

УДК: 616-001 615.036

*А. Д. Никанорова*<sup>1,2</sup>, *И. П. Антропова*<sup>2,3</sup>

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНТИАГРЕГАНТА КЛОПИДОГРЕЛА НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ТРАВМЕ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup> ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** *Цель* — изучить влияние антиагреганта клопидогрела на тромбоцитарные показатели в условиях экспериментальной костной травмы. *Материалы и методы.* Эксперимент проведён на 40 белых нелинейных крысах, которые были разделены на две группы. Животным опытной группы ежедневно внутривенно вводился антиагрегант клопидогрел в течение 7 суток до операции и до момента выведения из эксперимента (через 1, 3 и 7 суток после травмирования). Контрольным животным операция проводилась без введения клопидогрела. Определяли такие тромбоцитарные показатели, как абсолютное число тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, коэффициент больших тромбоцитов и тромбокрит, а также проводили анализ агрегационной активности тромбоцитов. Влияние клопидогрела на тромбоциты изучали в условиях костной травмы нижней челюсти. *Результаты.* Внутривенное введение клопидогрела при травме кости и без него изменяет как функциональные свойства тромбоцитов, так и тромбоцитарные показатели общего анализа крови, происходит потребление разных тромбоцитов. *Выводы.* 1. Введение клопидогрела приводит к полному блокированию агрегационной функции тромбоцитов. 2. Хирургическое вмешательство, проводимое на фоне такой терапии, сопровождается более интенсивным потреблением тромбоцитов, чем аналогичная операция на животных, которым антиагрегант не применялся. 3. На фоне применения клопидогрела происходит равномерное потребление тромбоцитов разного объема, тогда как в отсутствие антиагреганта при хирургическом вмешательстве преимущественно рекрутируются менее крупные и более зрелые кровяные пластинки. 4. Травма кости ткани в раннем послеоперационном периоде стимулирует агрегационную активность даже при полном дооперационном блокировании тромбоцитов клопидогрелем.

**Ключевые слова:** тромбоциты, клопидогрель, агрегация тромбоцитов, травма кости, крысы, объем тромбоцитов

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Никанорова Анастасия Дмитриевна

anastasia.nikanorova@yandex.ru

Дата поступления 15.09.2022 г.

Образец цитирования:

Никанорова А.Д., Антропова И.П. Оценка влияния антиагреганта клопидогрела на морфофункциональные характеристики тромбоцитов при травме кости в эксперименте. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №4, с. 393–401, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-393-401

## Введение

Успешное восстановление костной ткани после травм и ортопедических операций является важной задачей клинической медицины. Существенную роль в репаративном процессе играют тромбоциты — не имеющие ядра полифункциональные форменные элементы крови [1]. Активированные тромбоциты формируют сгусток, который служит первичной репаративной матрицей, именно в гематоме запускаются процессы пролиферации и дифференциации остеогенных клеток-предшественников [2]. Тромбоциты инициируют и регулируют местную воспалительную реакцию, выделяют из своих  $\alpha$ -гранул широкий спектр факторов роста, цитокинов, молекул адгезии, что позволяет в процессе восстановления тканей эффективно воздействовать на клетки и происходящие в них процессы, такие как хемотаксис, пролиферация и дифференцировка [3].

Функциональные изменения тромбоцитов, вызываемые лекарственными средствами, часто встречаются в клинической практике [4], в том числе у пациентов с травмой, нуждающихся в хирургическом ортопедическом вмешательстве. Влияние на функции тромбоцитов человека могут оказывать различные лекарственные средства, но наиболее частой причиной развития тромбоцитарных дисфункций является употребление антиагрегантов, которые назначаются для профилактики тромбозов [4, 5]. В число наиболее широко применяемых антиагрегантов входит клопидогрел, препарат имеет большую доказательную базу [6, 7] и длительный опыт применения в клинической практике [8, 9].

Клопидогрел является антиагрегантом тиенопиридинового ряда, он селективно и необратимо блокирует P2Y<sub>12</sub>-рецепторы тромбоцитов, которые играют ключевую роль в процессах активации и агрегации [10, 11]. Они относятся к классу трансмембранных рецепторов, связанных с G-белками, и активируется посредством АДФ. Активация P2Y<sub>12</sub>-рецептора приводит к ингибированию аденилатциклазы и снижению уровня цАМФ в тромбоцитах. Это, в свою очередь, снижает фосфорилирование белка VASP и приводит к активации P $\beta$ /P $\alpha$ -рецепторов. Их активация повышает синтез тромбосана и пролонгирует агрегацию тромбоцитов. Таким образом, ингибирование P2Y<sub>12</sub>-рецепторов нарушает связывание фибриногена с рецепторами P $\beta$ /P $\alpha$  и оказывает антиагрегантный эффект [12]. Исследования эффективности и безопасности клопидогрела изучались в большом количестве работ [6, 7, 9], однако мало изучено его действие в условиях мощной стимуляции тромбоцитов при травмировании костной ткани.

**Цель исследования** — изучить влияние антиагреганта клопидогрела на тромбоцитарные показатели в условиях экспериментальной костной травмы.

## Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе анатомо-морфологической лаборатории Института естественных наук и математики Уральского федерального университета, на 40 белых нелинейных половозрелых самках крыс в возрасте 6 месяцев массой 250–340 г. Содержание животных и экспериментальные процедуры выполнялись в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, принятой на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г и «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» РД-АПК 3.10.07.02-09.

В соответствии с дизайном исследования животные случайным образом были разделены на 2 группы: контрольную — без введения клопидогрела (n=20) и опытную — с введением клопидогрела (n=20).

Введение клопидогрела животным опытной группы проводилось внутривенно, ежедневно в течение 7 суток до операции и после хирургического вмешательства до выведения из эксперимента. Раствор для инъекций готовили путем разведения 1 таблетки клопидогрела (75 мг) в 5-и мл физиологического раствора (NaCl 0,9%). Итоговая концентрация препарата — 15 мг/мл. Животным вводили препарат в дозировке 30 мг/кг веса. Инъекцию осуществляли в область апоневроза, отступив 1 см вниз от области пупочного сращения под углом 30–40° к брюшной стенке.

Нанесение костной травмы нижней челюсти проводилось под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной, при соблюдении правил антисептики и асептики. После выстригания шерсти ножницами и обработки кожи спиртом, скальпелем производили разрез кожи длиной около 0,5 см в области угла нижней челюсти с левой стороны. При помощи скальпеля делали разрез жевательной мышцы и обнажали поверхность кости нижней челюсти в области ее угла. Свер-

лом диаметром 2 мм делали сквозное круглое отверстие в кости угла нижней челюсти [13]. После прикрывания и ушивания костного дефекта жевательной мышцей ушивали кожную рану и снова обрабатывали кожу спиртом.

Выведение животных из эксперимента в опытной и контрольной группах проводилось: до операции (в опытной группе после 7 дней введения клопидогрела), через 1, 3, 7 суток после операции. Эвтаназия проводилась 0,5% раствором новокаина. Введение клопидогрела продолжалось до момента выведения крыс из эксперимента. Взятие крови происходило при выведении животных из эксперимента, под общим эфирным ингаляционным наркозом. Брали кровь из центрального кровотока (сердца). Доступ к сердцу осуществлялся через открытую грудную клетку.

Кровь отбирали в пробирки с ЭДТА для определения общего количества тромбоцитов (PLT,  $\times 10^9$ ), среднего объема тромбоцитов (MPV, fl), тромбокрита (PCT, %) коэффициента больших тромбоцитов (P-LCR, %). Определение проводили на автоматическом гематологическом анализаторе «MEDONIC M 20», фирмы «Boule Medical AB», Швеция. Для изучения агрегационной способности тромбоцитов кровь отбирали в пробирки с 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1. Для проведения агрегатометрии получали богатую тромбоцитами плазму (PRP) путем центрифугирования цельной крови в течение 7 минут при 1500 об/мин. Затем определяли параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по Борну и средний размер агрегатов на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Алат-2 «Биола», Россия. Использовали набор реагентов для определения АДФ — агрегации тромбоцитов фирмы «Технология — Стандарт», Барнаул, Россия. Конечная концентрации АДФ в пробах 20  $\mu$ M.

Статистическая обработка данных проводилась в программе «Statistica». Использовались непараметрические методы вариационной статистики. Для определения значимости различий между исследуемыми группами по изучаемым показателям использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллеса с последующим множественным анализом. Статистически значимым принимался уровень  $p < 0,05$ . Данные представлены как медиана [интерквартильный диапазон].

## Результаты и их обсуждение

### Тромбоцитарные показатели крови

Результаты определения тромбоцитарных показателей в крови животных контрольной и опытной групп представлены в Таблице 1. Отмечено, что перед хирургическим вмешательством уровень кровяных пластинок был существенно выше у крыс, получавших клопидогрель. Динамика количества тромбоцитов у крыс контрольной группы имела стандартный характер: в течение недели после операции у животных постепенно развивался умеренный реактивный тромбоцитоз. Падения уровня кровяных пластинок в раннем послеоперационном периоде в контрольной группе не отмечено. В опытной группе изменения количества кровяных пластинок имели иной характер. В 1 сутки после операции наблюдалось снижение количества тромбоцитов. Более высокий уровень потребления кровяных пластинок на фоне применения антикоагулянта клопидогрела связан, по-видимому, со снижением их способности формировать репарационный сгусток в травмированной области. Отмечено, что падение уровня тромбоцитов сохранялось до 3 суток, после чего имело место реактивное нарастание к 7 суткам.

Средний объем тромбоцитов до операции не имел существенных различий между группами. В 1 сутки после операции в контрольной группе наблюдали повышение среднего объема тромбоцитов, к 7 суткам данный показатель возвращался к исходному уровню. Можно предположить, что в раннем периоде после хирургического вмешательства у контрольных животных происходит более интенсивное потребление более мелких по объему тромбоцитов. У крыс опытной группы изменения MPV в целом повторяют динамику контрольной группы, хотя данная тенденция выражена в меньшей степени, что обусловило существенные различия между группами в 1 сутки после операции.

Результаты анализа коэффициента больших тромбоцитов также показали, что в контрольной группе существенно увеличивается количество крупных тромбоцитов в раннем периоде после операции, а спустя 7 суток восстанавливается до исходного уровня. В опытной группе данная динамика была значительно менее выражена, колебания не имели статистической значимости.

Крупные тромбоциты признаются более молодыми, тромбоциты меньшего объема — более зрелыми и активными [14]. Увеличение среднего объема и коэффициента больших тромбоцитов в 1-е сутки после операции можно объяснить более активным потреблением более зрелых тромбоцитов. В кон-

трольной группе эти изменения стали были значимыми, а клопидогрел их нивелировал.

Показатели тромбоцита контрольной и опытной групп в целом следуют за уровнем тромбоцитов как до операции, так и в динамике послеоперационного периода.

Таблица 1

Показатели тромбоцитов до и после травмы при воздействии клопидогрела и без воздействия клопидогрела

Table 1

Platelet counts before and after injury with and without clopidogrel exposure

Группа/ Group	Срок относительно операции/ Deadline for the operation				p 1
	0 суток/ 0 days	1 сутки/ 1 day	3 сутки/ 3 days	7 сутки/ 7 days	
	PLT, ( $\times 10^9/\text{л}$ )/ PLT, ( $\times 10^9/\text{l}$ )				
Контроль/ Control	582/ [548;606]	703/ [609;747]	784/ [746;796]	825/ [787;866]	0,0478
Опыт/ Experience	965/ [941;1012]	722/ [678;800]	693/ [659;749]	1007/ [924;1094]	0,0596
p 2	0,0216	0,5309	0,1779	0,0662	
	MPV, фл/ MPV, fl				
Контроль/ Control	5,20/ [4,90;5,40]	5,50/ [5,50;5,60]	5,40/ [5,30;5,40]	5,30/ [5,30;5,30]	0,0057
Опыт/ Experience	5,30/ [5,20;5,30]	5,40/ [5,30;5,50]	5,30/ [5,20;5,50]	5,35/ [5,25;5,40]	0,6713
p 2	0,5669	0,0449	0,7086	0,6022	
	P-LCR, %				
Контроль/ Control	1,80/ [1,60;2,10]	2,60/ [2,60;2,70]	2,30/ [2,20;2,50]	1,80/ [1,70;2,00]	0,0109
Опыт/ Experience	2,15/ [2,00;2,30]	2,30/ [2,00;2,40]	2,35/ [1,70;2,70]	2,15/ [2,00;2,25]	0,9224
p 2	0,1970	0,0157	0,9999	0,0851	
	PCT, %				
Контроль/ Control	0,32/ [0,30;0,39]	0,39/ [0,34;0,41]	0,42/ [0,39;0,43]	0,44/ [0,42;0,46]	0,0415
Опыт/ Experience	0,50/ [0,43;0,52]	0,39/ [0,37;0,44]	0,37/ [0,36;0,39]	0,55/ [0,50;0,58]	0,0149
p 2	0,0131	0,5993	0,1182	0,0639	

Примечание — результаты представлены как медиана [интерквартильный диапазон]. p1 — статистическая значимость различий между временными точками (критерий Краскела-Уоллиса); p2 — статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни).

Note — results are presented as median [interquartile range]. p1 — statistical significance of differences between time points (Kruskal-Wallis test); p2 — statistical significance of differences between groups (Mann-Whitney test).

### Агрегация тромбоцитов

Анализ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне приема клопидогрела является наиболее показательным при оценке антиагрегантной терапии, так как исследуемый препарат влияет на связывание именно с АДФ, который, в свою очередь, связывается с пуринаргическими рецепторами на тромбоците [15].

Таблица 2

АДФ — индуцированная агрегация тромбоцитов при травме нижней челюсти и без травмирования при воздействии клопидогрела и без воздействия клопидогрела

Table 2

ADP — induced platelet aggregation in mandibular injury and without injury with clopidogrel exposure and without clopidogrel exposure

Группа/ Group	Срок относительно операции/ Deadline for the operation				p 1
	0 суток/ 0 days	1 сутки/ 3 day	3 сутки/ 3 days	7 сутки/ 7 days	
	PLT, ( $\times 10^9/\text{л}$ )/ PLT, ( $\times 10^9/\text{l}$ )				
Контроль/ Control	582/ [548;606]	703/ [609;747]	784/ [746;796]	825/ [787;866]	0,0478
Опыт/ Experience	965/ [941;1012]	722/ [678;800]	693/ [659;749]	1007/ [924;1094]	0,0596
p 2	0,0216	0,5309	0,1779	0,0662	

Группа/ Group	Срок относительно операции/ Deadline for the operation				p 1
	0 суток/ 0 days	1 сутки/ 3 day	3 сутки/ 3 days	7 суток/ 7 days	
	MPV, фл/ MPV, fl				
Контроль/ Control	5,20/ [4,90;5,40]	5,50/ [5,50;5,60]	5,40/ [5,30;5,40]	5,30/ [5,30;5,30]	0,0057
Опыт/ Experience	5,30/ [5,20;5,30]	5,40/ [5,30;5,50]	5,30/ [5,20;5,50]	5,35/ [5,25;5,40]	0,6713
p 2	0,5669	0,0449	0,7086	0,6022	

Примечание — результаты представлены как медиана [интерквартильный диапазон]. p1 — статистическая значимость различий между группами (критерий Краскела-Уоллиса); p2 — статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)

Note — results are presented as median [interquartile range]. p1 — statistical significance of differences between time points (Kruskal-Wallis test); p2 — statistical significance of differences between groups (Mann-Whitney test).

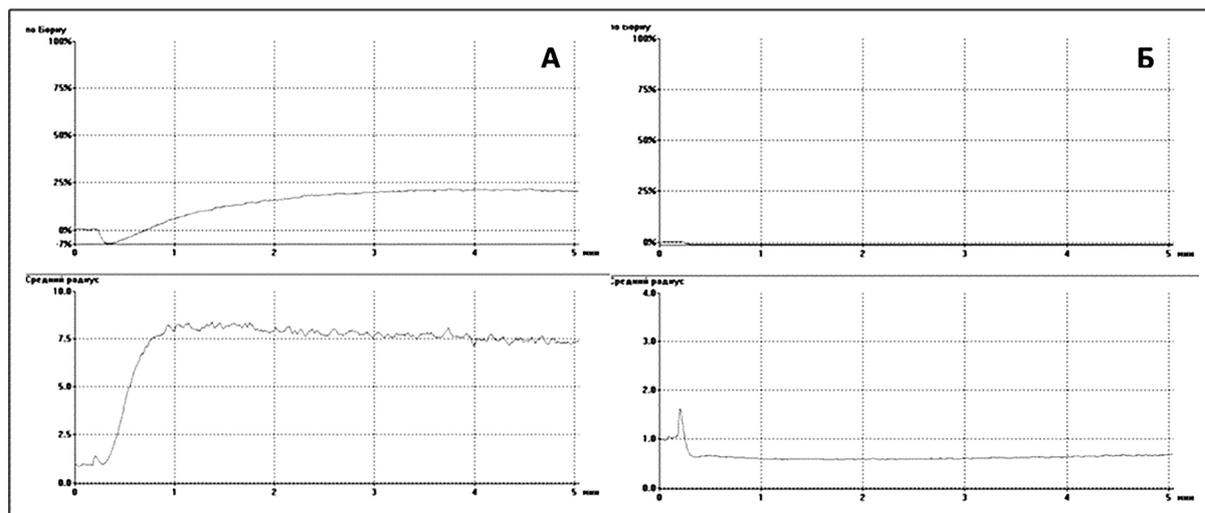


Рисунок 1 — Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов: А — интактной крысы, Б — после внутрибрюшинного введения клопидогрела в течение 1 недели. По горизонтальной оси — время, мин; по вертикальной оси — агрегация, % и условные единицы

Figure 1 — Indicators of ADP-induced platelet aggregation: A — intact rat, B — after intraperitoneal injection of clopidogrel for 1 week. On the horizontal axis — time, min; along the vertical axis — aggregation, % and arbitrary units

Параметры агрегационной активности тромбоцитов животных контрольной и опытной групп представлены в Таблице 2. До операции АДФ значимо индуцировал агрегацию тромбоцитов животных контрольной группы с формированием крупных агрегатов, тогда как в опытной группе наблюдалось практически полное блокирование агрегации (рисунок 1).

При исследовании максимальной агрегации и размера агрегатов в послеоперационном периоде у животных контрольной группы (Таблица 2) было обнаружено, что эти показатели обладают стабильностью, значимых изменений в течение наблюдаемого периода выявлено не было. В опытной группе на фоне введения клопидогрела сохранялось полное блокирование агрегационной активности в 3 и 7 сутки послеоперационного периода. В 1 сутки после хирургического вмешательства было отмечено повышение агрегации. В данном случае можно предположить ответ на мощную стимуляцию при травме костной ткани и возможность стимуляция агрегации по альтернативному пути.

## Выводы

1. Внутрибрюшинное введение клопидогрела в дозировке 30 мг/кг веса в течение 7 дней приводит к полному блокированию агрегационной функции тромбоцитов.

2. Хирургическое вмешательство, проводимое на фоне блокирования агрегации тромбоцитов клопидогрелем, сопровождается более интенсивным потреблением тромбоцитов, чем аналогичная операция на животных, которым антиагрегант не применялся.

3. На фоне применения клопидогрела происходит равномерное потребление тромбоцитов разного объема, тогда как в отсутствие антиагреганта при хирургическом вмешательстве преимущественно рекрутируются менее крупные и более зрелые кровяные пластинки.

4. Травма костной ткани в раннем послеоперационном периоде стимулирует агрегационную активность даже при полном дооперационном блокировании тромбоцитов клопидогрелем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Meijden PE.J., Heemskerk JW.M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *J. Nat Rev Cardiol.*, 2019, Vol. 16, no. 3, pp. 166-179. doi: 10.1038/s41569-018-0110-0
2. Rubenstein D.A., Yin W. Platelet-Activation Mechanisms and Vascular Remodeling. *J. Compr Physiol.*, 2018, Vol. 8, no. 3, pp. 1117-1156. doi: 10.1002/cphy.c170049
3. Mehta S., Watson J. T. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J. Orthop Trauma.*, 2008, Vol. 22, no. 6, pp. 432-438. doi: 10.1097/BOT.0b013e31817e793f
4. Родионова О.В., Сорокоумов В.А., Вавилова Т.В., Богатенкова Ю.Д., Мнускина М.М., Крупоткина И.Г., Исаева Л.А. Изменения импедансной агрегатометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Артериальная гипертензия. – 2017 – Т. 23, № 6. – С. 507-516. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516
5. Малинова Л.И., Фурман Н.В., Долотовская П.В., Пучиньян Н.Ф., Радаева И.Ю. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента st в условиях реальной клинической практики: динамика функциональной активности тромбоцитов. Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 82-88. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-82-88
6. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, Vol. 345, no. 7, pp. 494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746
7. Patti G., Micieli G., Cimminiello C., Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *J. Cardiovasc Ther.*, 2020 Mar 16;2020:8703627. doi: 10.1155/2020/8703627
8. Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кириченко А.А., Алешкович Е.В. Преимущества клопидогрела в клинической практике: современные данные // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 322–332. doi: 10.17116/kardio202013041322
9. Watanabe H., Domei T., Morimoto T., Natsuaki M., Shiomi H., Toyota T., Ohya M., Suwa S., Takagi K., Nanasato M., Hata Y., Yagi M., Suematsu N., Yokomatsu T., Takamisawa I., Doi M., Noda T., Okayama H., Seino Y., Tada T., Sakamoto H., Hibi K., Abe M., Kawai K., Nakao K., Ando K., Tanabe K., Ikari Y., Hanaoka K.I., Morino Y., Kozuma K., Kadota K., Furukawa Y., Nakagawa Y., Kimura T. STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.*, 2019, Vol. 321, no. 24, pp. 2414-2427. doi: 10.1001/jama.2019.8145
10. Gong T. et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *J. Nature Reviews Immunology.*, 2019, pp. 1-18. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7
11. Nurden A. T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *J. Thromb Haemost.*, 2011, Vol. 105, no. 1, pp. 13-33. doi: 10.1160/THS10-11-0720
12. Uğuz B., Ari S., Çamci S., Ari H. In vitro analysis of the effect of contrast agents on the antiaggregant effects of P2Y12 inhibitors. *J. Thromb Res.*, 2019, Vol.18, pp. 91-97. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.021
13. Майбородин. И. В., Шеплев Б. В., Дровосеков М. Н., Колесников И. С., Тодер М. С., Шевела А. А. Фибриновые технологии в ускорении регенерации поврежденной кости в эксперименте // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, №4. – С. 49–56. doi: 10.20538/1682-0363-2012-4-49-56
14. Мазуров А.В. Оборот тромбоцитов и атеротромбоз // Атеротромбоз. – 2017. – № 2. – С. 131-141. doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-131-141
15. Lillis T., Veis A., Sakellaridis N., Tsirlis A., Dailiana Z. Effect of clopidogrel in bone healing-experimental study in rabbits. *World J. Orthop.*, 2019, Vol. 10, no. 12, pp. 434-445. doi: 10.5312/wjo.v10.i12.434

#### Авторы

Никанорова Анастасия Дмитриевна

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Младший научный сотрудник

620026, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН  
Аспирант  
620049, Российская Федерация, г. Екатеринбург ул. Первомайская, 106  
anastasia.nikanorova@yandex.ru

Антропова Ирина Петровна  
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ  
Доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ УГМУ  
620028, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3  
aip.hemolab@mail.ru

*A. D. Nikanorova*<sup>1,2</sup>, *I. P. Antropova*<sup>2,3</sup>

## EVALUATION OF EFFECT OF THE ANTIAGGREGANT CLOPIDOGREL ON THE MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PLATELETS IN BONE TRAUMA IN THE EXPERIMENT

<sup>1</sup> Institute of Medical Cellular Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** *The aim* of the work — study the effect of clopidogrel on platelets under conditions of mandibular bone injury. *Materials and methods* of research. The experiment was carried out on 40 white non-linear rats, which were divided into two groups. The animals in the experimental group were injected with the anticoagulant clopidogrel intraperitoneally daily for 7 days prior to operation and until the moment of withdrawal from the experiment (1, 3 and 7 days after injury). Operations in control group animals were conducted without clopidogrel injection. Platelet parameters such as absolute platelet count, mean platelet volume, large platelet ratio and thrombocrit were determined and platelet aggregation activity was analysed. *The results* of the study. Intraperitoneal administration of clopidogrel with and without bone injury changes both the functional properties of platelets and platelet parameters of the general blood test, consumption of different platelets occurs. *Conclusions.* The following conclusions were made based on the results of the work: intraperitoneal administration of clopidogrel leads to complete blocking of platelet aggregation function; Surgery performed on the background of such therapy is accompanied by a more intensive consumption of platelets than without an antiplatelet agent; against the background of the use of clopidogrel, there is a uniform consumption of platelets of different volumes, while during surgical intervention in the absence of an antiplatelet agent, smaller and more mature platelets are predominantly recruited; bone tissue trauma stimulates aggregation activity during the early postoperative period even with complete preoperative blocking of platelets with clopidogrel.

**Keywords:** platelets, clopidogrel, platelet aggregation, bone injuries, rats, platelet volume

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Anastasia D. Nikanorova

anastasia.nikanorova@yandex.ru

Received 15.09.2022

For citation:

Nikanorova A.D., Antropova I.P. Evaluation of effect of the antiaggregant clopidogrel on the morphological and functional characteristics of platelets in bone trauma in the experiment. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 393–401. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-393-401 (In Russ)

## REFERENSE

1. Van der Meijden PE.J., Heemskerk JW.M. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *J. Nat Rev Cardiol.*, 2019, Vol. 16, no. 3, pp. 166-179. doi: 10.1038/s41569-018-0110-0
2. Rubenstein D.A., Yin W. Platelet-Activation Mechanisms and Vascular Remodeling. *J. Compr Physiol.*, 2018, Vol. 8, no. 3, pp. 1117-1156. doi: 10.1002/cphy.c170049
3. Mehta S., Watson J. T. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J. Orthop Trauma.*, 2008, Vol. 22, no. 6, pp. 432-438. doi: 10.1097/BOT.0b013e31817e793f
4. Rodionova O.V., Sorokoumov V.A., Vavilova T.V., Bogatenkova Yu.D., Mnuskina M.M., Krupotkina I.G., Isaeva L.A. CHANGES IN IMPEDANCE AGREGATOMETRY IN PATIENTS WITH A HISTORY OF STROKE RECEIVING ANTIPLATELET DRUGS. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2017;23(6):507-516. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516
5. Malinova L.I., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Puchinian N.F., Radaeva I.Yu. ANTIPLATELET TREATMENT IN ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME UNDER REAL CLINICAL CIRCUMSTANCES: THE DYNAMICS OF THROMBOCYTE FUNCTION. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(1):82-88. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-82-88
6. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, Vol. 345, no. 7, pp. 494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746
7. Patti G., Micieli G., Cimminiello C., Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *J. Cardiovasc Ther.*, 2020 Mar 16;2020:8703627. doi: 10.1155/2020/8703627
8. Kochetkov AI, Ostroumova OD, Kirichenko AA, Aleshkovich EV. Benefits of clopidogrel in clinical practice: current data. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2020;13(4):322-332. (In Russ.). doi: 10.17116/kardio202013041322
9. Watanabe H., Domei T., Morimoto T., Natsuaki M., Shiomi H., Toyota T., Ohya M., Suwa S., Takagi K., Nanasato M., Hata Y., Yagi M., Suematsu N., Yokomatsu T., Takamisawa I., Doi M., Noda T., Okayama H., Seino Y., Tada T., Sakamoto H., Hibi K., Abe M., Kawai K., Nakao K., Ando K., Tanabe K., Ikari Y., Hanaoka K.I., Morino Y., Kozuma K., Kadota K., Furukawa Y., Nakagawa Y., Kimura T. STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.*, 2019, Vol. 321, no. 24, pp. 2414-2427. doi: 10.1001/jama.2019.8145
10. Gong T. et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *J. Nature Reviews Immunology.*, 2019, pp. 1-18. doi: 10.1038/s41577-019-0215-7
11. Nurden A. T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *J. Thromb Haemost.*, 2011, Vol. 105, no. 1, pp. 13-33. doi: 10.1160/THS10-11-0720
12. Uğuz B., Ari S., Çameci S., Ari H. In vitro analysis of the effect of contrast agents on the antiaggregant effects of P2Y12 inhibitors. *J. Thromb Res.*, 2019, Vol.18, pp. 91-97. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.021
13. Maiborodin I.V., Sheplev B.V., Drovosekov M.N., Kolesnikov I.S., Toder M.S., Shevela A.A. The fibrin technologies in acceleration of damaged bone regeneration in experiment. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2012;11(4):49-56. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2012-4-49-56
14. MAZUROV A.V. PLATELET TURNOVER AND ATHEROTHROMBOSIS. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2017;(2):131-141. (In Russ.). doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-131-141
15. Lillis T., Veis A., Sakellaridis N., Tsirlis A., Dailiana Z. Effect of clopidogrel in bone healing-experimental study in rabbits. *World J. Orthop.*, 2019, Vol. 10, no. 12, pp. 434-445. doi: 10.5312/wjo.v10.i12.434

## Auhtors

Anastasia D. Nikanorova

Institute of Medical Cellular Technologies

Junior Research Fellow

22a , st. Karla Marksa st. Yekaterinburg Russian Federation 620026

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences Graduate student

106 st. Pervomayskaya st. Yekaterinburg Russian Federation 620049

anastasia.nikanorova@yandex.ru

Irina P. Antropova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Central Scientific Research Laboratory of USMU

3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation 620028

aip.hemolab@mail.ru