и субстанции пентоксифиллина подвергают растворению в 2 мл растворителя (хлороформ), далее капельно вводят готовый состав к водному раствору поливинилового спирта в концентрации 0,3%, процесс проходит при непрерывной работе гомогенизатора со скоростью 20000 об/мин на протяжении 15 минут. Готовый раствор подвергают центрифугированию со скоростью 6000 об/мин в течение 40 мин, далее надосадочную жидкость декантируют и отправляют на последующий анализ. Извлеченный осадок микрочастиц промывается водой очищенной, после чего вновь центрифугируется (4 раза). Готовые микрочастицы переносятся в колбу объемом на 25 мл, и доводят до метки водой очищенной. Данная лекарственная форма была использована для проведения фармакологических исследований [22, 23].

В ходе эксперимента использовали здоровых половозрелых животных, крыс – самцов линии Wistar (m = 300–330 г), одинаковой возрастной группы (9 месяцев), прошедших карантин 14 дней.

С помощью метода случайной выборки создали три группы по 6 животных:

– 1 группа – это животные, получавшие 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном количестве (контрольная группа);

– 2 группа – животные, которым однократно перорально вводили пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг (опытная группа);

– 3 группа – животные, которым однократно перорально вводили пролонгированную форму пентоксифиллина в дозе 100 мг/кг (опытная группа).

Объекты исследования вводили в фиксированное время суток (8-00 – 8-30). Учитывая, тот факт, что пентоксифиллин широко используется в клинической практике перорально [25], то данный путь введения препарата был использован в дальнейшем исследовании. Для этого готовили суспензию на 0,9% растворе натрия хлорида, которую затем и вводили животным с помощью специального зонда в объеме 10 мл/кг. Влияние объектов исследования на агрегацию тромбоцитов изучали в дозе 100 мг/кг (в пересчете на пентоксифиллин). Исходя из научных данных об эффективных терапевтических дозах пентоксифиллина, а также с учетом коэффициента пересчета дозы с человека на крысу, путем расчета была определена данная доза препарата [26, 27].

Забор крови у животных проводили утром натощак. Для предотвращения процесса свертывания крови использовали 3,8% раствора натрия цитрата, добавляемого в соотношении 1:9. Использовалась силиконовая посуда, исключающая контактную ак-

тивность тромбоцитов. Индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали сразу после взятия крови на анализ.

Получали богатую тромбоцитами плазму (БТП) и вели подсчет числа тромбоцитов с помощью стандартного метода [28, 26]. При помощи метода центрифугирования (в эксперименте использовали центрифугу PC-6) при 400 g и 1800 g соответственно из проб крови взятых для анализа, была получена БТП. В камере Горяева с использованием микроскопического метода при фазовом контрасте проводили подсчет числа тромбоцитов в БТП. В норме в крови у крысы меняется количество тромбоцитов в широких пределах – от 430000 до 1 млн в 1 мм^3 – после проведенного анализа числа тромбоцитов в БТП. Для анализа числа тромбоцитов БТП была проведена стандартизация количества тромбоцитов, для чего БТП развели необходимым количеством БТП до 400 ± 30 тыс. тромбоцитов в 1 мм^3 в пробе.

Определяемые показатели

Антиагрегантную активность пролонгированной формы пентоксифиллина оценивали по степени агрегации тромбоцитов. Регистрацию показателей осуществляли через 1, 3, 5, 8 и 24 часа после однократного введения микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. В роле индуктора агрегации выступил АДФ АДФ (НПО «РЕНАМ», Россия) с итоговой концентрацией 5 мкМ [26].

Регистрация процесса агрегации кровяных пластинок происходила при помощи системы двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «АЛАТ-2» (источником света служит полупроводниковый лазер, длина волны 0.785 мкм, НПФ «БИОЛА», Россия), методом определения среднего относительного размера агрегатов.

Методом лазерной агрегометрии провели обнаружение тромбоцитарных агрегатов и определение их размеров, которые сформированы на оценке степени рассеивания светового пучка и на анализе с флуктуаций оптической плотности, проводимой по кривой светопропускания и размера агрегатов. Данный метод позволяет исследовать процесс агрегации тромбоцитов, размеры и форму агрегантов. При добавлении индуктора степень агрегации имеет максимальное значение среднего размера агрегатов [29, 30]. По полученным агрегатограммам определяли степень агрегации тромбоцитов.

Условия при исследовании тромбоцитов на агрегометре были приближены к физиологическим, а именно: поддерживалась постоянная скорость перемешивания, моделирующая кровообращение, эксперимент проводился при температуре $+ 37^\circ\text{C}$.

Статистическая обработка результатов

Полученные данные обрабатывали пакетом прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США, для операционной системы Windows) и Microsoft Excel 2010. Определяли среднее значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$). Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данных для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента для множественных сравнений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Параметрический t-критерий Стьюдента использовался при нормальном распределении данных [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные амплитуды АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в стандартизованной плазме у контрольной группы животных через 1 ч составили $41,8 \pm 4,8$ усл. ед. (табл. 1).

Таблица 1 – Действие микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида и стандартного образца пентоксифиллина при пероральном введении в дозе 100 мг/кг на процесс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

Группа животных, усл. ед	Время наблюдения				
	1 ч.	3 ч.	5 ч.	8 ч.	24 ч.
Контроль	$41,8 \pm 4,8$	$47,0 \pm 5,1$	$39,4 \pm 2,9$	$37,8 \pm 2,3$	$42,7 \pm 4,8$
Пентоксифиллин	$23,9 \pm 1,9^*$ $x=57,2\%$	$23,8 \pm 1,9^*$ $x=50,6\%$	$40,8 \pm 6,8$ $x=103,6\%$	$42,5 \pm 2,8$ $x=112,4\%$	$40,4 \pm 3,9$ $x=95,7\%$
Микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA	$24,2 \pm 1,8^*$ $x=57,9\%$	$27,0 \pm 2,2^*$ $x=57,4\%$	$27,9 \pm 2,3\#^*$ $x=70,8\%$	$27,2 \pm 3,2\#^*$ $x=72\%$	$27,2 \pm 1,7\#^*$ $x=63,7\%$

Примечание:

* – статистически значимо (t – критерий Стьюдента) относительно группы контроля;

– статистически значимо (t – критерий Стьюдента) относительно группы пентоксифиллин

После однократного внутрижелудочного введения пентоксифиллина (в дозировке 100 мг/кг), степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в стандартизованной плазме через 1 ч введения составила $23,9 \pm 1,9$ усл. ед., (табл. 1), т.е. на 42,8% ниже показателя

у крыс контрольной группы. Аналогичное влияние на агрегационную активность тромбоцитов через 1 ч после введения наблюдения констатировали и при введении микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA: исследуемый показатель составил $24,2 \pm 4,8$

усл. ед., (табл. 1) т.е. на 42,1% ниже, чем в опытной группе. Высокая эффективность пентоксифиллина, а также микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA как антиагрегантного средства при АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов была также зафиксирована и через 3 ч после введения (табл. 1).

Следует отметить, что антиагрегантное действие в обеих опытных группах в рассматриваемом временном интервале было сопоставимо. Так, в группе с пентоксифиллином исследуемый показатель составил $23,8 \pm 1,9$ усл. ед. (табл. 1), а в группе микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA $27,0 \pm 2,2$ усл. ед., в то время как в контроле – $47,0 \pm 5,1$ усл. ед. (табл. 1). Таким образом, снижение агрегации тромбоцитов составило 49,4% для «стандартного» пентоксифиллина и 42,6% для микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA.

При исследовании в другие временные отрезки (5 ч., 8 ч. и 24 ч.) процесса агрегации тромбоцитов установлены существенные отличия влияния на исследуемого объекта от препарата сравнения.

Так, в группе животных, которые получали перорально пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг, статистически значимых отличий от животных контрольной группы не выявлено (табл. 1). В тоже время у животных, которые получали перорально микрочастицы

пентоксифиллина на основе PLGA в аналогичной дозе, существенные отличия зафиксированы на протяжении анализируемого периода наблюдения. Так, спустя 5ч степень агрегации тромбоцитов составила $27,9 \pm 2,3$ усл. ед., через 8 ч. – $27,2 \pm 3,2$ усл. ед. и через 24 ч. – $27,2 \pm 1,7$ усл. ед. (табл. 1). В контроле исследуемый показатель соответственно составил $39,4 \pm 2,9$ усл. ед., $37,8 \pm 2,9$ усл. ед. и $42,7 \pm 4,8$ усл. ед. (табл. 1).

Таким образом, пролонгированная форма пентоксифиллина на основе PLGA в дозе 100 мг/кг внутривенно однократно, в отличие от стандартного пентоксифиллина в аналогичной дозе, обладает выраженной антиагрегантной активностью не только на 1 ч. и 3 ч. эксперимента, но на 5 ч., 8 ч. и 24 ч. наблюдения, соответственно ингибируя процесс агрегации тромбоцитов на 29,2%, 28,04% и 36,3%.

Анализируя влияние объектов исследования на скорость агрегации тромбоцитов установлено, что микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA, в отличие от пентоксифиллина, значимо ингибируют данный процесс в течение всего периода наблюдения. Так экспериментально показано, что в 1-й и 3-й часы наблюдения изучаемый показатель в обеих опытных группах статистически значимо был ниже, чем у животных без фармакологической коррекции (рис. 1).

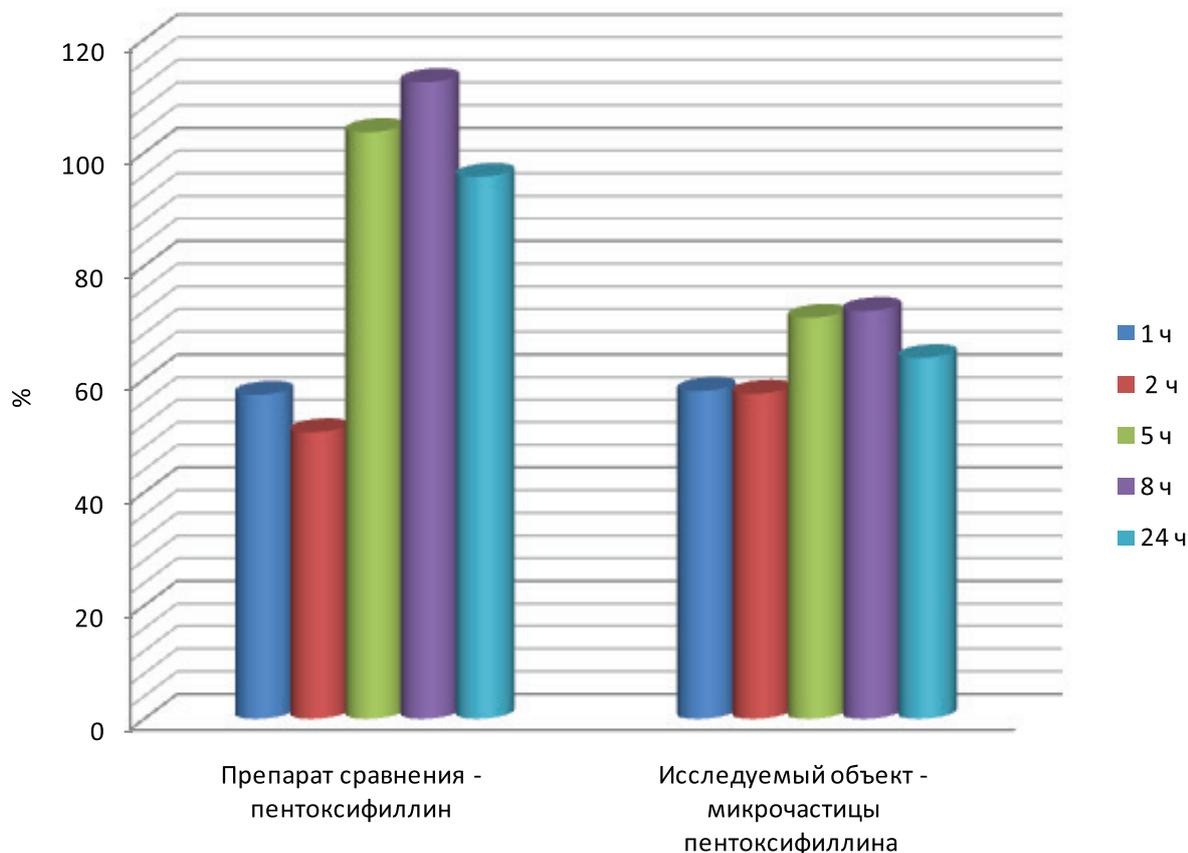


Рисунок 1 – Влияние пентоксифиллина и микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA на скорость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов:

В контроле скорость агрегации тромбоцитов через 1 ч и 3 ч составила соответственно $52,71 \pm 2,12$ усл. ед. и $57,48 \pm 1,44$ усл. ед., в группе животных, которые получали микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA $30,90 \pm 1,37$ усл. ед. (через 1 ч) и $29,02 \pm 1,63$ усл. ед. (через 3 ч.), а в группе животных, получавших «стандартный» препарат анализируемый показатель составил $32,20 \pm 0,82$ усл. ед. и $33,62 \pm 1,36$ усл. ед. соответственно через 1 ч. и 3 ч. наблюдения.

Дальнейшее изучение скорости агрегации тромбоцитов свидетельствует о существенном различии в действия микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA и препарата сравнения на динамику рассматриваемого процесса. В группе животных, которым был введен «стандартный» пентоксифиллин статистически значимых отличий от контрольных животных по воздействию на скорость агрегации тромбоцитов на 5, 8 и 24 ч. эксперимента не выявлено, т.е. действие препарата заканчивается (рис. 1). В тоже время использование инновационной формы пентоксифиллина существенным образом ограничивает процесс агрегации тромбоцитов в течение всего периода наблюдения (рис. 1). Кроме того, следует особо отметить, что выраженность данного процесса в данной группе животных в течение всего эксперимента сопоставима.

Генерация TXA_2 тромбоцитами и уменьшение

уровня цАМФ связано с тем, что АДФ является слабым агонистом. Зафиксированное влияние микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA на агрегируемость клеток необходимо связывать с изменениями свойств мембраны тромбоцитов.

На мембране тромбоцитов АДФ связывается с 3 пуринорецепторами (P2Y₁₂, P2X₁ и P2Y₁). Ионотропный рецептор – P2X₁ отвечает за вход в клетку экзогенного Ca^{2+} и Na^+ , остальные два P2Y-рецептора связаны с G-протеинами, несущими внутрь клетки сигнал стимуляции. Для того, чтобы развилась полная агрегация при воздействии на тромбоциты АДФ, требуется соединение данного агониста с обоими P2Y-рецепторами [1]. Тот факт, что под влиянием АДФ происходит явная агрегация тромбоцитов, а также в связи с воздействием пентоксифиллина происходит существенное ее подавление, еще раз доказывает весомую роль пуринерегических рецепторов в реализации фармакологического ответа на данное лекарственное средство.

Сопоставимость антитромбоцитарного действия «стандартного» пентоксифиллина и его инновационной формы на основе PLGA, которое мы выявили на 1 и 3 ч. после перорального введения объектов исследования, свидетельствуют о сохранении биофазы при реализации антитромбоцитарного действия микрочастиц пентоксифиллина (рис. 2).

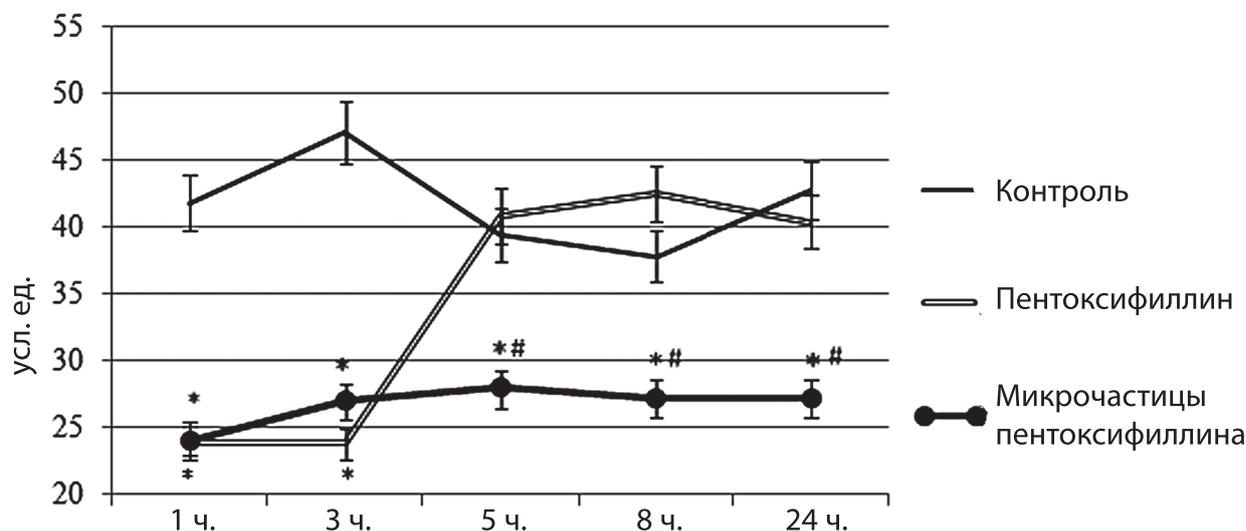


Рисунок 2 – Влияние пентоксифиллина и микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA на процесс АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов:

* – обозначены статистически достоверные ($p < 0,05$) сдвиги параметров по сравнению с контролем;

– обозначены статистически достоверные ($p < 0,05$) сдвиги параметров по сравнению с пентоксифиллином

В тоже время длительность фармакологического ответа (24 ч.), которое мы наблюдали при исследовании микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA и в условиях АДФ-индукции агрегации тромбоцитов, позволяет предположить, что фармакодинамические изменения обусловлены особенностями фармакокинетики объекта исследования. Результаты проведенного исследова-

ния свидетельствуют, что микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA эффективно снижают (более, чем на 40%) агрегационную способность тромбоцитов в первые 3 ч. эксперимента, при этом по эффективности фармакологического действия при АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов сопоставимы со «стандартным» пентоксифиллином (рис. 2).

Согласно полученным данным в ходе эксперимента микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA (в отличие от пентоксифиллина) значительно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и в течение 24 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA существенным образом способствует пролонгации действия пентоксифиллина как антиагрегационного средства на 24 ч.

Результаты проведенных экспериментов показали, что микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA более эффективно уменьшают способность тромбоцитов к агрегации в первые 3 ч. исследова-

ния (больше, чем на 40%). Следует отметить, что по эффективности фармакологического действия во время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов микрочастицы соизмеримы со стандартным образцом. Согласно полученным данным в ходе эксперимента микрочастицы пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида (в отличие от пентоксифиллина) значительно ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и в течение 24 ч.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта Всероссийского молодежного научно-инновационного конкурса «УМНИК-2015» №7894ГУ/2015.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дубенко О.Е. Сосудистые и другие клинические эффекты пентоксифиллина (научный обзор) // Международный неврологический журнал. 2016. № 1 (79). С. 107–112.
2. Воронков А.В., Поздняков Д.И. Нарушение антитромботической функции эндотелия и некоторых параметров плазменного гемостаза на фоне фокальной ишемии головного мозга и их коррекция гидроксис-3,5-дитретбутил коричной кислоты // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 2(70). С. 73–78. DOI: 10.25555/THR.2017.2.0788.
3. Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Петров В.И., Анисимова В.А. Антиагрегантная активность нового производного бензимидазола // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 12. – С. 760–762.
4. Dhiman S., Mishra N., Sharma S. Development of PEGylated solid lipid nanoparticles of pentoxifylline for their beneficial pharmacological potential in pathological cardiac hypertrophy // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. – 2016. – Vol. 44, №8. – P. 1901–1908. DOI:10.3109/21691401.2015.1111234.
5. Jampilek J., Zaruba K., Oravec M., Kunes M., Babula P., Ulbrich P., Brezaniova I., Opatrilova R., Triska J., Suchy P. Preparation of silica nanoparticles loaded with nootropics and their in vivo permeation through blood-brain barrier // Biomed Research Interest. 2015. – Vol. 2015. – 9 p. Article ID 812673. DOI:10.1155/2015/812673.
6. Шавловская О.А., Шварков С.Б. Области применения Трентала (пентоксифиллина) в неврологии // Неврология и Психиатрия. – 2011. – №3. – С. 16–20.
7. Guyatt G.H., Norris S.L., Schulman S. American College of Chest Physicians (2012) Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2012. – №141(2 Suppl). – P. 53S–70S. DOI:10.1378/chest.11-2288.
8. Fernandes J.L., de Oliveira R.T., Mamoni R.L. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196, No1. – P. 434–442. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.032.
9. Jull A, Arroll B, Parag V. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. – No3: CD001733. DOI:10.1002/14651858.CD001733.pub2.
10. Моисеев С. Пентоксифиллин (Трентал) в лечении хронической дисциркуляторной энцефалопатии В // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 159–163.
11. Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, №3. – С. 4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9.
12. Танащян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы) // Нервные болезни. – 2005. – № 4. – С. 21–24.
13. Мохорт Т.В. Хронические осложнения сахарного диабета: фокус на пентоксифиллин // Медицинские новости. – 2015. – №4. – С. 4–9.
14. Кузнецов М.Р., Магнитский Л.А. Возможности амбулаторного лечения хронической ишемии нижних конечностей // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 3–4. – С. 30–35.
15. Heinze H., Rosemann C., Weber C. A single prophylactic dose of Pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery – a prospective randomized and controlled study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 32, No1. – P. 83–89. DOI:10.1016/j.ejcts.2007.04.011.
16. Nisi A., Panfili M., De Rosa G., Boffa G., Gropa F., Gusella M., Padrini R. Pharmacokinetics of pentoxifylline and its main metabolites in patients with different degrees of heart failure following a single dose of a modified-release formulation // J Clin Pharmacol. – 2013. – Vol. 53, No1. – P. 51. DOI:10.1177/0091270011433435.
17. Мироджов Г.К., Азимзода С.М., Пулатова С.Д. Пентоксифиллин в терапии цирроза печени // Здравоохранение Таджикистана. – 2017. – № 3. – С. 45–51.
18. Cernea S., Cahn A., Raz I. Pharmacological man-

- agement of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 10, No5. – P. 535–547. DOI:10.1080/17512433.2017.1300059.
19. Eshraghi A., Naranji-Sani R., Pourzand H., Pourzand H., Vojdanparast M., Morovatfar N., Ramezani J., Khamene-Bagheri R., Nezafati P. Pentoxifylline and prevention of contrast-induced nephropathy: Is it efficient in patients with myocardial infarction undergoing coronary angioplasty // *ARYA Atheroscler.* – 2016. – Vol. 10, No5. – P. 238–242.
 20. Сорокин Э.П., Пономарев С.В., Шилева Е.В., Грицан А.И. Влияние применения пентоксифиллина на показатели свертывающей системы у пациентов с торакоабдоминальными травмами // *Медицинский вестник Юга России.* – 2016. – № 2. – С. 72–74.
 21. Струков М.А., Резников К.М., Василенко И.В., Фирсова Л.И. Фармакокинетика пентоксифиллина и его активного метаболита у больных с черепно-мозговой травмой // *Прикладные информационные аспекты медицины.* 2015. № 4. С. 15–21.
 22. Тимченко Т.В., Блинов А.В., Серов А.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А., Маркова О.М., Медвецкий А.И., Платонова А.Ю. влияние скорости, времени гомогенизации, вида поверхностно-активного вещества на размер и форму наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида // *Фармация и фармакология.* – 2017. – Т. 5, №2. – С. 177–194. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-2-177-194
 23. Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А. Поли-DL-лактид-ко-гликозид: методы получения, свойства и использование для разработки лекарственных препаратов со средствами микро – и нанодоставки // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 4.
 24. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
 25. Скворцов А.А., Габбасов З.А., Попов Е.Г., Наумов В.Г., Окур Ф.М., Мухарлямов Н.М. Новые подходы в изучении агрегации тромбоцитов у больных с дилатационной кардиомиопатией // *Терапевтический архив.* – 1989. – № 2. – С. 95–97.
 26. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Т. 3. Частные технологии в клинической лаборатории. – М.: Лабпресс, 2000. – 384 с.
 27. Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
 28. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М., 2000. – 352 с.
 29. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // *Лабораторное дело.* – 1989. – № 10. – С. 15–18.
 30. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Позин Е.Я., Маркосян Р.А. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов *in vitro* // *БЭБМ.* – 1989. – № 10. – С. 437–439.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРЫ

Тимченко Татьяна Викторовна – аспирант кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия. E-mail: aktivan@mail.ru

Погорелый Василий Ефимович – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Макарова Лариса Михайловна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры патологии Пятигорского медико-фармацевти-

ческого института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Щербакова Лариса Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия.

Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Медвецкий Александр Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Платонова Анна Юрьевна – студентка 5 курса Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.