

**ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ГЕМОДИНАМИКУ,
РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И ВАЗОДИЛАТАТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ
ЭНДОТЕЛИЯ У КРЫС SHR В ПЕРИОД РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

А.Ю. Шаманаев

Научный руководитель: профессор, д.б.н. М.Б. Плотников

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 3, 634028
E-mail: shamanaev7@mail.ru

**EFFECTS OF PENTOXIFYLLINE ON BLOOD PRESSURE, HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS,
AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN YOUNG SHRS DURING DEVELOPMENT OF ARTERIAL
HYPERTENSION**

A.Y. Shamanaev

Scientific Supervisor: Prof., PhD M.B. Plotnikov

Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy of Sciences,
Russia, Tomsk, Lenin ave., 3, 634028
E-mail: shamanaev7@mail.ru

***Abstract.** The present study was aimed to investigate the effect of pentoxifylline (PTX) administration on arterial pressure, rheological parameters of blood, and endothelial function in SHR during the development of arterial hypertension. SHR were treated intragastrically with PTX at a dose of 100 mg/kg for 6 weeks. It was shown that administration of PTX limited the blood pressure increase and attenuated the severity of hyperviscosity syndrome in hypertensive animals.*

Введение. Согласно современным представлениям, повышение вязкости крови вносит большой вклад в появление и прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) [1]. Исходя из этого, существует потенциальная возможность снижать ОПСС и, следовательно, артериальное давление (АД), с помощью средств, прямо влияющих на реологические свойства крови, однако данные о таких исследованиях весьма ограничены. Среди лекарственных веществ с наиболее доказанной гемореологической активностью выделяется пентоксифиллин (ПФ) [2]. В нашей предыдущей работе, было показано, что ПФ способен улучшать гемореологические параметры у крыс SHR в стабильный период АГ [3]. Однако ПФ не оказывал никакого влияния на гемодинамические параметры, а именно артериальное давление (АД), сердечный выброс и ОПСС. В связи с этим, целью настоящего исследования было оценить эффект курсового введения ПФ на АД и гемореологические параметры у молодых крыс SHR в период развития АГ, т.е. в возрасте когда еще не наблюдается значительного ремоделирования сердца и сосудов.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на нормотензивных крысах линии Wistar-Kyoto (WKY) и крысах со спонтанной артериальной гипертензией (SHR). Содержание животных

осуществлялось в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Крысы WKY и SHR включали в эксперимент после достижения возраста 5 недель.

Крысы SHR (n=20) были рандомизированно разделены поровну на контрольную и опытную группы. Крысам SHR опытной группы вводили пентоксифиллин в дозе 100 мг/кг внутривенно в 1% крахмальной слизи ежедневно в течение 6 недель. Крысы WKY и крысы SHR контрольной группы получали эквивалентное количество крахмальной слизи по той же схеме. Последнее введение веществ осуществляли за 3 часа до измерения исследуемых показателей.

Методы измерения гемодинамических и гемореологических параметров подробно изложены ранее [3]. Кратко: систолическое давление (СД) измеряли с использованием хвостовой манжеты, вязкость крови и плазмы – на ротационном вискозиметре, гематокрит – центрифугированием крови в стеклянных капиллярах, агрегацию и деформируемость эритроцитов – на автоматическом анализаторе методами силлектометрии и эктацитометрии соответственно. Индекс вазодилатирующей активности (ИВА) определяли по соотношению реакций АД на эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый стимулы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий «Mann–Whitney U-test».

Результаты и обсуждение. В исследуемый период у крыс SHR наблюдался прогрессивный рост артериального давления. Значения систолического давления у крыс SHR на 11 неделе жизни были достоверно выше на 68% по сравнению со значениями у нормотензивных крыс линии WKY (таблица). При этом в группе животных, получавших ПФ, СД к концу эксперимента было достоверно ниже на 19% по сравнению с контролем.

Таблица 1

Влияние курсового внутривенного введения пентоксифиллина (ПФ) на систолическое давление (СД, мм рт. ст.), гематокрит (Ht, %), вязкость плазмы (ВП, мПа·с), полупериод агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$, с), индекс вазодилатирующей активности (ИВА) эндотелия, индекс элонгации при различных напряжениях сдвига (ИЭ, усл. ед.) у крыс SHR в период развития АГ

Группа	СД	Ht	ВП	$T_{1/2}$	ИВА	ИЭ		
						1 Pa	7 Pa	20 Pa
WKY, n=10	124±4	44±1	1,07±0,01	12,5±2,3	0,50±0,04	0,229±0,004	0,472±0,002	0,537±0,006
SHR, n=10	208±11*	48±1*	1,13±0,02*	10,9±0,9	0,36±0,02*	0,196±0,004*	0,459±0,002*	0,517±0,002*
SHR+ ПФ, n=10	168±6*	49±1*	1,15±0,01*	11,2±1,4	0,35±0,02*	0,209±0,006	0,466±0,002 ⁺	0,526±0,002 ⁺

* – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс WKY ($p < 0,05$); ⁺ – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс SHR ($p < 0,05$).

Комплекс гемореологических нарушений, наблюдаемых у крыс SHR контрольной группы к концу периода возрастания АД, свидетельствует о развитии у них состояния гипервязкости крови с достоверным повышением гематокрита, вязкости плазмы и вязкости крови на всех скоростях сдвига, а также ухудшением деформируемости эритроцитов (табл. 1, рис. 1).

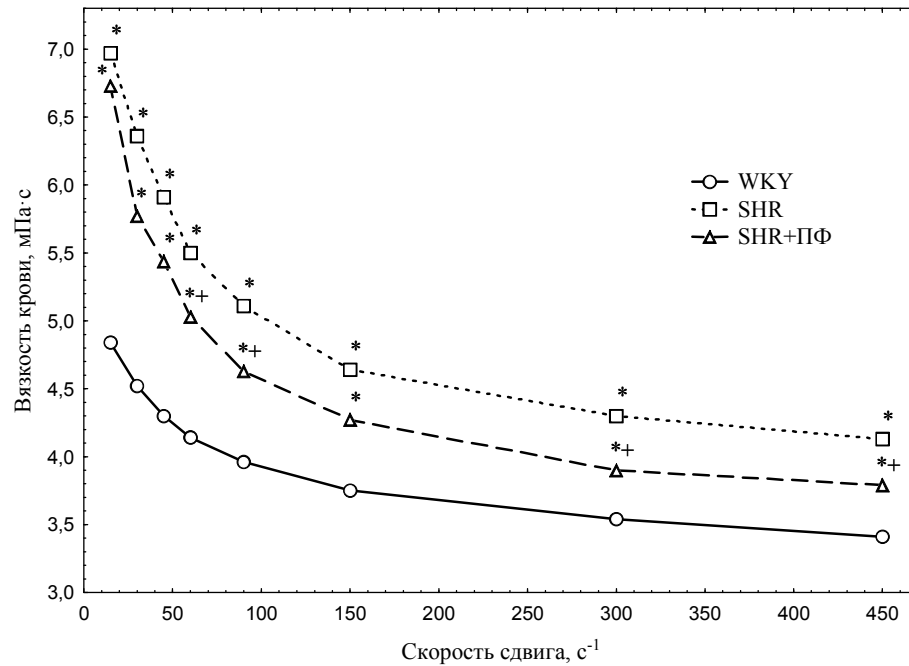


Рис.1. Влияние курсового внутривенного введения пентоксифиллина (ПФ) на вязкость цельной крови у крыс SHR в период развития АГ. * – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс WKY ($p < 0,05$); + – достоверные различия по сравнению со значениями у крыс SHR ($p < 0,05$)

У крыс, получавших ПФ, вязкость крови в диапазоне скоростей сдвига 60–450 с⁻¹ была достоверно ниже на 4–6% по сравнению с контролем (рисунок). Курсовое введение ПФ не влияло на уровень гематокрита, вязкость плазмы и показатель агрегации эритроцитов $T_{1/2}$. При исследовании деформируемости эритроцитов в этой группе было выявлено ее достоверное повышение на 1,5–1,7% в зависимости от напряжения сдвига. Значение ИВА было достоверно снижено у контрольных крыс SHR на 28% по сравнению с нормотензивными животными, при этом введение ПФ не оказывало заметного влияния на функциональность эндотелия.

Заключение. Результаты работы продемонстрировали эффективность введения ПФ как средства, ограничивающего рост АД и снижающего тяжесть синдрома гипервязкости крови у крыс SHR в период развития АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meiselman H.J., Baskurt O.K. (2006). Hemorheology and hemodynamics: Dove andare? Clin Hemorheol Microcirc, no. 1–2, pp. 37–43.
2. McCarty M.F., O’Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. (2016). Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. Open Heart, no. 1, pp. 000365.
3. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Nosarev A.V., Shamanaev A.Y., Sidekhmenova A.V., Anfinogenova Y. D., Anishchenko A.M., Pushkina E.V. (2016). Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. Biorheology, no. 2, pp. 93–107.