

201

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (61) 2000



ний процес у контрольній групі оцінювався як слабкий, у II — помірний, у III і IV — виразний (табл. 2).

Отже, проведені дослідження довели, що ГА створює протизапальний і репаративний ефекти при травматичних ушкодженнях рогівки. Максимальна ефективність препарату відзначається при поєднаному призначенні — пероральному і місцевому, дещо менша — при місцевому застосуванні. Доволі ефективним є пероральне призначення ГА.

Глікозаміноглікани, які є складовими елементами сполучної тканини, беруть активну участь як у процесах метаболізму, так і в стимуляції репаративних процесів при ушкодженні структур сполучної тканини, до яких належить рогівка. Порушення метаболізму ГАГ, зниження їхнього рівня в стромі рогівки спостерігається при різних патологіях (травми, термічні й хімічні опіки, дистрофічні процеси у рогівці, тривале місцеве застосування глюкокортикоїдів) [6, 8, 9]. Здатність ГА нормалізувати вміст глікозаміногліканів у тканині рогівки спричинює як зменшення запальної реакції, так і стимулювання процесів репарації. Даний механізм впливу робить ГА перспективним препаратом для лікування багатьох захворювань ока.

Оскільки препарат є високо-ефективним при місцевому і досить виразно впливає при пероральному застосуванні, це дає можливість виготовляти різноманітні, економічно вигідні лікарські форми, розширює можливості застосування ГА у великого контингенту хворих.

Висновки

1. Глюкозаміну гідрохлорид має виразний протизапальний і репаративний вплив при експериментальних травмах рогівки, ймовірним механізмом якого є стимулювання синтезу ГАГ і колагену.

2. Протизапальний і репаративний вплив ГА на рогівку наявний як при місцевому, так і пероральному введенні, проте при місцевому застосуванні препарату його фармакодинамічні властивості значніші. Максимальний ефект відзначається при поєднаному — місцевому й пероральному — застосуванні ГА.

3. Висока ефективність ГА при різних шляхах уведення обумовлює можливість застосування ГА в офтальмології як у спеціальних офтальмологічних, так і у таблетованих лікарських формах, що дає змогу застосовувати його у різних контингентів хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Глюкозаміни — перспективні фактори для створення протизапаль-

них засобів / С. М. Дроговоз, І. А. Зупанець, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко, А. М. Семенов, С. І. Плющ // Фармацевт. журнал. — 1992. — № 2. — С. 37-41.

2. Влияние глюкозамина на анти-экссудативный эффект нестероидных противовоспалительных средств / И. А. Зупанец, С. М. Дроговоз, Н. В. Бездетко, И. Э. Речкиман, А. Н. Семенов // Фармакология и токсикология. — 1991. — № 2. — С. 61-63.

3. Зупанець І. А., Ісаєв С. Г., Павлій О. І. Глюкозіламіди заміщених бензойної кислоти, їх будова та протизапальна активність // Вісн. фармації. — 1998. — № 2. — С. 18-20.

4. Криков В. И., Савинкова И. Ю. Лекарственное обеспечение офтальмологических больных // Фармация. — 1995. — № 5. — С. 17-20.

5. Лекарственные препараты Украины 1999-2000 / Кол. авторов. — В 3-х т. — Харьков: Прапор, 1999. — Т. 1. — 622 с.

6. Экспериментальное исследование влияния тиотриазолина на лечение термического ожога роговицы / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, М. В. Карзов, Б. С. Безуглый, Л. Е. Саржевская, Е. В. Буянова // Офтальмол. журн. — 1995. — № 3. — С. 181-185.

7. Насыбуллина Н. М. Нестероидные противовоспалительные препараты и их лекарственные формы // Хим.-фарм. журн. — 1999. — № 2. — С. 30-35.

8. Гликозаминогликаны роговицы крупного рогатого скота как потенциальное лекарственное средство при применении в офтальмологической практике / Н. Н. Сигаева, З. А. Даутова, И. А. Басченко и др. // Там же. — 1997. — № 6. — С. 40-43.

9. Хорошилова-Маслова И. П., Андреева Л. Д. Изучение коллагенового профиля в новообразованной соединительной ткани в посттравматических глазах // Офтальмол. журн. — 1997. — № 2. — С. 115-120.

УДК 612.1/.8+612.419]:615.916'175

Т. М. Запорожець, В. П. Міщенко, О. І. Цебржинський,
В. В. Рябенко, О. В. Ткаченко

ЕФЕКТИ ВІНБЛАСТИНУ НА СИСТЕМУ КРОВІ, ОПОСЕРЕДКОВАНІ СТАНОМ КІСТКОВОГО МОЗКУ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Як відомо, сучасні протилейкозні цитостатичні препарати, що застосовуються в лікувальній практиці, є клітинною отрутою з різним механізмом впливу. Хіміотерапія ви-

сокими дозами різних цитостатиків і кортикостероїдів, радіотерапія супроводжуються сильним пригніченням кровотворення, розвитком нейтрофілопенії, що призводить до

різкого послаблення антимікробної резистентності, високого ризику інфекцій. Негативним є те, що вони діють не вибірково на лейкозний клітинний клон, а тільки пере-

важно на нього, і водночас з руйнуванням злоскісних клітин токсично впливають на кровотворні клітини кісткового мозку [1]. Цим обумовлений симптомокомплекс, який супроводжує протилейкозну хімотерапію.

Акалоїд барвінку рожевого вінбластин денатурує впливає на тубулін цитоскелета, спричинюючи К-мітоз. Він блокує мітоз у метафазі, спричинює розрив і непроникність мембранних каналів, що призводить до апоптозу, тому застосовується як протипухлинний засіб. На еритропоез, тромбоцитопоез, вміст гемоглобіну вінбластин суттєво не впливає, хоча призначається при лімфогранулематозі, деяких лімфомах і лейкозах, сприяючи лейкопенії [2]. Є дані, що вінбластин посилює пероксидацію у червоному кістковому мозку [3]. Але недостатньо вивчено вплив вінбластину на прооксидантно-антиоксидантний, імунний та гемокоагулюючий статус периферійної крові, що й є предметом вивчення.

Матеріали та методи дослідження

Інтактна група складалася з 10 щурів-самців середньою масою 180 г. Друга група — 13 щурів, у яких гостру гіпоплазію кровотворення спричинювали одноразовим введенням вінбластину внутрішньочеревинно дозою 0,1 мг на 100 г маси тіла [4].

Методи дослідження запозичено з посібника [5]. Загальний аналіз крові проводили за стандартними методиками. Визначення вмісту гемоглобіну здійснювали уніфікованим гемоглобінціанідним методом. Для обробки мієлограми застосовували пунктат кісткового мозку. Мазок забарвлювали за методикою Мая — Грюнвальда — Романовського і підраховували за загально визначеними методиками.

Визначали показники перекисного окислення ліпідів: кінетику накопичення продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, спонтанний гемоліз еритроцитів, дієнові кон'югати; активність ан-

тиоксидантних ферментів — супероксиддисмутази (СОД), каталази, церулоплазміну, вміст ліпопротеїдів низької густини. Можливими джерелами активного кисню — ініціатора ПОЛ — є ксантинооксидаза й дихальний вибух нейтрофілів, який оцінювали за показниками НСТ-тесту (тест із застосуванням нітросинього тетразолію) та показниками фагоцитозу. Дані імунограми та вміст імуноглобулінів підраховували за методикою К. А. Лебедевої і співавторів [6].

При вивченні гемокоагуляційних властивостей плазми визначали час рекальцифікації, протромбіновий, тромбіновий та каоліновий час, вміст антитромбіну 111 і фібриногену. Цифровий матеріал статистично оброблений з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

На 7-му добу після одноразового введення вінбластину загинуло 70 % тварин, причому відмічено численні спайки та перфорації стінок кишечника, некротичний стан шкіри і слизових оболонок ротової порожнини, гіпоплазію кісткового мозку.

Введення вінбластину щурам мало такі наслідки. У пунктаті червоного кісткового мозку порівняно з нормою зменшилася кількість мієлобластів на 27 %, мієлоцитів — на 24 %, метамієлоцитів — на 27 %, паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів — на 10 %, еозинофілів — на 62 %, мегакаріоцитів — утричі. Дещо зменшилася кількість поліхроматофільних нормобластів зросла кількість моноцитів у 19 разів, лімфоцитів — у 23 рази (табл. 1). Отже, мієлоїдні елементи збіднювалися.

У периферійній крові зменшилися вміст гемоглобіну з 123,9 до 98,5 г/л ($P < 0,05$), кількість лейкоцитів (з $4,45 \times 10^9$ /л до $2,88 \cdot 10^9$ /л ($P < 0,05$ (за рахунок паличкоядерних

Таблиця 1
Показники кісткомозкового пунктату у щурів при депресії кровотворення, спричиненій введенням цитостатичного препарату

Показники, %	Інтактні тварини, n=10	Контрольні тварини, що одержували вінбластин внутрішньочеревинно n=4
Мієлобласти	4,40±0,51	1,20±0,37**
Нейтрофільні:		
промієлоцити	1,80±0,37	2,75±0,67
мієлоцити	7,60±0,93	1,80±0,58**
метамієлоцити	12,20±0,97	3,25±0,56**
паличкоядерні	24,80±4,81	2,50±0,26**
сегментоядерні	18,60±0,93	13,40±1,44**
Еозинофіли	9,00±1,14	3,50±0,77**
Лімфоцити	9,20±1,07	21,50±3,32**
Моноцити	1,40±0,51	26,40±2,64**
Еритробласти	1,20±0,21	1,40±0,51
Пронормобласти	0,53±0,16	0,25±0,22
Нормобласти:		
базофільні	2,40±0,51	1,50±1,34*
поліхроматофільні	3,40±0,87	1,00±0,34
Плазматичні клітини	1,50±0,26	1,50±0,58
Мегакаріоцити	14,25±3,25	4,50±1,18**

Примітка. В табл. 1–3: достовірність відмінностей: * — між показниками в інтактній ($P < 0,05$); ** — контрольній ($P < 0,01$) групах тварин.

Показники імунітету та неспецифічної резистентності у щурів при депресії кровотворення, спричиненій введенням цитостатичного препарату

Показники	Інтактні тварини, n=10	Контрольні тварини, які одержували вінбластин внутрішньочеревинно, n=4
Т-лімфоцити, (Е-РУК), %	52,00±1,55	39,00±0,63**
В-лімфоцити, (М-РУК), %	20,00±3,66	41,00±0,63**
Теофілінрезистентні, %	8,40±2,06	16,80±0,37*
Теофілінчутливі, %	48,67±1,86	61,00±4,86**
Кількість нейтрофільних розеток (на 100 лейкоцитів)	64,20±2,01	62,80±2,46
О-клітини, %	27,60±2,62	16,80±0,58**
IgA, г/л	0,80±0,49	0,91±0,02
IgM, г/л	0,15±0,03	0,13±0,01
IgG, г/л	6,22±0,94	3,18±0,14*
Фагоцитарний індекс, %	34,60±2,68	27,20±1,02*
НСТ-тест (індекс стимуляції)	1,29±0,02	0,74±0,01*

Таблиця 3

Показники перекисного окислення ліпідів у щурів при депресії кровотворення, спричиненій введенням цитостатичного препарату

Показники	Інтактні тварини, n=10	Контрольні тварини, що одержували вінбластин внутрішньочеревинно, n=4
СГЕ, %	9,60±1,30	16,23±0,56**
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	22,26±1,79	17,57±0,65*
Концентрація ТБК-активних продуктів, мкмоль/л	6,38±0,84	14,91±0,45**
Концентрація ТБК-активних продуктів після 1,5 год інкубації, мкмоль/л	26,60±6,99	65,74±3,92**
Накопичення МДА за час інкубації, %	20,23±6,37	50,82±3,51**
Активність СОД, %	0,83±0,03	1,04±0,08*
Активність каталази, індекс	1,50±0,10	1,34±0,06
Концентрація церулоплазміну, мг/л	283,50±4,72	186,40±5,19**
ЛПНГ, г/л	0,23±0,02	0,16±0,01*

нейтрофілів, моноцитів), що призводило до зниженню фагоцитарного індексу на 21 %, зросла швидкість осідання еритроцитів (з 1,32 мм/год у інтактних тварин до 3,6 мм/год у контрольній групі тварин ($P<0,05$)). При цьому зменшилася стійкість мембран еритроцитів до кислотного гемолізу. Так, вірогідно зменшувалась загальна тривалість процесу гемолізу з 7,1 до 4,7 хв ($P<0,05$), час настання максимуму гемолізу — з 3,7 до 2,8 хв ($P<0,05$), зростала з 18,2 до 30,2 % ($P<0,05$) кількість зруйнованих еритроцитів. Кількість Т-лімфоцитів зменшилася на 25 %, О-клітин — на 39 %, кількість В-лімфоцитів і теофілін-резистентних клітин збільшилася удвічі, теофілінчутливих клітин — на 25 %, кількість нейтрофільних розеток не змінилася (табл. 2).

З боку гуморального імунітету вміст імуноглобулінів А і М не змінився, але удвічі знизився вміст у сироватці крові IgG.

Концентрація у крові первинних продуктів пероксидації знизилася на 21 %, що пов'язано зі зменшенням на 30 % вмісту в сироватці крові атерогенних ліпопротеїдів. Вміст вторинних продуктів пероксидації підвищився утричі, причому антиоксидантний потенціал знизився у 2,5 рази, активність супероксиддисмутази (СОД) зросла на 25 %, але каталазна активність не змінилася. На 36 % знизилася секреція печінкою антиоксиданта сироватки та реактанту гострої фази церулоплазміну. Внаслідок цих змін у 1,7 разу збільшився рівень спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ) перекисного походження (табл. 3).

Посилення пероксидації у крові призводило до розвитку гіперкоагуляції. Час рекальцифікації скоротився з 115,0 с у інтактних тварин до 35,0 с ($P<0,01$) у контрольній групі тварин, протромбіновий час

— з 20,4 до 14,0 с ($P<0,01$), відповідно, вміст антитромбіну зменшився на 41 %, вміст фібриногену збільшився з 2,2 до 5,0 г/л ($P<0,01$), тромбіновий та каоліновий час суттєво на змінився.

Отже, введення вінбластину в першу чергу вплинуло на

тканини, клітини яких постійно діляться: бластні клітини червоного мозку, епітелій слизових оболонок шлунково-кишкового тракту й шкіри, що відповідає механізму його дії. Поділ клітин найбільш порушений у еритробластів і мієлобластів, диференціація та

спеціалізація — у паличко-ядерних, посиленій вихід із депо відзначено у сегментоядерних гранулоцитів, моноцитів і лімфоцитів. Збіднення червоного кісткового мозку мієлоїдними елементами призвело до зменшення кількості лейкоцитів: нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів у периферійній крові. Зменшення кількості нейтрофілів супроводжується зниженням їх функції — рівня фагоцитозу. Зменшення кількості В-лімфоцитів відповідає зниженню рівня у сироватці крові IgG.

Незначне зменшення кількості базофільних нормобластів вказує на певні порушення еритропоезу, що у периферійній крові виражаються як модифікація структурно-функціональних особливостей еритроцитів та їх мембран: зменшення вмісту гемоглобіну, зниження стійкості до кислотного гемолізу, зростання ШОЕ. Отже, у кров виходили нестійкі форми еритроцитів.

Зменшення кількості мегакаріоцитів (попередників тромбоцитів) у червоному кістковому мозку має впливати на мікроциркуляцію, але більшою мірою — на розвиток гіперкоагуляції мало вплив посилення пероксидації, що відповідає їх функціональному взаємозв'язку [7].

Згідно з приростом малонового діальдегіду (МДА) за час інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбінатному буферному розчині антиоксидантний потенціал крові виявився зниженим, що вказує на ослаблення антиоксидантного захисту в самих еритроцитах. Зниження значень НСТ-тесту відповідає ослабленню функціональної активності нейтрофілів і порушує питання про джерела активних форм кисню. Активація субстратіндуцибельної СОД вказує на посилення продукції супероксиду, а зниження активності каталази сприяє дії перекису водню — продукту СОД. Враховуючи

зниження антиоксидантного потенціалу еритроцитів, можна припустити, що певний вклад вносить утворення метгемоглобіну, яке супроводжується генерацією супероксидного аніонрадикала. Тому мембрани еритроцитів більш чутливі до солянокислого гемолітика.

Збільшення відсотка моноцитів у пунктаті мозку у 18,9 разу і зменшення їх кількості у периферійній крові у 2,45 разу вказує на затримку їх виходу з депо у кров і можливе посилене використання у тканинах. Зменшення відсотка лімфоцитів у пунктаті у 2,34 разу при постійності плазмоцитів супроводжувалось зниженням кількості В-лімфоцитів у крові в 1,38 разу, Т-лімфоцитів — у 2,97 разу, 0-клітин — у 4,62 разу, тобто, як і у мегакаріоцитів, різко гальмується проліферація.

У пунктаті кісткового мозку відсоток мієлобластів зменшувался у 3,67 разу, промієлоцитів — збільшувався у 1,53 разу. Зменшувался відсоток мієлоцитів — у 4,22; метамієлоцитів — у 3,75; паличко-ядерних — у 9,92; сегментоядерних — у 1,39; еозинофілів — у 2,57 разу. В крові абсолютна кількість паличкоядерних нейтрофілів знизилась у 1,48 разу.

Гальмування мітозу відбувається на стадії промієлоцитів з послідуємим порушенням дозрівання метамієлоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, тобто спеціалізації та диференціації. Можливо, гальмується вихід деяких клітин із мозку у кров, де посилюється дозрівання паличкоядерних у сегментоядерні нейтрофіли. В еритроцитарному ростку збільшується відсоток еритробластів у 1,17 разу, зменшується відсоток пронормобластів у 2,12 разу, базофільних нормобластів — у 1,6 разу, поліхромних нормобластів — у 3,4 разу. У крові вміст гемоглобіну зменшується у 1,26 разу, кількість еритро-

цитів — у 1,10 разу, тобто гальмуються мітози пронормобластів і поліхромних нормобластів, частково — синтезу гему у ретикулоцитах.

Отже, вінбластин сприяє дисбалансу клітин-попередників у кістковому мозку, порушенню у крові клітинного складу та імунологічного статусу, опосередковано — посиленню пероксидації та ослабленню антиоксидантного захисту, розвитку гіперкоагуляції периферійної крові. Функція крові як системоутворювальна в організмі пов'язана з захистом і транспортом трофічних, регуляторних речовин, які впливають на інші системи та органи. Отруєння вінбластином можна вважати моделлю комплексного ушкодження червоного кісткового мозку за параметрами порушень мітозу та крові, клітинного складу, гемокоагуляції, антиоксидантного та імунологічного статусів, фагоцитозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокини. Биологические и противоопухолевые свойства. — К.: Наук. думка, 1998. — 315 с.
2. Лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. — Кн. 3. — К.: Дніпро, 1996. — 257 с.
3. Булкина З. П. Противоопухолевые препараты: Справочник. — К.: Наук. думка, 1991. — 301 с.
4. Торубарова Н. А. О взаимоотношении миелоидных стромальных элементов костного мозга при острой экспериментальной аплазии // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 1977. — № 2. — С. 211-214.
5. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині // І. П. Кайдашев, О. В. Катрушов, Л. В. Беркало та ін. — Полтава, 1997. — 271 с.
6. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
7. Мищенко В. П., Лобань-Червда Г. А. Коррекция антиоксидантной и свертывающей системы крови в физиологических условиях // Физиол. журнал. — 1989. — № 1. — С. 9-13.