

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

ВЛИЯНИЕ ДИКАРБАМИНА НА ПОСТРАДАЦИОННУЮ ДИНАМИКУ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ МЫШЕЙ

И. Я. Моисеева, А. И. Зиновьев, И. В. Мозерова, С. А. Филимонов¹

Изучено влияние дикарбамина на пострadiaционную динамику лейкоцитарного состава периферической крови мышей в режиме лечебного введения внутрь в дозах 0,5, 5,0, 15,0, 50,0 мг/кг. Установлено, что исследуемый препарат в дозах 5,0, 15,0, 50,0 мг/кг проявил статистически значимый радиопротекторный эффект в виде уменьшения глубины падения лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и ускорения процесса восстановления количества лейкоцитарных клеток до исходного уровня.

Ключевые слова: дикарбамин, лейкоцитарный состав периферической крови, пострadiaционная динамика, мыши

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на применение в лечебных учреждениях современных методик гамма-терапии, частота лучевых осложнений, по данным ведущих российских и зарубежных клиник, остается высокой и составляет 12–15 % и более в зависимости от критериев диагностики [1, 2]. В связи с появлением ядерных технологий и все более широким использованием источников ионизации в медицинской практике увеличилась вероятность облучения человека в дозе, превышающей естественный радиационный фон. При этом наибольшее значение имеет медицинское облучение: оно обуславливает примерно 90 % лучевой нагрузки на население [4].

В процессе лучевой терапии злокачественных новообразований в зону облучения попадают здоровые органы и ткани. Это вызывает их повреждение, которое в зависимости от дозы проявляется сразу после облучения или спустя некоторое время [6, 7].

Дальнейшее усовершенствование терапевтической стратегии направлено не только на увеличение продолжительности жизни больных, но и на обеспечение качества жизни. Основными факторами, влияющими на ухудшение качества и продолжительности жизни онкологических больных после проведенного лечения, являются рецидивирование заболевания, ранние и поздние лучевые осложнения, вторичные опухоли [3, 5, 8, 9–13].

Целью настоящего исследования явилось изучение дозовой зависимости радиопротекторных свойств дикарбамина путем исследования пострadiaционной динамики лейкоцитарного состава крови мышей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы беспородные белые мыши-самцы массой 18–22 г. Мышей содержали на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к питьевой воде. С учетом цели исследования было сформировано 5 групп. Все животные ($n = 150$) подвергались однократному воздействию ионизирующей радиации по следующей схеме: Co^{60} , расстояние источник — поверхность — 90 см, максимум ионизации 5,31 Гр, процентная глубинная доза 93 %, $d = 5$ Гр. Группа 1 являлась контрольной (облучение без коррекции). Животные опытных групп 2–5 получали субстанцию дикарбамина в 4 дозах (0,5, 5,0, 15,0 и 50,0 мкг/кг) дважды — через 1 и 24 ч после облучения.

Для определения содержания лейкоцитов крови и лейкоформулы по унифицированным методикам в каждой контрольной точке (–3, 3, 10, 17, 24, 31, 38, 45 дни после облучения) проводили забор крови из хвостовой вены 10 животных. Эксперименты проводили в соответствии с Европейской конвенцией по защите и использованию позвоночных животных для экспериментальных и других целей (1986).

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированная версия программы Statistica (StatSoft — Russia, 1999), BIOSTAT (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — “Практика”, 1998). Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро-Уилка. Полученное значение p оказалось больше критического (0,05), что позволило не отклонять нулевую гипотезу и распределение признака приближенно считать нормальным. Оценку равенства дисперсий производили с помощью критерия Левена. Определяли основные статистические характеристики: среднее,

¹ Кафедра общей и клинической фармакологии (зав. — проф. И. Я. Моисеева) Пензенского государственного университета, Пенза, 440026, ул. Красная, 40.

Таблица 1. Пострадиационная динамика абсолютного количества показателей лейкоцитарного состава крови периферической крови ($\cdot 10^3/\text{мкл}$) мышей, М (s)

Показатель	Сутки после облучения							
	- 3	3	10	17	24	31	38	45
Лейкоциты	6,24(2,07)	1,05(0,07)*	0,8(0,30)*	1,66(0,13)*	1,5(0,75)*	2,42(0,15)*	1,8(0,13)*	2,79(0,07)*
Палочкоядерные	0,31(0,17)	0,07(0,01)*	0,07(0,02)*	0,13(0,03)	0,59(0,05)*	0,22(0,03)	0,18(0,04)	0,34(0,04)
Сегментоядерные	3,14(1,12)	0,08(0,01)*	0,06(0,04)*	0,19(0,03)*	0,17(0,09)*	0*	0*	0,28(0,05)*
Моноциты	0,34(0,18)	0,60(0,05)*	0,39(0,15)	0,87(0,06)	0,53(0,05)*	0,29(0,05)	0,25(0,03)	0,56(0,05)*
Лимфоциты	2,35(0,98)	0,29(0,03)*	0,25(0,09)*	0,48(0,06)*	0,26(0,03)*	1,90(0,11)	1,37(0,12)	1,64(0,05)

* — $p < 0,001$ при сравнении с исходными данными.Таблица 2. Пострадиационная динамика абсолютного количества показателей лейкоцитарного состава крови ($\cdot 10^3/\text{мкл}$) мышей на фоне лечебного перорального введения дикарбамина в дозе 0,5 мг/кг, М (s)

Показатель	Сутки после облучения							
	- 3	3	10	17	24	31	38	45
Лейкоциты	6,24(2,17)	1,02(0,34)*	2,51(1,12)***	3,42(1,16)**	3,02(0,91)***	3,26(0,89)**	4,28(1,35)**	5,02(1,84)**
Палочкоядерные	0,31(0,17)	0,06(0,02)*	0,06(0,03)*	0,10(0,3)*	0,07(0,604)***	0,06(0,05)***	0,09(0,03)***	0,15(0,05)**
Сегментоядерные	3,14(1,12)	0,45(0,13)***	0,84(0,24)***	1,10(0,12)***	0,81(0,10)***	0,72(0,14)***	1,20(0,71)***	1,51(0,92)**
Моноциты	0,34(0,18)	0,22(0,09)	0,34(0,12)	0,89(0,35)	0,36(0,20)	0,48(0,15)	0,56(0,34)	0,32(0,14)
Лимфоциты	2,35(0,98)	0,32(0,06)*	1,20(0,42)***	1,45(0,34)**	1,70(0,32)**	1,96(0,09)	2,34(0,76)**	2,98(0,94)**

* — $p_1 < 0,001$ при сравнении с исходными данными.** — $p_2 < 0,001$ при сравнении с контрольными данными.

стандартное квадратическое отклонение. Достоверность различий рассчитана с помощью Т-критерия Стьюдента в случае равенства дисперсий, его модификации (Т-критерий с отдельными оценками дисперсий) в случае неравенства дисперсий и с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кратковременное тотальное воздействие ионизирующей радиации в дозе 5 Гр вызывало выраженные изменения лейкоцитарного состава периферической крови исследуемых животных (табл. 1).

Дикарбамин в дозе 0,5 мг/кг не предотвращал падения показателей лейкоцитарного состава периферической крови, однако в дальнейшем наблюдалось более быстрое, относительно контроля, повышение уровня клеток (табл. 2).

На фоне исследуемого препарата в дозе 5,0 мг/кг уровень лейкоцитов на протяжении всего периода наблюдения был статистически значимо выше контрольных цифр. На 10-е сутки эксперимента наблюдалось восстановление показателя до уровня интактных животных и его дальнейшее увеличение до максимального значения на 45-е сутки эксперимента (табл. 3). Ко-

Таблица 3. Пострадиационная динамика абсолютного количества показателей лейкоцитарного состава крови ($\cdot 10^3/\text{мкл}$) мышей на фоне лечебного введения внутрь дикарбамина в дозе 5,0 мг/кг, М (s)

Показатель	Сутки после облучения							
	- 3	3	10	17	24	31	38	45
Лейкоциты	6,24(2,17)	2,68(1,12)***	5,72(2,13)**	10,19(2,94)**	10,3(3,1)**	7,56(1,85)**	11,48(3,38)***	13,05(1,63)***
Палочкоядерные	0,31(0,17)	0,01(0,01)***	0,03(0,01)***	0,21(0,10)	0,25(0,12)**	0,02(0,02)***	0,04(0,02)***	0***
Сегментоядерные	3,14(1,12)	0,83(0,26)***	2,14(0,67)**	4,21(0,38)**	4,1(1,00)**	3,31(0,84)**	4,48(1,21)**	5,14(1,75)
Моноциты	0,34(0,18)	0,13(0,08)	0,44(0,2)	0,9(0,34)***	1,0(0,46)*	0,25(0,12)	0,04(0,02)***	0,15(0,05)
Лимфоциты	2,35(0,98)	1,7(0,93)**	3,26(0,87)**	4,39(1,12)***	4,8(1,36)***	3,98(1,04)**	6,92(2,98)***	7,7(2,39)***

* — $p_1 < 0,001$ при сравнении с исходными данными.** — $p_2 < 0,001$ при сравнении с контрольными данными.

личество сегментоядерных нейтрофилов на протяжении всего эксперимента было статистически значимо выше такового животных контрольной группы. На 17-е сутки не отличалось от показателя у интактных животных, в дальнейшем продолжало увеличиваться, достигая максимального значения к окончанию эксперимента. Уровень палочкоядерных нейтрофилов в большинстве контрольных точек был статистически значимо ниже такового у интактных и контрольных животных, исключение составило значение показателя в период подъема на 24-е сутки. Количество моноцитов изменялось волнообразно, достигая максимального значения на 24-е сутки наблюдения, когда показатель в 3 раза превышал таковой у интактных животных. В дальнейшем наблюдалось снижение показателя до минимального значения на 38-е сутки. Уровень лимфоцитов уже на 3-и сутки опыта не отличался от такового у интактных мышей, затем значение показателя неуклонно возрастало, достигнув максимума в последней контрольной точке.

Дикарбамин в дозах 15,0 мкг/кг и 50,0 мкг/кг вызывал изменения уровня исследуемых клеток крови, аналогичные таковым на фоне дозы 5,0 мкг/кг.

ВЫВОДЫ

1. Дикарбамин в лечебном режиме введения внутрь в условиях экспериментального костномозгового синдрома статистически значимо уменьшает глубину снижения количества лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и ускоряет восстановление лейкоцитарных клеток до исходного уровня.

2. На фоне дикарбамина в дозах 5,0, 15,0, 50,0 мг/кг различия между абсолютными величинами показателей лейкоцитарного состава крови (кроме моноцитов) в большинстве контрольных точек статистически незначимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. С. Бардычев, *Местные лучевые повреждения: особенности патогенеза, диагностики и лечения*, Тез. докл. IV Всерос. Съезда онкол., Ростов, н/д., Т. 2, 252 – 253 (1995).
2. А. В. Важенин, Ал. Ан. Фокин, О. С. Терешин, *Вопросы онкологии*, **51**(4), 485 – 488 (2005).
3. Н. В. Ильин, Е. Н. Николаева, А. А. Акимов, *Вопросы онкологии*, **51**(2), 232 – 235 (2005).
4. Л. Д. Линденбратен, И. П. Королюк, *Медицинская радиология 2-е изд.*, Медицина, Москва, (2000).
5. С. В. Канаев, А. А. Холин, А. П. Малинин, *Вопросы онкологии*, № 5, 50 – 54 (1986).
6. А. Д. Каприн, В. А. Титова, Р. В. Ставицкий, А. В. Меских, *Вопросы онкологии*, **53**(4), 482 – 483 (2007).
7. Р. В. Ставицкий, *Медицинская рентгенология: технические аспекты, клинические материалы, радиационная безопасность*, МНПИ, Москва, (2003).
8. А. С. Aisenberg, *Blood*, **93**, 761 – 779 (1999).
9. J. M. Cosset, M. Henry-Amar, B. Pellae-Cosset, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **21**, 447 – 449 (1991).
10. B. Dubray, M. Henry-Amar, J. H. Meerwaldt, et al., *Radiother. Oncol.*, **36**, 211 – 217, (1995).
11. Th. Herrmann, J. Schorcht, M. Molls, *Late Sequelae in Oncology / Eds. J. Dunst, R. Sauer, Berlin etc.*, Springer-Verlag, 135 – 140 (1995).
12. Z. Liao, S. Ha. Chul, M. T. Vlachaki, et. al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **50**, 971 – 977 (2001).
13. M. Tubiana, *Ann. Oncol.*, **13**(1), 5 – 9, (2002).

Поступила 25.02.09

EFFECT OF DRUG DICARBAMIN ON POSTRADIATION LEUKOCYTE COMPOSITION DYNAMICS IN THE PERIPHERAL BLOOD OF MICE

I. Ya. Moiseeva, A. I. Zinov'ev, I. V. Mozerova, and S. A. Filimonov

Department of General and Clinical Pharmacology, Penza State University, ul. Krasnaya 40, Penza, 440026, Russia

Effects of dicarbamin on the post-irradiation dynamics of leukocyte composition in the peripheral blood of mice have been studied upon oral administration of the drug in a single dose of 0.5, 5.0, 15.0, and 50.0 mg/kg. It is established that the drug doses of 5.0, 15.0, and 50.0 mg/kg produce statistically significant radioprotective effects. The leukocyte fall decreases due to segmented neutrophils and lymphocytes. In addition, the drug accelerates the process of restoration of the leukocyte cell numbers on the initial level.

Key words: Dicarbamin, leukocyte composition in the peripheral blood, post-irradiation dynamics