

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ К-48 И К-42 НА ИНДУКЦИЮ КОЕС

Ахмеджанова Г.К., Ибрагимов А.А., Карпышева И.В.

Введение. Гемопоэтические факторы роста - это большое "семейство" цитокинов, ответственных за регуляцию пролиферации, дифференцировки и функциональные особенности всех ростков гемопоэза. Многие из этих цитокинов играют важную роль не только в гемопоэзе, но во многих биологических процессах, а в частности в иммуномодуляции. Наиболее известные гемопоэтические факторы роста зарегистрированы для применения и использования в клинической практике во всем мире: гранулоцитарный

колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) и грануломоноцитарный КСФ (ГМ-КСФ).

Изучено влияние на КОЕс 15-ти новых цитостатиков, производных трополоновых алкалоидов, а также исходных колхицина и колхамина в сравнении с облученным контролем. У новых цитостатиков изучалась возможность стимуляции после лучевого воздействия пула стволовых кроветворных клеток (СКК), которые дают различные ростки кроветворения и обладают выраженной способностью стимулировать образование селезеночных колоний, изучалась

Целью настоящего исследования выяснение влияния соединений на индукцию КОЕс, а также на состояние костного мозга и периферической крови после лучевого воздействия после воздействия К-48 и К-42.

Методы исследования. Для изучения влияния соединений на численность эндогенных колониобразующих единиц в селезенке (КОЕс) проводили облучение мышей линии BALB/c на аппарате "АГАТ-РМ" в дозе 8-8,5 Гр, мощность дозы 1,1 Гр.мин, затем однократно вводили препараты в дозах 1 мг/кг и в ТД в/бр и на 9-е сутки после облучения изучали образовавшиеся колонии в селезенке по методике (Till J.E., Mc. Culloch E.A., 1961; Петров Р.В., Чередеев А.Н. 1974). У животных производился забор

костного мозга для определения клеточности костного мозга бедра, выделялись селезенки для определения количества эндогенных колоний (КОЕс), определялись гранулоциты и лейкоциты.

Результаты. Все 15 производных трополоновых алкалоидов вызывали индукцию КОЕс от 5,5 до 60 ед, причем при введении дозы 1 мг/кг стимуляция КОЕс под воздействием препаратов была выше (от 8 до 60 ед), чем при введении терапевтической дозы- от 5,5 до 40 ед. Наиболее интенсивно стимуляция КОЕс происходила под действием К-48 (60 и 40ед), К-42 (29 и 12), К-1(8 и 15ед), К-20(26 и 19,5), К-23 (34 и 16 ед), К-50(20 и 16 ед), К-60(16 и 20,5), К-61 (19,5 и 23,5 ед), эти 8 веществ также не снижали иммунитет после проведенного лечения. Наибольшей стимулирующей способностью на

выход колониобразующих единиц, обладает вещество К-48, причем в широком диапазоне концентраций.

Применение лучевой терапии приводит к резкому угнетению гемопоэтической системы: количество кариоцитов в костном мозге снижается от 20,2- в контроле до 4,5. В периферической крови лейкоциты снижаются в 3,4 раза, гранулоциты-в 21 раз, но количество КОЕс растет в 2,5 раза. К-48 увеличивает количества КОЕс по сравнению с контролем в 24-34 раза, К-42 в 5-6 раз, оба препарата способствует регенерации клеток костного мозга, восстанавливают состояния периферической крови после лучевого воздействия.

Выводы. К-42 и, в большей мере, К-48 являются индукторами пролиферации КОЕ-с и могут быть использованы для коррекции иммунной системы и гемопоэза, после проведенной лучевой и химиотерапии, причем доза применяемых веществ - 1 мг/кг - не вызывает никаких токсических проявлений. По-видимому, К-48 является индукторами колониестимулирующего фактора на одном из этапов дифференцировки стволовых клеток. Кроме того, К-48 может стать веществом, способным восстанавливать организм с угнетенным

кроветворением после химио- и радиотерапии, причем его применение для этих целей возможно в минимальных дозах, не вызывающих токсических проявлений (1,0 мг/кг).