ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТИОФАНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

В. И. Смольякова[1], М. Б. Плотников[1], Г. А. Чернышева[1], И. С. Иванов[1], А. Е. Просенко[2], Н. В. Кандалинцева[2]

При поражении печени тетрахлорметаном у крыс развивается синдром повышенной вязкости крови. Курсовое внутрижелудочное введение тиофана после отравления тетрахлорметаном снижает вязкость крови, оказывая нормализирующее действие на клеточные факторы (деформируемость и агрегацию эритроцитов), что проявляется возрастанием доступности кислорода для тканей.

Ключевые слова: тиофан, реология, токсический CCl_4-гепатит

ВВЕДЕНИЕ

Поражение печени галогенированными углеводородами (галотан, бромбензол, CCl_4) приводит к возникновению оксидативного стресса, который развивается при участии активных форм кислорода, образующихся в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме с помощью семейства цитохромов Р-450 [5]. В связи с этим в последние годы проявляется возрастающий интерес к перспективным антиоксидантам, способным предотвращать последствия токсических поражений печени [4, 9, 13].

Тиофан — бис[3(3, 5-ди-трет-4-оксифенил)пропил]-сульфид — является полифункциональным синтетическим антиоксидантом, сочетающим достоинства фенольных и серосодержащих ингибиторов ПОЛ [2, 10, 11]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что тиофан обладает выраженным гепатопротекторным свойством [3, 12].

Целью настоящей работы явилось исследование реологического статуса при токсическом поражении печени у крыс, вызванном тетрахлорметаном (CCl_4), и оценка гемореологической активности тиофана.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 15 крысах-самцах Вистар массой 280 – 340 г, которых содержали на стандартной диете. Крысы были разделены на 3 группы: интактные ($n = 5$), контроль ($n = 5$) и опыт ($n = 5$). У 10 животных опытной и контрольной групп моделировали острый токсический гепатит подкожным введением 0,4 мл 50 % масляного раствора CCl_4 на 100 г массы крыс в течение 4-х суток [8]. Крысам контрольной и интактной групп вводили 1 мл 1 % крахмальной слизи ежедневно внутрижелудочно в течение 7 дней, начав через сутки после последней инъекции CCl_4. Крысам опытной группы внутрижелудочно вводили тиофан (100 мг/кг) в виде суспензии в 1 % крахмальной слизи по той же схеме. Через 1 ч после последнего введения проводили забор крови из общей сонной артерии под эфирным наркозом. В качестве стабилизатора использовали 3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении с кровью 1:9. В пробах крови оценивали вязкость цельной крови, гематокрит, содержание фибриногена в плазме, вязкость плазмы, способность эритроцитов к спонтанной агрегации, деформируемость эритроцитов. Вязкость цельной крови и плазмы регистрировали при скоростях сдвига 3 – 300 $с^{-1}$ и 300 $с^{-1}$ соответственно с применением ротационного вискозиметра АКР-2. Гематокрит определяли методом центрифугирования в стеклянных капиллярах на центрифуге МГЦ-8 и выражали в процентах. Содержание фибриногена в плазме измеряли с помощью набора Тех-Фибриноген-тест. Спонтанную агрегацию эритроцитов исследовали методом силлектометрии [1] в нашей модификации [6]. Критерием агрегационной активности эритроцитов служил полупериод агрегации эритроцитов — $T_{1/2}$. Исследование деформируемости эритроцитов проводили эктацитометрически, индекс деформируемости эритроцитов определяли на скоростях сдвига 90, 180, 360 и 890 $с^{-1}$ [14]. Доступность кислорода для тканей рассчитывали по соотношению гематокрит/вязкость крови на высоких скоростях сдвига (50 – 300 $с^{-1}$) [16].

Животных умерщвляли посредством передозировки эфира.

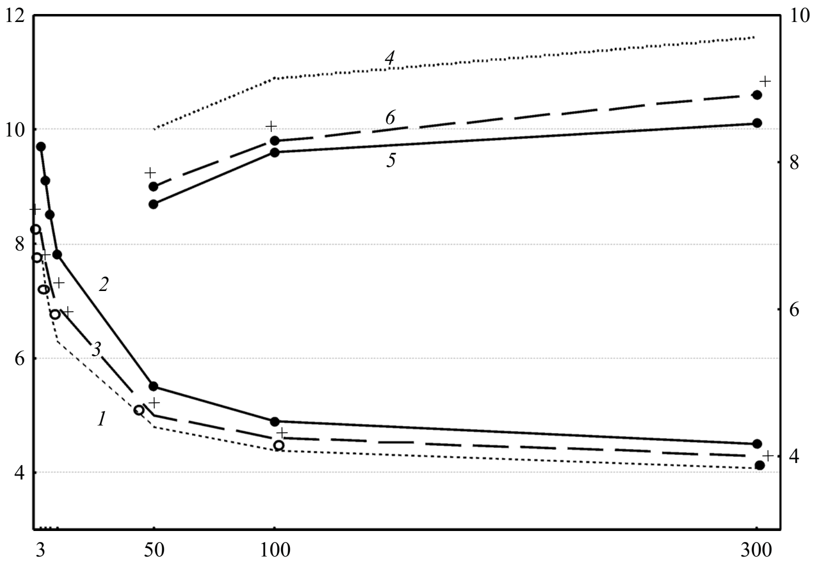
Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. В таблице представлены средние значения показателей и стандартные ошибки среднего значения. Достоверность различий ($p < 0{,}05$) между сериями определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Взаимосвязи исследуемых показателей оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях отравления тетрахлорметаном к 11-м суткам эксперимента не выявлено существенного из-

[1] Лаборатория фармакологии кровообращения (зав. — проф. М. Б. Плотников) НИИ фармакологии СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

[2] НИИ химии антиоксидантов ГОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, 630126, ул. Вилюйская, 28.



Влияние курсового (7 сут) внутрижелудочного введения тиофана (100 мг/кг/сут) на вязкость крови (кривые *1 – 3*) и доступность кислорода для тканей (кривые *4 – 6*) у крыс после отравления тетрахлорметаном. *1* и *4* — интактные животные; *2* и *5* — контроль; *3* и *6* — тиофан. По оси абсцисс — скорости сдвига, $с^{-1}$; по оси ординат: слева — вязкость крови, мПа · с; справа — доступность кислорода для тканей, отн. ед. Черные кружки на кривых — $p < 0{,}05$ по сравнению с показателями группы интактных животных; + — $p < 0{,}05$ по сравнению с контролем.

менения гематокрита по сравнению с интактными животными, а вязкость плазмы достоверно снижалась (на 6 %), что было обусловлено гипофибриногенемией ($r = 0{,}97$; $p = 0{,}045$). Несмотря на подобные сдвиги макрореологических показателей, наблюдалось повышение вязкости крови во всем диапазоне скоростей сдвига. Вязкость крови при низких скоростях сдвига (от 3 до 10 $с^{-1}$) возрастала на 24 – 26 %, а при скоростях сдвига 50 – 300 $с^{-1}$ — на 10 – 15 % по сравнению с группой интактных животных (рисунок). Формирование синдрома повышенной вязкости крови в условиях модели острого токсического гепатита было обусловлено изменениями микрореологических параметров, что подтвердилось высокими значениями корреляции соответствующих показателей. Так, повышение агрегационной активности эритроцитов выразилось в сокращении полупериода агрегации на 31 % по сравнению с интактными животными; значения коэффициента корреляции $T_{1/2}$ и вязкости крови при низких скоростях сдвига (3 – 10 $с^{-1}$) находятся в пределах от – 0,89 до – 0,92; $p < 0{,}05$. Индекс деформируемости эритроцитов в группе контрольных животных во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига был на 14 – 40 % ниже показателя группы интактных животных (таблица). Значения коэффициента корреляции индекса деформируемости эритроцитов и вязкости крови при высоких скоростях сдвига (100 – 300 $с^{-1}$) составили 0,87 – 0,91; $p < 0{,}05$. Результаты наших исследований, свидетельствующие о нарушении реологических свойств крови в условия модели острого токсического гепатита у крыс, согласуется с данными, полученными у больных с разными формами гепатита [15, 17, 18].

У крыс с острым токсическим гепатитом значения показателя, характеризующего доступность кислорода для тканей, были достоверно ниже по сравнению с интактными животными (на 12 – 13 %), рисунок.

Курсовое введение тиофана крысам с токсическим гепатитом улучшало реологические свойства крови. Происходило восстановление концентрации фибриногена в плазме и связанное с этим ($r = 0{,}93$; $p = 0{,}007$) повышение вязкости плазмы до значений, близких к таковым у интактных крыс (таблица). Несмотря на подобные изменения макрореологических показателей,

Влияние внутрижелудочного введения тиофана (100 мг/кг/сут) при остром токсическом гепатите у крыс на вязкость плазмы (ВП), содержание фибриногена в плазме крови (ФГ) и гематокрит (Ht), полупериод агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$) и индекс деформируемости эритроцитов на разных скоростях сдвига после отравления крыс тетрахлорметаном

Группа животных	ВП, мПа · с	ФГ, г/мл	Ht, %	$T_{1/2}$, с	Индекс деформируемости эритроцитов, отн. ед.			
					90 $с^{-1}$	180 $с^{-1}$	360 $с^{-1}$	890 $с^{-1}$
Интактные	1,34 ± 0,02	2,58 ± 0,07	47 ± 1	18,50 ± 0,83	0,155 ± 0,009	0,222 ± 0,013	0,272 ± 0,007	0,326 ± 0,010
Контроль	1,26 ± 0,02*	2,26 ± 0,08*	46 ± 1	12,75 ± 0,44*	0,093 ± 0,003*	0,159 ± 0,012*	0,219 ± 0,004*	0,279 ± 0,002*
Тиофан	1,38 ± 0,03+	2,56 ± 0,10	46 ± 1	15,33 ± 0,83*	0,124 ± 0,013+	0,202 ± 0,002+	0,261 ± 0,003+	0,309 ± 0,007+

Примечание. * — $p < 0{,}05$ по сравнению с показателями у ложнооперированных животных; + — $p < 0{,}05$ по сравнению с контролем.

вязкость крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига у животных опытной группы была на 4 – 15 % меньше значений контрольных животных ($p < 0,05$; рисунок). Ослабление выраженности синдрома повышенной вязкости крови у животных опытной группы обусловлено влиянием препарата на микрореологические показатели. Под действием тиофана улучшались агрегационные и деформационные свойства эритроцитов: полупериод агрегации эритроцитов возрастал на 19 %, а индекс деформируемости эритроцитов — на 11 – 33 % по сравнению с контролем (таблица).

Выявленная в нашем исследовании гемореологическая активность тиофана при курсовом применении в условиях острого токсического гепатита у крыс обусловлена преимущественно влиянием соединения на клеточные факторы (деформируемость и агрегацию эритроцитов), что, по-видимому, связано с выраженными антиоксидантными свойствами тиофана [2, 10, 11] и, как следствие, возможным его мембраностабилизирующим действием на эритроциты. Улучшение реологических свойств крови у животных, получавших тиофан, отразилось в увеличении значений показателя доступности кислорода для тканей на 8 – 9 % в сравнении с животными контрольной группы (рисунок), что может способствовать ослаблению гипоксии тканей.

ВЫВОДЫ

1. У крыс при поражении печени тетрахлорметаном развивается синдром повышенной вязкости крови на фоне гипофибриногенемии и снижения вязкости плазмы.

2. Курсовое внутрижелудочное введение тиофана после отравления тетрахлорметаном приводит к снижению выраженности синдрома повышенной вязкости крови за счет улучшения деформируемости и ослабления агрегации эритроцитов, что проявляется повышением доступности кислорода для тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. С. Габриэлян, С. Э. Акопов, *Клетки крови и кровообращение*, Айастан, Ереван (1985).
2. Н. В. Гуреева, Н. М. Сторожок, *Биоантиоксидант: Тез. докл. VII Международ. конф.*, 102 – 103 (2006).
3. М. И. Душкин, А. Е. Просенко, Н. В. Канадалинцева, В. В. Ляхович, *Науч. вестн. Тюмен. мед. академии*, **23**(1), 11 – 13 (2003).
4. Л. Т. Карачурина, Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудный и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(4), 56 – 59 (2003).
5. Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др., *Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксидант*, Слово, Москва (2006).
6. М. Б. Плотников, О. И. Алиев, Ф. В. Попель, *Клин. лаб. диагностика*, **3**, 457 – 458 (1995).
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
8. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, *Бюл. экспер. биол.*, **127**(4), 392 – 394 (1999).
9. Н. М. Сторожок, А. П. Крысин, Н. В. Гусева, *Вопр. мед. химии*, **47**(5), 517 – 525 (2001).
10. Е. И. Терах, А. Е. Просенко, В. В. Никулина, О. В. Зайцева, *Журн. прикладной химии*, **76**(2), 261 – 265 (2003).
11. И. Ф. Фридлянд, А. Е. Просенко, С. Ю. Клепикова и др., *Мед. иммунол*, **3**(2), 243 (2001).
12. И. В. Шилова, Т. В, Жаваронок, Н. И. Суслов, *Бюл. экспер. биол.*, **146**(7), 54 – 57 (2008).
13. M. Bessis, N. Mohandas, and S. Feo, *Blood Cells*, **6**, 315 – 327 (1980).
14. J. F. Stoltz, M. Donner, S. Muller, and A. Larcan, *J. Mal Vasc.*, **16**(3), 261 – 270 (1991).
15. K. Wang, D. S. Wang, X. P. Fan, and Y. Li, *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, **17**(3), 280 – 282 (2003).
16. Y. Yang, K. Wang, L. Y. Han, X. H. Li, and H. M. Wang, *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, **19**(1), 61 – 63 (2005).

Поступила 02.02.10

HEMORHEOLOGICAL EFFECTS OF THIOPHANE ON TETRACHLOROMETHANE INDUCED HEPATIC DAMAGE

V. I. Smolyakova[1], M. B. Plotnikov[1], G. A. Chernyshova[1], I. S. Ivanov[1], A. E. Prosenko[2], and N. V. Kandalintseva[2]

[1] Institute of Pharmacology, Siberian Branch,, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia;

[2] Institute of Chemistry of Antioxidants, Novosibirsk State Pedagogical University, ul. Vilyuiskaya 28, Novosibirsk, 630126, Russia

Carbon tetrachloride-induced hepatitis in rats is accompanied by blood hyperviscosity syndrome development. A course intragastric administration of thiophane under these conditions prevents the increase in whole blood viscosity by normalizing the microrheological indices (deformability and aggregation of erythrocytes), which is manifested by increasing oxygen availability for tissues.

Key words: Thiophane, rheology, CH_4 toxic hepatitis