

ВЛИЯНИЕ АКВАКОМПЛЕКСА ГЛИЦЕРОСОЛЬВАТА ТИТАНА НА АПОПТОЗ И МУТАГЕННУЮ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ТОЩЕЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ.

Гребнев Д.Ю.

ГОУ ВПО УГМА, ГУЗ СО ИМКТ, ЦНИЛ, Екатеринбург

Раскрытие новых механизмов регенерации тканей в экстремальных условиях позволяет определить и внедрить новые принципы патогенетической терапии, вести поиск новых активных факторов, влияющих на эти процессы. Однако в настоящее время остается актуальной проблема восстановления регенерации тканей в условиях воздействия экстремальных факторов, а ее успешное решение во многом зависит от поиска новых активных препаратов, способных усиливать тканевую регенерацию.

В этом отношении наше внимание привлек аквакомплекс глицеросольвата титана (АГТ, тизоль). Препарат тизоль рекомендован МЗ РФ (Р 001667/01 – 2002) в качестве лекарственного средства для местного применения как обладающий противовоспалительным действием, что послужило толчком для активного внедрения тизоля в клиническую практику и внесения в государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ (Ларионов Л.П., Емельянова И.В., 2003).

Известно, что результирующая клеточного обновления, дающая основание для оценки регенерации ткани, определяется учетом пролиферации клеток и программированной клеточной гибели (апоптоза). В этом отношении нельзя было исключить, что тизоль мог оказаться активным по отношению к обоим процессам.

Среди экстремальных факторов наше внимание было сосредоточено на действии ионизирующего излучения, поскольку его повреждающее действие распространяется преимущественно на быстрообновляющиеся ткани, которые нуждаются в поддержании высокого регенераторного потенциала.

Цель исследования. Поиск новых факторов, способных восстанавливать регенераторный потенциал быстрообновляющихся тканей после воздействия ионизирующего излучения.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 45 крысах линии Wistar, которые были подвержены воздействию ионизирующего излучения (ИИ) дозой 3,0Гр. Через час после воздействия ИИ крысам внутривенно вводился АГТ в дозах 2,5г/кг, 1,0г/кг, 0,1г/кг; контрольной группе крыс вводили 1 мл физиологического раствора. Через 24 часа в эпителии тощей кишки определяли апоптотический индекс (АИ) с помощью флуоресцентной метки Annexin V- FITC. Для

этого были изготовлены гистологические препараты тощей кишки, срезы толщиной 5мкм. Проллиферативную активность кишечного эпителия изучали с помощью определения митотического индекса (МИ); подсчитывали эпителиоциты в состоянии митоза, встречаемых на 3000 – 3500 подсчитанных эпителиоцитов, полученный результат выражали в процентах. С целью оценки мутагенной активности производился подсчет количества патологических митозов.

Результаты и обсуждение. После внутрибрюшинного введения лабораторным животным АГТ в дозе 2,5г/кг и 1,0г/кг установлено снижение выраженности апоптоза на 30% (АИ: $9,44 \pm 0,63$ %, $p < 0,05$) и на 15,6% (АИ: $11,39 \pm 0,99$ %, $p < 0,05$) соответственно относительно контроля (табл. 1). В то же время, после введения АГТ в дозе 2,5г/кг антиапоптогенный эффект был существенно более выражен, чем после введения АГТ в дозе 1,0г/кг (-30,7%).

Следует отметить, что на фоне введения АГТ в дозе 0,1г/кг не выявлено значимого изменения выраженности апоптоза.

Изучая индуцированную мутагенную активность в эпителии тощей кишки после воздействия ИИ, установлено, что ее снижение отмечено в случае использования АГТ в дозе 2,5г/кг. На фоне введения АГТ в дозах 1,0г/кг и 0,1г/кг не выявлено значимого изменения индуцированной мутагенной активности. На скорость клеточного обновления АГТ в изучаемых дозировках значимого эффекта не оказывал и изучаемый показатель не отличался от значений в контрольной группе.

Таблица 1.

Регенераторная и мутагенная активность эпителия тощей кишки лабораторных животных на 1 сутки после воздействия ИИ, дозой 3Гр, $M \pm m$, $n = 9$.

Группа	Доза	АИ,%	МИ,%	ПМ,%
АГТ 3Гр	0,1г/кг	$13,63 \pm 0,79$	$4,59 \pm 0,37$	$12,79 \pm 0,94$
АГТ 3Гр	1,0г/кг	$11,39 \pm 0,99^*$	$4,46 \pm 0,22$	$12,26 \pm 1,01$
АГТ 3Гр	2,5г/кг	$9,44 \pm 0,63^*$	$4,37 \pm 0,34$	$10,90 \pm 0,73^*$
Контроль 3Гр NaCl 0,9%	1мл	$13,49 \pm 0,81$	$4,67 \pm 0,36$	$13,23 \pm 1,46$
Интактный контроль 0Гр NaCl 0,9 %	1мл	$4,20 \pm 0,36$	$8,41 \pm 0,28$	$6,32 \pm 0,64$

Примечание: * отличие от контрольной группы лабораторных животных, подвергшихся воздействию ИИ, достоверно с $p < 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о существенном антиапоптогенном действии АГТ, величина которого зависит от вводимой дозы препарата. Учитывая отсутствие действия АГТ на пролиферацию эпителия тощей кишки и наличие антиапоптогенного действия, представляется перспективным использование АГТ в комбинации с препаратами, усиливающих пролиферативный ответ клеток. Тем самым возможно воздействие на обе составляющие процесса регенерации клеток: пролиферации (митоз) и запрограммированной гибели клеток (апоптоз).

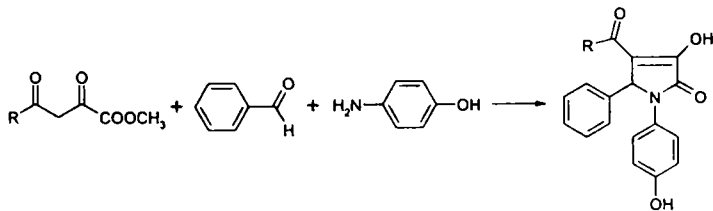
СИНТЕЗ 1-ГИДРОКСИАРИЛ-4-АЦИЛ-5-АРИЛ-3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

Армишева М.Н., Рассудихина Н.А., Гейн В.Л., Вахрин М.И.

ГОУ ВПО ПГФА Росздрава, Россия, Пермь, 614000, ул. Ленина, 48

Ранее в ряду замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов обнаружены вещества, проявляющие различные виды биологической активности [1]. Наиболее изучена антимикробная активность. Учитывая вышесказанное, представляло интерес ввести в положение 1 гетероцикла гидроксиарильный заместитель.

С этой целью нами была изучена реакция метиловых эфиров замещенных пировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и п-аминофенола. Проведенные исследования показали, что при взаимодействии указанных реагентов в эквимолярных количествах в уксусной кислоте при комнатной температуре с хорошими выходами образуются 1-(4-гидроксифенил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны.



Полученные соединения представляют собой окрашенные кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании в ледяной уксусной кислоте, нерастворимые в воде.

Структура соединений подтверждается данными ЯМР¹H спектроскопии. В ЯМР¹H