

А. В. Симонян, В. В. Новочадов, М. А. Симонян, А. Н. Горячев

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКВАЛОНА НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА У КРЫС

Волгоградский государственный медицинский университет

На основании результатов инструментальных и расчетных методов исследования закономерностей взаимосвязи структура — активность в ряду производных и структурных аналогов коричной кислоты осуществлен прогноз и экспериментальное подтверждение защитного действия желчегонного средства “Циквалон” в условиях экспериментального эндотоксикоза. Циквалон предотвращает цитотоксические, сосудистые и фибропластические механизмы повреждения ткани печени и почек, но препарат малоэффективен в отношении повреждения ткани легкого и развития хронической пневмонии и пневмофиброза.

Хронический эндотоксикоз (ХЭТ) развивается при многих состояниях, сопровождающихся поступлением в системный кровоток компонентов бактериальных стенок (эндотоксинов). Поскольку свободнорадикальное окисление является одним из ведущих процессов в патогенезе ХЭТ, целесообразным является использование при этой патологии антиоксидантов, а также препаратов, обладающих гипополипидемическими и цитопротекторными свойствами. В настоящее время терапия ХЭТ является несовершенной, в связи с чем необходим поиск новых лекарственных средств для лечения данного заболевания [1]. Одним из таких перспективных препаратов является циквалон, структурный аналог коричной кислоты, который проявляет антиоксидантные, желчегонные, гипополипидемические и гепатопротекторные свойства [2]. Данная работа посвящена исследованию эффективности действия циквалона на модели ХЭТ.

### Методы исследования

Использована модель ХЭТ, разработанная на кафедре патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета [3]. Всего в эксперименте использовано 32 белые беспородные лабораторные крысы массой 180–220 г, в каждой группе по 4–5 крыс. Для моделирования ХЭТ контрольным группам животных назначали натошак внутрь (с сырно-масляной замазкой) тетрахлорметан по 5 мл/кг 5 раз в неделю, а на шестой день дополнительно вводили (внутрибрюшинно) бактериальный липополисахарид (*Sal. typhimurium*, Sigma, USA), в дозе 0,2 мл/кг. Летальность животных к 30 сут приближалась к 10 %, к 90 сут — к 40–50 %. Группой сравнения (нормой) в этом случае выступали интактные животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария. Опытные группы животных, наряду с моделированием ХЭТ, на 7 сут получали дополнительно циквалон в дозе 5 мг/кг перорально (в составе сырно-масляной замазки).

Морфологическому исследованию во всех сериях экспериментов подвергнуты ткани печени, почек и легких с использованием окраски гематоксилином и

эозином [4]. Морфометрическое исследование проведено в соответствии со сложившимися принципами системного количественного анализа [5].

Для съемки и морфометрического исследования использован компьютерный комплекс “Видеотест-Морфо 4.0” (Россия). Он включал в себя бинокулярный исследовательский микроскоп, высокоразрешающую цифровую фотокамеру, компьютер с фотопринтером и программное обеспечение.

В печени при гистоморфометрии рассчитывали объемные доли (ОД, мкм<sup>3</sup>), занимаемые соединительной тканью (включая междольковые перегородки) и гепатоцитами. Рассчитывали средние объемы (СО, мкм<sup>3</sup>) ядер гепатоцитов и клеток Купфера.

Аналогичные исследования проведены также для легких, в которых рассчитывали ОД соединительной ткани, альвеолоцитов, СО ядер альвеолоцитов и альвеолярных макрофагов.

В почках гистоморфометрия включала определение ОД капилляров клубочков, соединительной ткани, СО ядер отдельно для проксимальных и дистальных канальцев нефрона. Для оценки выраженности ХЭТ проанализированы ткани печени, легких и почек [6] на 7-е, 21-е и 30-е сутки эксперимента.

Математическая обработка результатов проводилась непосредственно из общей матрицы данных EXCEL 7.0 (Microsoft, USA) с привлечением возможностей программ STATGRAPH 5.1 (Microsoft, USA) в операционной системе “Windows XP professional” (Microsoft, USA). Достоверность различных выборок оценивали по *t* критерию Стьюдента [7].

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что развитие ХЭТ сопровождается прогрессирующей дистрофией и некрозом гепатоцитов с реакцией микроциркуляции, макрофагов и лимфоцитов на них; изменения перисинусоидальных клеток и сосудистая перестройка способствуют поддержанию в печени умеренно выраженного внутритканевого цитолиза, а к 30 сут выявляются признаки гепатофиброза. При морфометрии при ХЭТ, по сравнению с интактными животными, отмечается тенденция к умень-

Таблица 1  
Влияние циквалона на показатели морфометрии печени при хроническом эндотоксикозе у крыс

Экспериментальная группа	Сроки эксперимента		
	7 сут	21 сут	30 сут
ОД соединительной ткани, % (норма 1,8 ± 0,5)			
Контроль	6,4 ± 0,5	9,3 ± 0,7	10,2 ± 0,8
Циквалон	6,2 ± 0,6	9,0 ± 0,8	9,4 ± 0,9
ОД гепатоцитов, % (норма 63,5 ± 2,9)			
Контроль	58,0 ± 3,4	51,4 ± 3,0	48,0 ± 2,9
Циквалон	62,3 ± 3,8	57,5 ± 3,4	55,3 ± 3,1*
СО гепатоцитов, мкм <sup>3</sup> (норма 340,4 ± 10,5)			
Контроль	301,5 ± 517,0	299,0 ± 14,7	265,8 ± 16,6
Циквалон	325,4 ± 18,1	324,0 ± 17,8	325,2 ± 18,0*
СО клеток Купфера, мкм <sup>3</sup> (норма 668,0 ± 15,1)			
Контроль	894,1 ± 46,3	815,8 ± 56,2	790,1 ± 60,8
Циквалон	871,6 ± 35,2	855,7 ± 38,0	809,0 ± 61,3

\* – достоверные различия с контролем,  $p \leq 0,05$

шению ОД гепатоцитов и СО их ядер и увеличение ОД сосудов (более показательно — центральных вен) и соединительной ткани, а также СО ядер клеток Купфера (табл. 1).

В почках при ХЭТ развиваются явления дисметаболической нефропатии. Ее морфогенез включает в себя морфофункциональные преобразования всех отделов нефрона (в максимальной степени — дистальных канальцев) и сопровождается активацией фиброгенеза в ткани почки с развитием диффузного мелкоочагового нефросклероза в поздние сроки эксперимента.

Характерными количественными изменениями, обнаруживаемыми в паренхиме почек при ХЭТ, являются увеличение ОД сосудов и соединительной ткани и уменьшение СО ядер эпителия проксимальных и, в особенности, дистальных канальцев (табл. 2).

Таблица 3  
Влияние циквалона на показатели морфометрии легких при хроническом эндотоксикозе у крыс

Экспериментальная группа	Сроки эксперимента		
	7 сут	21 сут	30 сут
ОД соединительной ткани, % (норма 0,8 ± 0,1)			
Контроль	4,3 ± 0,3	12,1 ± 0,5	17,0 ± 1,4
Циквалон	4,2 ± 0,4	12,0 ± 0,8	16,4 ± 1,3
ОД альвеолоцитов, % (норма 22,7 ± 1,3)			
Контроль	20,2 ± 1,3	16,6 ± 1,2	14,9 ± 0,8
Циквалон	20,7 ± 1,0	17,8 ± 1,2	15,8 ± 0,8
СО альвеолоцитов, мкм <sup>3</sup> (норма 86,0 ± 6,1)			
Контроль	90,5 ± 6,5	74,3 ± 5,1	75,0 ± 5,5
Циквалон	84,4 ± 5,5	78,1 ± 5,0	80,3 ± 7,2
СО альвеолярных макрофагов, мкм <sup>3</sup> (норма 666,9 ± 37,8)			
Контроль	940,0 ± 41,8	899,3 ± 31,9	782,1 ± 49,8
Циквалон	955,3 ± 39,7	785,0 ± 48,4*	800,5 ± 54,1

\* – достоверные различия с контролем,  $p \leq 0,05$

Таблица 2  
Влияние циквалона на показатели морфометрии почек при хроническом эндотоксикозе у крыс

Экспериментальная группа	Сроки эксперимента		
	7 сут	21 сут	30 сут
ОД соединительной ткани, % (норма 7,3 ± 0,7)			
Контроль	12,7 ± 0,7	13,7 ± 0,8	15,5 ± 1,1
Циквалон	11,2 ± 0,5*	12,6 ± 1,0	11,4 ± 1,0*
ОД пространства клубочков, % (норма 3,4 ± 0,6)			
Контроль	3,6 ± 0,3	4,8 ± 0,4	4,9 ± 0,5
Циквалон	3,0 ± 0,2*	3,8 ± 0,4*	3,8 ± 0,5*
СО эпителия проксимальных канальцев, мкм <sup>3</sup> (норма 102,9 ± 4,9)			
Контроль	104,0 ± 9,8	85,9 ± 7,0	82,8 ± 16,1
Циквалон	101,4 ± 9,2	89,5 ± 9,0	100,3 ± 7,9*
СО эпителия дистальных канальцев, мкм <sup>3</sup> (норма 127,6 ± 5,8)			
Контроль	102,0 ± 16,5	85,0 ± 5,7	82,1 ± 4,8
Циквалон	106,4 ± 18,1	112,0 ± 18,5*	110,5 ± 18,1*

\* – достоверные различия с контролем,  $p \leq 0,05$

При исследовании ткани легких отмечается развитие во всех опытных подгруппах хронической интерстициальной пневмонии (как морфологического субстрата повреждения данного органа при ХЭТ, а в бронхах — явления по типу хронического токсического бронхита, с частичной обтурацией их просвета слушенным эпителием и липидсодержащими слизистыми массами, в которые в большом количестве инфильтруют лейкоциты.

В легких при ХЭТ имеет место выраженное снижение воздушности альвеолярной ткани и увеличение ОД соединительной ткани, СО альвеолярных макрофагов и сосудов, а также снижение СО ядер альвеолоцитов (табл. 3).

В опытных группах с использованием циквалона обращает на себя внимание некоторое уменьшение дистрофического и некротического повреждения гепатоцитов и роста соединительной ткани в печени по сравнению с контрольными группами. В то же время реакция макрофагов в печени даже несколько повышена: вблизи триад выявляются группы клеток, увеличенные в размерах, часть из них содержит по два ядра.

Установлено, что циквалон вызывает значительное нивелирование таких характерных для ХЭТ показателей, как снижение ОД гепатоцитов и уменьшение их СО (табл. 1).

В паренхиме почек при использовании циквалона развивается менее выраженная дисметаболическая нефропатия, с умеренными сосудистыми нарушениями и отеком ткани. Формирование нефросклероза не сопровождается нарушениями внутривисцеральной уродинамики, явления дистрофии и некроза эпителия канальцев не столь яркие.

По данным морфометрии ткани почек видно, что циквалон ослабляет увеличение ОД соединительной ткани и клубочков и снижение СО эпителия канальцев при ХЭТ (табл. 2).

В легких циквалон практически не изменяет тяжесть дисметаболического повреждения легочной ткани; массивные острые и хронические нарушения кровообращения сочетаются с выраженной дистрофией эпителия, смешанной инфильтрацией межальвеолярных перегородок и явлениями токсической бронхопатии с диффузным развитием соединительной ткани.

Как видно из полученных данных (табл. 3), циквалон не влияет на увеличение ОД соединительной ткани и уменьшение ОД альвеолоцитов и изменения средних размеров клеток в паренхиме легких в условиях ХЭТ.

Таким образом, при использовании циквалона удается предотвратить цитотоксические, сосудистые и фибропластические механизмы повреждения ткани печени и почек, свойственные ХЭТ, но препарат оказывается малоэффективным в отношении поврежде-

ния ткани легкого и развития хронической интерстициальной пневмонии и пневмофиброза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Новочадов, В. Б. Писарев, *Эндотоксикоз: моделирование и органопатология*, Волгоград, (2005).
2. А. В. Симонян, *Автореф. дис. док. фарм. наук*, Пятигорск (1992).
3. В. В. Новочадов, *Актуальные проблемы морфологии*, Тр. Сибирского мед. ун-та, Томск (2002), 105 – 106.
4. Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов, *Руководство по гистологической технике*, Медицина, Москва (1996).
5. Г. Г. Автандилов, *Основы количественной патологической анатомии*, Медицина, Москва (2002).
6. В. В. Новочадов, *Автореф. дис. док. мед. наук*, Волгоград (2001).
7. В. М. Зайцев, В. Т. Лифляндский, В. И. Маринкин, *Прикладная медицинская статистика*, Санкт-Петербург (2003).

Поступила 13.10.05

## EVALUATING CYCVALON ACTIVITY UNDER CONDITIONS OF CHRONIC ENDOTOXICOSIS MODELS IN RATS

A. V. Simonyan, V. V. Novochadov, M. A. Simonyan, and A. N. Goryachev

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Using the results of instrumental and numerical investigations of the structure – activity relationships among the derivatives and structural analogs of cinnamic acid, we predicted and then experimentally proved the protective action of the new bile-expelling drug cycvalon (a cyclohexanone derivative) in rats under the conditions of a model endotoxycosis. The drug effectively prevented cytotoxic liver and kidney tissue damage related to the vascular and fibroplastic mechanisms. At the same time, cycvalon is low effective with respect to the development of lung tissue damage, chronic pneumonia, and pneumofibrosis.