

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ И ТРЕНТАЛА НА БАЛАНС КАТИОНОВ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ И НА ВЯЗКОСТЬ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС

А.П.Пустовалов, С.А.Сорокина

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

В работе показано, что назначение трентала при лучевом поражении крыс способствует улучшению реологических свойств эритроцитов и снижению дисбаланса катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} в эритроцитах, плазме крови, в тканях брюшной аорты и миокарда, вызванного лучевым поражением, однако общая концентрация названных катионов в них остается ниже, чем у интактных животных.

Ключевые слова: лучевое поражение, трентал, биомембраны.

Одним из повреждающих физических факторов внешней среды является действие на организм радиоактивного излучения. При этом возникает необходимость оценки, каким образом и в какой степени изменяются взаимоотношения сосудистая стенка-кровь, и в частности на уровне биомембран, в какой степени они влияют на механизмы действия лекарственных средств [1,4,6,7,10,13].

Важная роль биологических мембран в жизнедеятельности клетки позволяет понять, почему повреждение мембран приводит к тяжелым нарушениям функционирования клеток, которые могут в свою очередь сопровождаться развитием патологических состояний на уровне целостного организма [1,4,5,6,13].

Функционирование биомембран зависит от взаимосвязанных величин концентрации, соотношения и градиента концентраций ионов, мембранной разности потенциалов, проницаемости мембраны для ионов [3,4,8,12]. Поэтому исследование названных показателей является важным моментом при анализе действия лекарственными средствами в норме и в условиях действия на организм различных повреждающих факторов внешней среды.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 24 белых беспородных крысах массой 180-200 грамм по 6 животных в каждой серии. Общее однократное γ -облучение 12 крыс производили дозой 5 Грей при мощности дозы 1 Грей/мин. Одна из серий животных служила контролем лучевого поражения. Трентал (пентоксифиллин) как сосудорасширяющее, антиагрегатное, ангиопротективное, улучшающее микроциркуляцию средство [11] вводили внутрибрюшинно интактным крысам или на фоне лучевого поражения в течение последних 7 дней 2 раза в день в суточной дозе 20 мг/кг. Кровь, ткани миокарда и брюшной аорты крыс забирались под эфирным наркозом через 1 час по окончании введения лекарственного препарата.

Способы определения содержания катионов натрия, калия, кальция и магния в плазме крови, эритроцитах, тканях стенки брюшной аорты и миокарда, активности Na,K-ATF азы мембран эритроцитов, вязкости крови, чресстеночной разности по-

тенциалов (ЧРП) брюшной аорты ранее подробно нами описаны [9]. Полученные данные статистически обрабатывались с применением программ для анализа медико-биологических данных "Statgrafics".

Результаты и их обсуждение

Экспериментальные данные влияния лучевого поражения и трентала на исследованные показатели представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1

Электролитный состав плазмы крови и эритроцитов (в ммоль/л), тканей стенки брюшной аорты и сердца (в ммоль/кг) интактных крыс (1), при лучевом поражении (2), при назначении трентала в суточной дозе 20 мг/кг интактным крысам (3) или животным при лучевом поражении (4) (M+m)

Ионы	Плазма	Аорта	Сердце	Эритроциты
Na 1	135±2	99,8±5,4	102±4	26,1±0,1
2	67,3±4,9***	44,4±3,0***	81,1±1,4***	19,9±0,7***
3	120±6*	96,8±4,6	201±6*	18,4±1,0***
4	81,6±5,8***	7,7±2,2***	142±9** ^{ooo}	17,6±1,0* ** ^o
K 1	4,52±0,12	17,3±1,4	31,8±2,5	122±3
2	2,10±0,09***	22,7±1,2*	18,7±0,3***	67,1±3,0***
3	3,23±0,20***	22,1±1,5*	48,1±1,7***	123±10
4	2,33±0,08***	21,1±0,8*	35,5±1,4 ^{ooo}	102±4** ^{oo}
Ca 1	2,61±0,08	2,24±0,16	2,30±0,26	0,54±0,02
2	2,79±0,19	2,65±0,09*	2,43±0,17	0,71±0,07*
3	3,32±0,08***	1,67±0,14*	3,51±0,08***	0,39±0,01**
4	1,07±0,04*** ^{ooo}	1,49±0,06*** ^{ooo}	1,73±0,10 ^{oo}	0,23±0,01* ^o
Mg 1	0,75±0,03	1,50±0,13	0,74±0,08	3,34±0,08
2	0,40±0,05***	0,81±0,10**	0,41±0,10*	2,07±0,16**
3	0,23±0,05***	0,52±0,03***	0,38±0,05**	0,95±0,16**
4	0,33±0,07***	0,72±0,03***	0,53±0,41*	1,43±0,32**
Na/K 1	29,9	5,77	3,21	K/Na 4,67
2	32,0	1,95***	4,33*	3,37**
3	37,2*	4,38*	4,17*	6,68**
4	35,0	2,26*** ^o	4,00* ^o	5,79** ^{oo}
Ca/Mg 1	3,48	1,49	3,11	Mg/Ca 6,19
2	6,97***	3,27***	5,92***	2,91***
3	14,4***	3,21***	9,23**	2,43***
4	3,24	2,06**	3,26 ^{ooo}	6,21 ^{ooo}
Na плазма / Na эритроц.	1	5,17	K эритроц./ K плазма 1	27,0
	2	3,38**	2	32,0*
	3	6,52*	3	38,1*
	4	4,63* ^{ooo}	4	43,8*** ^{oo}

Продолжение таблицы 1					
Са плазма / Са эритр.	1	4,83	Mg эритр./ Mg плазма	1	1,78
	2	3,92*		2	5,17***
	3	8,51*		3	4,13***
	4	4,65 ^о		4	4,33*** ^о
Na плазма / Na аорта	1	1,35	K аорта / K плазма	1	3,87
	2	1,51		2	1,08***
	3	1,23		3	6,84***
	4	1,71* ^о		4	0,90*** ^о
Са плазма / Са аорта	1	1,16	Mg аорта./Mg плазма	1	1,97
	2	0,71*		2	2,18
	3	1,98*		3	2,26
	4	0,71**		4	2,18

Примечания: в табл. 1, 2 и 3: *, **, *** или ^{0, 00, 000} - статистически значимые различия экспериментальных данных в сравнении со значениями, полученными у интактных животных или с серией крыс при лучевом поражении соответственно при $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$.

На 15-й день после облучения в плазме крови снижался уровень натрия, калия и магния с увеличением соотношения Ca/Mg, что отмечалось нами ранее и при облучении крыс дозой 4 Грей на 7-й и 15-й дни лучевого поражения [3]. Аналогичный дисбаланс катионов наблюдался при этом и в эритроцитах с повышением уровня кальция и снижением соотношения K/Na в них, несмотря на повышение активности Na,K-АТФазы (табл. 1,3).

Таблица 2

Коэффициент вязкости (в мПа·с) крови, плазмы крови, суспензии эритроцитов и их мембран) интактных крыс (1), при лучевом поражении (2), при назначении трентала в суточной дозе 20 мг/кг интактным крысам (3) или животным при лучевом поражении (4) (M+m)

	Кровь	Плазма	Эритроциты	Мембраны
1	4,53±0,08	1,57±0,03	3,61±0,05	0,96±0,01
2	3,45±0,14***	1,47±0,02*	4,69±0,12***	1,11±0,02***
3	4,04±0,05***	1,22±0,01***	3,10±0,04***	0,97±0,01
4	3,23±0,15***	1,57±0,02 ⁰	4,21±0,06***	1,06±0,01**

Повышение активного транспорта ионов натрия и калия через мембраны эритроцитов не приводило к повышению уровня калия в эритроцитах. В связи с этим можно полагать, что диффузионный поток ионов калия через мембрану эритроцита увеличивался более значительно, чем их активный транспорт, что отмечалось также и на 15-й день лучевого поражения при дозе 4 Грей [3], и при острой гипоксии [9].

В тканях брюшной аорты и сердца снижался уровень натрия и магния с увеличением соотношения Ca/Mg, однако при этом в сосудистой стенке повышался уро-

вень калия со снижением соотношения Na/K, а в миокарде указанные величины изменялись противоположно.

Сердце считается высокорезистентным органом по отношению к радиации. Тем не менее, после острой, подострой и хронической лучевой болезни сердце долго остается функционально неполноценным [14], что подтверждается выявленным нами существенным дисбалансом катионов в миокарде.

Таблица 3

Величина гематокрита (в %), активность Na,K-АТФазы (в нмоль ортофосфата на 1 мг белка в час), чрезстеночная разность потенциалов (ЧРП) (в мВ) брюшной аорты intactных крыс (1), при лучевом поражении (2), при назначении трентала в суточной дозе 20 мг/кг intactным крысам (3) или животным при лучевом поражении (4) (M+m)

	Гематокрит	Активность Na,K- АТФазы	ЧРП
1	44±0,2	508±28	-3,0±0,2
2	33±1***	662±57*	-2,4±0,1*
3	45±1	763±22***	-3,9±0,1**
4	33±1***	564±16	-2,7±0,1°

В нашем эксперименте изменения уровня Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} в системе эритроцит-плазма-сосудистая стенка и в миокарде были однонаправлены при повышении соотношений Na/K и Ca/Mg (за исключением увеличения уровня калия и соответственно снижения коэффициента Na/K в стенке брюшной аорты). При этом общая концентрация катионов в них снижалась, что наблюдалось и при дозе облучения 4 Грей [3]. В системе эритроцит-плазма-стенка брюшной аорты снижался градиент кальция при увеличении градиента магния со снижением ЧРП брюшной аорты.

Одним из вероятных путей усиления первичного биологического действия ионизирующей радиации является нарушение электрических характеристик клеточных мембран таких, например, как зарегистрированные нами фазовые изменения заряда эритроцитов на 7-й и 15-й дни лучевого поражения дозой 4 Грей [3]. Важную роль в репарации мембран после облучения играет изменение состава липидов, структурных переходов в мембране, которые могут приводить к изменению активности мембраносвязанных ферментов. Эти процессы могут явиться также основой защитного действия антиоксидантов при лучевом поражении [2,6,4,7].

Коэффициент вязкости крови при нашем исследовании снижался, несмотря на ухудшение реологических свойств эритроцитов и их мембран. Уменьшение коэффициента вязкости крови в значительной степени обусловлено соответствующим снижением гематокрита и в некоторой степени уменьшением коэффициента вязкости плазмы крови (табл.2).

Направленность и выраженность изменений уровня исследованных электролитов в системе эритроцит-плазма-стенка брюшной аорты, реологические свойства крови, гематокрит, активность АТФазы, ЧРП при назначении трентала intactным животным ранее нами обсуждены [8] и в значительной степени были аналогичными таковым при введении ксантинола никотината intactным животным [9,10,12].

Ряд авторов [6] считают, что при действии ионизирующей радиации одной из причин нарушения проницаемости клеток является изменение баланса между эндогенными радиопротекторами и радиосенсибилизаторами при активации фосфолипидного гидролиза. Первопричиной нарушения ионного гомеостаза может быть изменение активного транспорта ионов, в частности из-за возможной модификации белок-липидного взаимодействия в мембране при лучевом поражении.

Наиболее вероятной причиной развития первичных лучевых процессов является реакция окисления липидов клеточных мембран. Усиливаются процессы окисления биосубстратов и образуются высокоактивные продукты липидов и хинонов, причем уровень перекисного окисления липидов зависит от стадии лучевого поражения [2].

Различная степень влияния названных выше факторов лучевого поражения в различные стадии после облучения обусловили, вероятно, полученные в нашем эксперименте изменения активности АТФазы теней эритроцитов, снижение общего уровня исследованных катионов, уменьшение вязкости крови и гематокрита.

Анализ многочисленных данных по изучению патогенеза геморрагического синдрома при лучевой болезни позволяет отнести к числу ведущих причин возникновения лучевых геморрагий уменьшение количества и нарушение функциональных свойств тромбоцитов и эритроцитов, снижение резистентности стенки кровеносных сосудов, нарушение микроциркуляции, дисбаланса катионов в системе эритроцит-плазма-сосудистая стенка [1,6].

В этой связи рассмотрим возможность корригирования с помощью трентала изменений исследованных нами показателей, вызванных лучевым поражением крыс.

Назначение трентала при лучевом поражении крыс способствовало корригированию соотношения Ca/Mg в системе эритроцит-плазма-стенка брюшной аорты и в миокарде (табл.1). В плазме и сосудистой стенке это наблюдалось за счет большего снижения содержания в них ионов кальция, чем Mg^{2+} . В миокарде при этом трентал способствовал корригированию отклонений концентраций натрия, калия, кальция и соотношений Na/K и Ca/Mg , вызванных лучевым поражением.

В эритроцитах при введении трентала наблюдалось снижение изменений содержания калия, кальция и соотношения K/Na , вызванных лучевым поражением без существенного влияния на уровень натрия и магния (табл.1). Так как соотношение K/Na в эритроцитах и градиент калия в системе эритроцит-плазма повышались при снижении активности Na,K-ATFазы (по сравнению с их значениями при лучевом поражении), то уменьшался значительно пассивный, чем активный транспорт ионов натрия и в большей степени катионов калия через мембраны эритроцитов. Однако общее содержание катионов, сниженное лучевым поражением, при назначении трентала существенно не повышалось.

При введении трентала крысам не повышался гематокрит и сниженный лучевым поражением коэффициент вязкости крови, но несколько улучшались реологические свойства эритроцитов и их мембран; повышалась ЧРП брюшной аорты по сравнению с ее значением при лучевом поражении (табл.1-2), что свидетельствует об улучшении функционального состояния кровеносного сосуда. Лучевое поражение снижало степень влияния трентала на гематокрит и ЧРП.

Таким образом, экспериментальные данные показали, что при назначении трентала крысам возможно корригирование ряда нарушений исследованных нами показателей в системе эритроцит-плазма-сосудистая стенка, вызванных лучевым поражением животных, причем в большей степени, чем с помощью ксантинола никотината [10].

Выводы

1. На 15-й день после γ -облучения крыс дозой 5 Грей при мощности дозы 1 Гй/мин снижалось содержание катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} в эритроцитах, плазме крови, тканях брюшной аорты и миокарда с увеличением вязкости суспензии эритроцитов и их мембран при уменьшении гематокрита и ЧРП кровеносного сосуда.
2. Назначение трентала способствовало корригированию изменений уровня Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} и соотношений Na/K и Ca/Mg в миокарде, а также соотношения Ca/Mg в системе эритроцит-плазма-стенка брюшной аорты, вызванных лучевым поражением крыс.
3. В эритроцитах при введении трентала наблюдалось нивелирование отклонений уровня натрия, калия, соотношения K/Na без увеличения активности Na,K-ATФазы их мембран, вызванных лучевым поражением крыс, при повышении ЧРП брюшной аорты и снижении коэффициента вязкости суспензии эритроцитов и их мембран.
4. Суммарная концентрация Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} в эритроцитах, плазме крови, тканях брюшной аорты и миокарда, гематокрит при назначении трентала на фоне лучевого поражения оставались сниженными, по сравнению с их значениями у интактных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин В.К. Влияние винноцитина на мозговое кровообращение у крыс после радиационного воздействия / В.К. Верещагин // Эксперим. и клинич. фармакология.- 2003.- Т.66, №5.- С.14-16.
2. Владимиров В.Г. Продукты перекисного окисления липидов в лимфе и крови при облучении / В.Г. Владимиров, А.Ф.Мясоедов // Радиобиология. Радиоэкология.- 1994.- Т.34, вып.1.- С.24-25.
3. Влияние лекарственных средств и физических факторов на кровь и сосудистую стенку / А.П.Пустовалов, И.Ф.Воронков, В.К.Петров, С.А.Гусева; Рязан. мед. ин-т.- Рязань, 1992.- 122 с.- Деп. в ВИНТИ 20.01.92, №196-В92.
4. Воронин Р.М. Изменение активности перекисного окисления липидов в крови крыс под влиянием γ -облучения и ее коррекция биологически активными продуктами пчеловодства / Р.М. Воронин // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П.Павлова.- 2002.- №3-4.- С.76-79.
5. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология.- 1998.- Т.38, №9.- С.68-80.
6. Лукша Л.С. Усиление вазодилататорных реакций артериальных сосудов на стимуляцию β -адренергических рецепторов в пострadiационный период / Л.С. Лукша, Л.М. Лобанок // Радиобиология. Радиоэкология.- 1995.- Т.35, вып.2.- С.264-268.
7. Наумова Л.И. Изменения перекисного окисления липидов кардиомиоцитов в норме и при воздействии антропогенных факторов / Л.И.Наумова // Вестн. новых мед. технологий.- 2001.- №1.- С.71-72.
8. Пустовалов А.П. Влияние трентала на баланс катионов в сердечно-сосудистой системе и вязкость крови крыс с питуитриновой гипертензией / А.П. Пустовалов, В.П. Куликова, С.А. Сорокина // Рос. медико-биол. вестн. им.акад. И.П.Павлова.- 2002.- №1-2.- С.148-152.

9. Пустовалов А.П. Влияние фенигидина, кардила, ксантинола никотината, трен-тала на баланс электролитов сердечно-сосудистой системы в эксперименте / А.П. Пустовалов, В.Г. Макарова.- Рязань, РязГМУ, 1996 .- 252 с.- Деп. в ВИНТИ 5.3.96 г.- №697-В96.

10. Пустовалов А.П. Влияние лучевого поражения и ксантинола никотината на баланс катионов в сердечно-сосудистой системе и на вязкость крови белых крыс / А.П. Пустовалов // Вестн. новых мед. технологий.- 2005.- №1.- С.16-18.

11 Регистр лекарственных средств России / Ю.Ю.Крылов (гл. ред.); ред. кол.: Г.Л. Вышинский (зам. гл. ред.), В.Л. Багирова [и др.].- М.: РЛС-2000, 1999.- 1072 с.

12. Радиация и гемостаз / В.П. Балуда [и др.]; под ред. В.П.Балуды.- М.: Энергоатомиздат, 1986.-160 с.

13. Fromter E. Membrane transport phenomena: Pumps and coupled transport involved in active and passive transport / E. Fromter // Biol. Membr.: Proc. Annu. Gen. Meet. Austral. Acad. Sci. (Canberra, 1992).- Canberra, 1993.- P.1-26.

14. Om A. Radiation-induced Coronary Artery Disease / A. Om, S. Ellaham, G.W. Vetrovec // Amer. Heart. J.- 1992.- Vol.124, №6.- P.1598-1602.

INFLUENCE OF γ -RADIATION AND OF TRENTAL ON A CATION BALANCE OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM AND VISCOSITY OF BLOOD OF WHITE RATS

A.P.Pustovalov, S.A.Sorokina

Trental decreased disbalance of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} of cardiovascular system and erythrocytes viscosity of white rats after γ -radiation.