

ВЛИЯНИЕ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ БИВ-30 НА КОСТНО-МОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ, ПОВРЕЖДЕННОГО ДЕЙСТВИЕМ АЦЕТАТА СВИНЦА

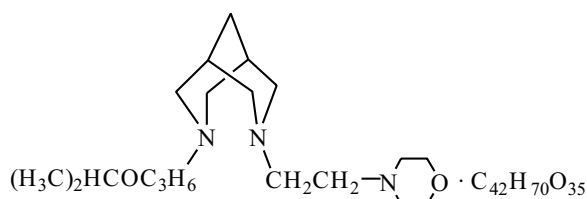
Л. К. Бактыбаева¹

Внутрибрюшинное введение ацетата свинца в дозе 50 мг/кг в течение 10 суток привело к развитию миелосупрессии костно-мозгового пула у мышей. На фоне приобретенного иммунодепрессивного синдрома проведенное в течение 3 дней лечение соединением БИВ-30 достоверно ускорило регенерацию гранулоцитарного и агранулоцитарного клеточного пула костного мозга. Таким образом, проведенные исследования показали гемостимулирующую активность соединения БИВ-30 на модели дефицита костно-мозгового кроветворения.

Ключевые слова: ядросодержащие клетки, ацетат свинца, миелосупрессия, БИВ-30, гемостимулирующая активность, предельно допустимая концентрация

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Казахстан загрязнение поверхностных вод вызывает особую тревогу. В подземных водах промышленной зоны города Усть-Каменогорска (ареал загрязнения подземных вод более 10 кв. км) из загрязняющих веществ преобладают свинец, цинк, кадмий со степенью превышения предельно допустимой концентрации до 100 и более ПДК [3]. До 50 % населения получают грунтовую воду, не отвечающую нормативам санэпиднадзора. Проведенные ранее исследования показали иммуностимулирующее действие соединения БИВ-30 на фагоцитарную активность и восстановление субпопуляционного состава Т-клеток при свинцовой интоксикации организма [1, 2]. Целью настоящего исследования явилось изучение действия нового синтетического соединения БИВ-30 на процессы восстановления костно-мозгового кроветворения после интоксикации организма ацетатом свинца. Соединение синтезировано в ДГП “НИИ химических наук им. А. Б. Бектурова” МОН РК. Соединение является комплексом 3-(2-морфолиноэтил)-7-(3-изопропоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана в β -циклодекстрином (1:1), обугливающимся при температуре выше 240 °С. Индивидуальность и строение заявляемого соединения подтверждено данными элементного анализа, тонкослойной хроматографии и спектроскопии ЯМР ¹³С.

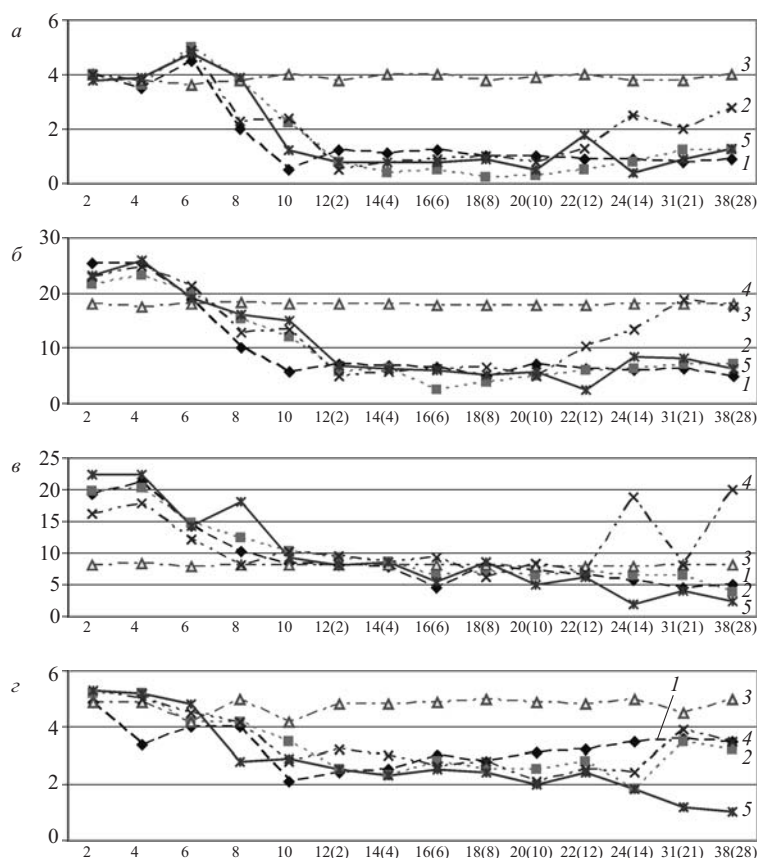


¹ Лаборатория экологической физиологии (зав. — проф. С. Т. Тулеуханов) НИИ “Проблем биологии и биотехнологии” при КазНУ имени аль-Фараби МОН РК Республика Казахстан, Алматы, 050038, пр.аль-Фараби, 71, к. 6.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на белых беспородных половозрелых мышах обоего пола массой 20 – 26 г, 560 особей. Всех животных содержали в стандартных условиях вивария с одинаковым пищевым рационом. Исследования проводили в соответствии с Правилами проведения работ с использованием лабораторных животных. Животных разделили на 5 групп по 112 мышей. Интоксикацию животных 1-й, 2-й, 4-й и 5-й групп проводили внутрибрюшинным введением раствора ацетата свинца (растворитель дистиллированная вода) в дозе 50 мг/кг объемом 0,5 мл³ в течение 10 дней. 1-й группе после проведенной интоксикации не проводили последующее лечение, 2-й группе вводили плацебо (физиологический раствор) в объеме 0,2 мл³; 3-я группа являлась интактной (не вводили ацетат свинца и исследуемые соединения), 4-й группе вводили соединение БИВ-30 в дозе 10 мг/кг (растворитель физиологический раствор) в объеме 0,2 мл³; 5-й группе — левамизол в дозе 0,4 мг/кг (растворитель физиологический раствор) в объеме 0,2 мл³. Лечение проводили с 11-х суток наблюдения в течение 3 дней с однократным внутримышечным введением.

Животных забивали путем цервикальной дислокации спинного мозга в шейном отделе на 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 31, 38-е сутки наблюдения. Костный мозг из бедренных костей использовали для приготовления мазков и определения количества кариоцитов (ядросодержащих клеток — ЯСК) на 1 бедренную кость. Мазки костного мозга окрашивали по Романовскому, подсчитывали миелограмму на микроскопе SA3300С для микроскопии и цифровой микрофотографии под иммерсией (увеличение 7 × 100) по 500 клеток на каждом мазке. Затем относительное количество каждого типа клеток костного мозга пересчитывали в абсолютное на 1 бедренную кость [5]. Статистическую обработку данных проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента.



Миелограмма лимфоцитов (*а*), моноцитов (*б*), нейтрофильных лейкоцитов (*в*) и эритроидных клеток (*г*) в костном мозге мышей после введения ацетата свинца (1), плацебо на фоне ацетата свинца (2), интактные животные (3), после введения соединения БИВ-30 на фоне ацетата свинца (4), после введения левамизола на фоне ацетата свинца (5).

По осям абсцисс — время, сут, в скобках — сутки после введения соединений; по осям ординат — число клеток (· 10⁶) на 1 бедро.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

10-дневное внутрибрюшинное введение ацетата свинца привело к развитию супрессии костно-мозгового кроветворения. Изменения в пролиферативной активности лимфоцитов проходили синусоидально: в первые дни интоксикации наблюдалось незначительное снижение количества лимфоцитов ($3,8 \pm 0,02$) · 10⁶ с увеличением пролиферативной активности на 6-е сутки наблюдения до $(5,0 \pm 0,01)$ · 10⁶. В последующие дни наблюдения шел прогрессирующий спад митотической активности до $(1,2 \pm 0,01)$ · 10⁶ на 10-е сутки наблюдения. Последующее 3-дневное введение соединения БИВ-30 вызвало достоверное увеличение лимфоцитарного показателя. Лимфоцитарные клетки на 12-й день после введения составили $(1,3 \pm 0,02)$ · 10⁶ против $(0,9 \pm 0,005)$ · 10⁶ в контроле ($p \leq 0,05$). На 14-е сутки после введения лимфоцитарный показатель составил $(2,5 \pm 0,01)$ · 10⁶ против $(0,9 \pm 0,005)$ · 10⁶ в контроле ($p \leq 0,05$), превышая контроль в 2,77 раза и левамизол в 6,25 раза (рисунок, *а*). Максимального значения митотический пул лимфоцитарных клеток достиг на 28-е сутки после введения соединений и составил $(2,8 \pm 0,04)$ · 10⁶ против $(0,9 \pm 0,005)$ · 10⁶ в контро-

ле ($p \leq 0,05$), превышая показатель в группе левамизола в 2,15 раза.

В отношении моноцитов 10-дневная интоксикация привела к увеличению клеточного показателя на 4-е сутки наблюдения до $(24,8 \pm 0,04)$ · 10⁶, с дальнейшим падением моноцитов и на 10-е сутки он составил $(13,4 \pm 0,04)$ · 10⁶ кл. После введения исследуемых соединений моноцитарный показатель продолжал снижаться и лишь на 12-е сутки после введения соединения он составил $(10,4 \pm 0,04)$ · 10⁶ против $(6,4 \pm 0,002)$ · 10⁶ в контроле ($p \leq 0,05$). В дальнейшем наблюдалось ускорение пролиферативной активности с пиком на 31-е сутки наблюдения (21-е сутки после введения соединения) $(18,9 \pm 0,03)$ · 10⁶ против $(6,2 \pm 0,003)$ · 10⁶ в контроле ($p \leq 0,05$), превосходя контроль в 3,05 раза и показатели в группе левамизола в 2,3 раза и даже несколько превосходил показатель интактных животных (рисунок, *б*).

Гранулоцитарный показатель в ответ на введение ацетата свинца несколько повысился к 4 дню наблюдения с последующим падением и достиг минимального значения на 8-е сутки наблюдения $(8,2 \pm 0,01)$ · 10⁶ кл. В ответ на введение соединений гранулоцитарный показатель на 16-е сутки наблюдения (6-е сутки после

введения БИВ-30) составил $(9,2 \pm 0,002) \cdot 10^6$ против $(4,6 \pm 0,03) \cdot 10^6$ в контроле ($p < 0,05$) и $(5,4 \pm 0,01) \cdot 10^6$ в группе левамизола. Максимальное значение в группе соединения БИВ-30 наблюдалось на 28-е сутки после введения соединения, что составило $(19,9 \pm 0,01) \cdot 10^6$ против $(4,9 \pm 0,001) \cdot 10^6$ в контроле ($p < 0,05$), превосходя контроль в 4,06 раза и показатель в группе левамизола в 8,3 раза (рисунок, в).

Пролиферативная активность эритроцитарных клеток на фоне интоксикации ацетатом свинца практически не изменилась в первые дни наблюдения. Лишь с 8-х суток наблюдения регистрировалось падение эритроцитарного показателя, достигнув минимального значения на 10-е сутки наблюдения $(2,8 \pm 0,002) \cdot 10^6$ кл. После введения исследуемых соединений восстановление митотической активности в эритроцитарном пуле шло на уровне показателей контроля, не стимулируя, но и не угнетая эритропоэз. По-видимому соединение БИВ-30 не оказывает гемостимулирующего действия на пролиферацию эритробластных клеток. Интересно, что эритроцитарный показатель у животных, леченных левамизолом, постепенно снижался и достиг на 38-е сутки наблюдения (28-е сутки после введения препарата) минимального показателя $(1,0 \pm 0,005) \cdot 10^6$, что составило 28,6 % от группы контроля — $(3,528,6 \pm 0,02) \cdot 10^6$ (рисунок, з).

ВЫВОДЫ

1. Внутривентриальное введение ацетата свинца в дозе 50 мг/кг в течение 10 суток привело к развитию миелосупрессии костно-мозгового пула у мышей.

2. Азагетероциклическое соединение БИВ-30 восстанавливает пролиферативную активность лимфоцитарного, нейтрофильного и моноцитарного митотических пулов костного пула.

3. Соединение БИВ-30 не стимулирует пролиферацию эритроидных клеток, но и не подавляет ее в отличие от левамизола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. К. Бактыбаева, С. Т. Тулеуханов, Е. А. Свамбаев и др., *Вестн. КазНУ. Серия биологическая*, № 3 (29), 36 – 41 (2006).
2. Л. К. Бактыбаева, К. Д. Пралиев, В. К. Ю. и др., *Хим. журн. Казахстана*, № 2, 180 – 187 (2007).
3. *Экологическая антология “Город XXI века”*, Т. Костина (ред), Алматы (1999).
4. И. А. Пашкевич, Ю. А. Успенская и др., *Гиг. и сан.*, № 4, 58 – 59 (2002).
5. О. Н. Степенко, Н. В. Борзова, Д. П. Линднер и др., *Иммунол.*, 26(6), 365 – 367 (2004).
6. С. А. Messam, R. N. Pittman, *Exp. Cell Res.*, 238, 389 – 398 (1998).

Поступила 15.02.10

EFFECT OF NEW COMPOUND BIV-30 ON BONE-MARROW HEMOPOIESIS UNDER CONDITIONS OF LEAD-ACETATE-INDUCED MYELOSUPPRESSION

L. K. Baktybaeva

Institute for Biology and Biotechnology Problems. Al-Farabi Kazakh National University, Ministry of Education and Science of Kazakhstan Republic, Almaty 050038, Kazakhstan

The intraperitoneal injection of lead acetate in a daily dose of 50 mg/kg for 10 days led to the development of myelosuppression of the bone-marrow pool in mice. On the background of this immunodepressive syndrome, the treatment with BIV-309 azaheterocycle during 3 days reliably accelerated the regeneration of neutrophils, lymphocytes, and monocyte cells in bone marrow. The results shown evidence of the hemostimulating activity of BIV-30 on the model of bone-marrow hemopoiesis deficiency.

Key words: Nucleated cells, myelosuppression, cyclophosphan, BIV-30, hemostimulating activity, maximum permissible concentration