

УДК 615.31'32.015.3:616.36-002-092.9

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИМАЛИНА И СУСПЕНЗИИ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

Е.Ф. Кульбеков, Ю.Е. Кульбекова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

E-mail: zloyfayzul@mail.ru

Проблемы печеночной недостаточности делают актуальным поиск новых методов ее лечения. Перспективным направлением работ является попытка использования стволовых клеток для восстановления структур органов и тканей. Однако проблема возможной бласттрансформации тормозит работы в этом направлении. Попытка использования тималина как модулятора противоопухолевой иммунной системы может оказаться успешной и позволит расширить возможности использования стволовых клеток в гепатологии.

На моделях токсического поражения печени крыс тетрахлорметаном (ТХМ) и парацетамолом исследована гепатопротекторная активность тималина, суспензии красного костного мозга (ККМ) крыс и комплекса тималин + суспензия ККМ. Гепатопротекторное действие оценивали по объему отделяемой желчи. Опыты показали отсутствие снижения объема отделяемой желчи у крыс контрольной группы, получавших парацетамол, по сравнению с интактными животными, что подтверждает отсутствие достоверного гепатотоксического действия парацетамола по используемой методике.

Достоверное снижение объема отделяемой желчи у крыс контрольной группы, получавших тетрахлорметан, по сравнению с интактными животными подтверждает успешность методики формирования модели гепатита у животных, получавших тетрахлорметан. У животных, получавших тетрахлорметан и комбинацию тималин + суспензия ККМ, объем отделяемой желчи был достоверно выше, чем в контрольной группе. Тенденция гепатопротекторного действия комбинации тималин + суспензия ККМ, показанная ранее на мышах, подтверждается на крысах.

Ключевые слова: экспериментальный токсический гепатит, гепатопротекторная активность, тималин, суспензия красного костного мозга.

HEPATOPROTECTIVE ACTION OF THYMALINUM AND SUSPENSION OF RED BONE MARROW IN TREATING EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS OF RATS

E.F. Kulbekov, Y.E. Kulbekova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk

E-mail: zloyfayzul@mail.ru

Hepatic decompensation problems make it timely to search for the methods of its treatment. Stem cells usage in attempt to restore structures of organs and tissues is a promising direction of researches. However the problem of possible blast-cell transformation slows down studies in this direction. Attempt of thymalinum use as an antitumoral immune system's modulator may be successful and may widen the possibilities of stem cells use in hepatology.

On the basis of toxicological affection of rats' liver by tetrachloromethane and paracetamol we have studied hepatoprotective activity of thymalinum and suspension of rats' red bone marrow (RBM) and a thymalinum + suspension of RBM complex. Hepatoprotective action was estimated by the volume of discharged bile of control group rats which received paracetamol comparing with intact animals. This confirms the absence of reliable hepatotoxic action of paracetamol following the methodology applied.

Significant reduction of discharged bile volume of control group rats which received tetrachloromethane comparing with intact animals confirms the successfulness of the formation method of hepatitis model in animals which received tetrachloromethane. The animals which were given tetrachloromethane and thymalinum + suspension of RBM combination had bigger volume of bile discharged than control group animals. Hepatoprotective action tendency of thymalinum + suspension of RBM combination shown before on mice is also true for rats.

Keywords: experimental toxic hepatitis, hepatoprotective activity, thymalinum, suspension of red bone marrow.

Проблемы печени и желчных путей (печеночная недостаточность, гепатиты, холестаза, цирроз и др.) делают актуальным поиск новых методов лечения заболеваний гепатобилиарной системы. Перспективным направлением работ в этом направлении является попытка использования стволовых клеток для восстановления структур органов и тканей. Однако, проблема возможной бласттрансформации при использовании и малодифференцированных клеток тормозит работу в этом направлении. Попытка использования тималина как модулятора противоопухолевой активности иммунной системы может оказаться успешной и расширить возможности использования стволовых клеток в гепатологии.

В нескольких сериях исследований [1, 2, 3] мы наблюдали гепатопротекторное действие суспензии ККМ и тималина на мышей. При этом выявлено потенцирование гепатозащитных эффектов при введении комплекса тималин + суспензия ККМ. Была выдвинута гипотеза о модулирующем влиянии тималина, как на иммунную систему, так и на стволовые клетки красного костного мозга, которое помогало им активизировать свою гепатопротекторную роль.

Целью настоящего исследования было подтверждение ранее полученных результатов у мышей на другом виде грызунов – крысах. Таким образом, основной гипотезой исследования является предположение о том, что комбинация тималин + суспензия ККМ крыс оказывает гепатопротекторное действие.

Опыты проводили на белых крысах массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде.

Для моделирования токсического поражения печени выбрали 2 методики, в которых в качестве токсических агентов выступали парацетамол и тетрахлорметан.

Парацетамол вводили в желудок через зонд в дозе 1250 мг/кг 1 раз в сутки в виде суспензии в 2% растворе крахмального геля в течение 2 суток.

Тетрахлорметан 50% масляный раствор вводили в желудок через зонд в дозе 2,7 мл/кг.

В качестве интегрирующего показателя состояния печени выбрали объем желчи (мл на кг массы в час), собираемой по модифицированной методике Литвинчук-Новосилец [4].

Животных разделили на 5 групп по 10 животных:

- 1 – Интактная группа
- 2 – Контрольная группа «П» - крысы, получавшие парацетамол
- 3 – Контрольная группа «Т» - крысы, получавшие тетрахлорметан

4 – Опытная группа «П» – крысы, отравленные парацетамолом, и получавшие комплекс «тималин + суспензия ККМ»

5 – Опытная группа «Т» – крысы, отравленные тетрахлорметаном, и получавшие комплекс «тималин + суспензия ККМ»

Физиологический раствор (физ. р-р) вводили в количестве 0,05 мл внутримышечно. Тималин вводили в дозе 0,05 мг на крысу внутримышечно.

Суспензию красного костного мозга получали от крыс-доноров путем промывания полостей большеберцовых и бедренных костей 1 мл 5 % раствора натрия цитрата. Приготовленную суспензию ККМ вводили внутрибрюшинно в дозе 0,5 мл на одно животное-реципиент.

Статистическую достоверность результатов вычисляли по t-критерию Стьюдента.

Таблица 1 – Схема введения гепатотоксинов и препаратов

День опыта	Группы животных				
	Интактные	Контроль «П»	Контроль «Т»	Опыт «П»	Опыт «Т»
1	Физ. р-р	Парацетамол	CCl ₄	Парацетамол+ тималин+ ККМ	CCl ₄ + тималин + ККМ
2	Физ. р-р	Парацетамол	CCl ₄	Парацетамол+ тималин	CCl ₄ + тималин
3	Физ. р-р	Физ. р-р	CCl ₄	Тималин	CCl ₄ + тималин
4	Физ. р-р	Физ. р-р	CCl ₄	Тималин	CCl ₄ + тималин

Результаты исследования представлены на рисунке 1 и в таблице 2.

**Объём желчи
мл кг / час**

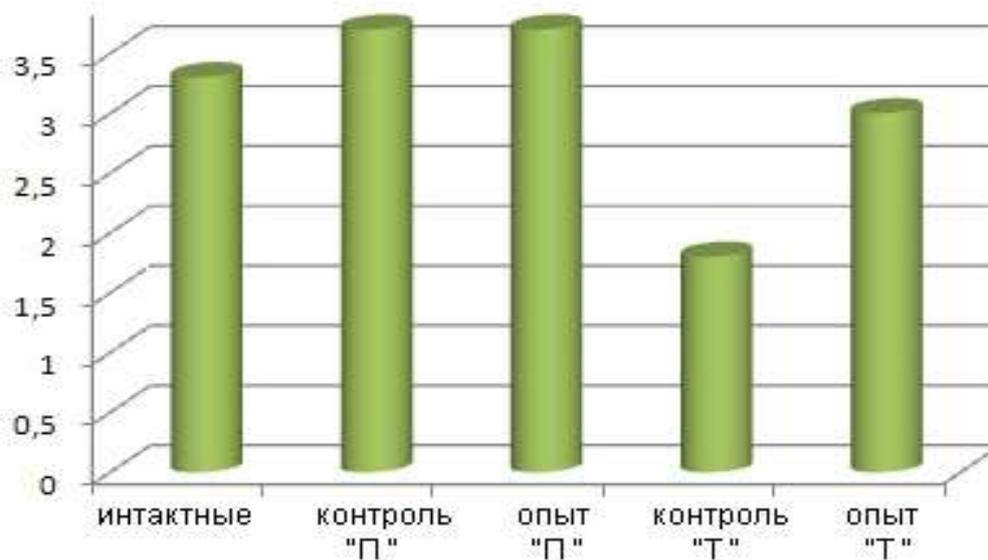


Рисунок 1 – Желчеотделение экспериментальных групп крыс

Таблица 2 – Объем желчи экспериментальных групп крыс и результаты их статистической обработки

Группы животных	Мл/кг за 3 часа	Мл/кг за 1 час	m*	t**	достоверность по контрольным группам
Интактные	10	3,3	0,25	0,95 / 3,9	нет/да
Парацетамол контроль	11	3,7	0,35	–	–
Парацетамол опыт	11	3,7	0,28	1,1	нет
ТХМ контроль	5,5	1,8	0,30	–	–
ТХМ опыт	9,1	3	0,35	2,6	да

Примечание: m* - ошибка среднеквадратичного отклонения
t** - критерий Стьюдента по контрольным группам

Представленные данные свидетельствуют о том, что парацетамоловая модель токсического поражения печени оказалась недостаточно адекватной и не дала значительного изменения желчеотделения.

Тетрахлорметановое поражение печени вызвало достоверное уменьшение желчеотделения по сравнению с интактными крысами. В опытной группе животных, получавших комплекс тималин + суспензия ККМ, отметили менее значительное снижение желчеотделения.

Выводы

Гепатопротекторное действие комплекса тималин + суспензия ККМ на крыс с экспериментальным гепатитом в остром опыте подтверждено.

Полученные результаты позволяют предположить общность механизмов гепатопротекторного действия комплекса тималин + суспензия ККМ у разных видов грызунов и открывают перспективу более широкого использования стволовых клеток.

Возможно, что комбинация тималина со стволовыми клетками красного костного мозга будет снижать риск их бласттрансформации.

Библиографический список

1. Кульбеков, Е.Ф. Гепатопротекторное действие тималина и суспензии красного костного мозга при экспериментальном токсическом гепатите у мышей / Е.Ф. Кульбеков, Ю.Е. Кульбекова, Р.С. Данилов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – Режим доступа: www.science-education.ru/103-6388.
2. Гончарова, Ю. Е. Гепатопротекторное действие тималина и суспензии красного костного мозга при экспериментальном токсическом гепатите / Ю.Е. Гончарова, Р.С. Данилов, Е.Ф. Кульбеков // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 398-399.
3. Кульбеков, Е.Ф. Метод оценки гепатопротекторной активности тималина и суспензии красного костного мозга при остром токсическом поражении печени / Е.Ф. Кульбеков, Ю.Е. Кульбекова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2009. – Вып. 64. – С. 461-463.
4. Литвинчук, М.Д. Точный и быстрый метод оценки активности желчегонных средств на крысах / М.Д. Литвинчук, З.И. Новосилец // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1980. – № 67 – С. 750-752.

Кульбеков Евгений Файзулович – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биологии и физиологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: гепатотропные вещества синтетического и природного происхождения. E-mail: zloyfayzul@mail.ru.

Кульбекова Юлия Евгеньевна – преподаватель кафедры биологической химии и микробиологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: гепатотропные вещества синтетического и природного происхождения. E-mail: kulbekovayu@mail.ru