

С. А. Никишин, И. Я. Моисеева,  
Л. В. Ионичева, О. А. Водопьянова, В. Е. Небольсин

**ВЛИЯНИЕ ДИКАРБАМИНА НА КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ  
КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ КОСТНОГО МОЗГА  
ПРИ КУРСОВОМ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ  
ВВЕДЕНИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО  
РАДИОГЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ**

**Аннотация.** *Актуальность и цели:* изучение влияния на миелопоэз дикарбамина в лечебно-профилактическом режиме введения в дозе 4 мг/кг в условиях экспериментального пострадиационного костномозгового синдрома у кроликов. *Материалы и методы.* Сформировано три группы животных. Группа № 1 ( $n = 10$ ) являлась интактной. Животные групп 2 ( $n = 10$ ), 3 ( $n = 10$ ) подвергались однократному воздействию ионизирующей радиации. Животным группы 3 вводили препарат дикарбамин производства ОАО «ВалентаФарм» внутрь в дозе 4 мг/кг ежедневно пять раз до облучения и десять раз после облучения. Забор костного мозга проводили пунктированием подвздошной кости животных до начала эксперимента, на 3-и, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки опыта. *Результаты.* Дикарбамин в ранние сроки после лучевого повреждения статистически значимо уменьшал глубину пострадиационного дефицита клеток, составляющих нейтрофильный, лимфоцитарный, моноцитарный, эритрокариоцитарный и мегакариоцитарный ряды, в дальнейшем сокращал длительность пострадиационного дефицита клеток кроветворной ткани костного мозга путем нормализации процессов пролиферации и дифференцировки субпопуляций миелокариоцитов. Дикарбамин обеспечивал высокий уровень защиты пролиферирующих кроветворных предшественников в ранние сроки после лучевого воздействия и сокращал период костномозговой постлучевой цитопении; протективное действие препарата охватывало все ростки кроветворения.

**Ключевые слова:** дикарбамин, костный мозг, пострадиационная динамика, кролики.

S. A. Nikishin, I. Ya. Moiseeva,  
L. V. Ionicheva, O. A. Vodop'yanova, V. E. Nebol'sin

**INFLUENCE OF DICARBAMIN ON CELLULAR COMPOSITION  
OF BLOOD-FORMING TISSUES OF BONE MARROW  
AT COURSE HEALTH-CARE ADMINISTRATION  
IN EXPERIMENTAL RADIOGENIC BLOOD SYSTEM DAMAGE**

**Abstract.** *Background:* to investigate the influence of Dicarbamin on myelopoiesis in a health-care dosing regimen in a dose of 4mg per kg in conditions of experimental post-radiation bone marrow syndrome of rabbits. *Materials and methods.* 3 groups of animals were formed. Group 1 ( $n = 10$ ) was intact. Animals of groups 2 ( $n = 10$ ), 3 ( $n = 10$ ) were exposed a single impact of ionizing radiation. Daily animals from group no.3 were administered orally the drug Dicarbamin of «ValentaPharm» production in a dose of 4 mg per kg 5 times before and 10 times after exposure. The bone marrow puncture of animals ilium was carried out before the exper-

iment and at 3, 7, 10, 14, 21, 28 experiment day. *Results.* In the early period after radiation exposure Dicarbamin reduced statistically the intensity of post-radiation deficiency of cells forming neutrophil, lymphocyte, monocyte, erythrocyte and megakaryocyte series, then decreased the duration of post-radiation blood-forming cells deficiency by normalization of proliferation and differentiation processes in myelokaryocytes subpopulations. Dicarbamin provided a high level of protection of proliferating hematopoietic precursors in the early period after radiation exposure and decreased the period of bone marrow post-radiation cytopenia. The protective effect of the drug embraced all hematopoietic stem cells.

**Key words:** dicarbamin, bone-marrow, post-radiation dynamics, rabbits.

### Введение

Актуальной задачей фармакологии является разработка новых миелопротекторов, обладающих низкой токсичностью, возможностью длительного применения, способных уменьшать повреждение клеток крови, стволовых мультипотентных клеток костного мозга и ускорять восстановление гемопоэза [1–3], что существенным образом расширило бы возможности химио- и радиотерапии. С этой точки зрения для нас представляет научный интерес новый отечественный препарат дикарбамин (ОАО «ВалентаФарм, Россия, МНН – имидазолэтанамид пентандиовой кислоты), который ускоряет дифференцировку и функциональное созревание нейтрофилов и применяется в качестве средства сопровождения химиотерапии для снижения ее миелосупрессивных эффектов [1, 2, 4, 5].

### Материалы и методы

Исследование проведено в лаборатории кафедры «Общая и клиническая фармакология» Медицинского института Пензенского государственного университета. Эксперименты были выполнены на 30 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг. Животных содержали на стандартном пищевом рационе вивария со свободным доступом к воде. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.) и были одобрены локальным этическим комитетом.

С учетом цели исследования было сформировано три группы животных. Группа 1 ( $n = 10$ ) являлась интактной. Животные групп 2 ( $n = 10$ ), 3 ( $n = 10$ ) подвергались однократному воздействию ионизирующей радиации. Для моделирования лучевого повреждения проводилось облучение с помощью аппарата АГАТ-«С» разовой очаговой дозой 5 Гр, расстояние от источника ионизации до ионизируемой поверхности составляло 90 см, процентная доза равнялась 94 %, а максимальная доза облучения составила 5,31 Гр. Животным группы 3 вводили препарат дикарбамин производства ОАО «ВалентаФарм» внутрь в дозе 4 мг/кг ежедневно пять раз до облучения и десять раз после облучения. Для исследования костного мозга проводили пункцию подвздошной кости под местным обезболиванием 2,0 мл 2 % раствора новокаина при помощи асептической аспирации иглой Кассирского и шприцем (обезвоженными) до начала эксперимента, на 3-и, 7-е, 10-е, 14-е, 21-е, 28-е сутки. Из части полученного пунктата готовили мазки, другую – разводили для подсчета ми-

елокариоцитов и мегакариоцитов. Производили цитологический анализ мазков пунктата. Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированной версии программы STATISTICA 6.0 (StatSoft – Russia, 1999), BIOSTAT (S. A. Glantz, McGrawHill, перевод на русский язык – «Практика», 1998). Определялись основные статистические характеристики: среднее, стандартное квадратическое отклонение. Достоверность различий рассчитана с помощью *t*-критерия Стьюдента в случае равенства дисперсий, его модификации (*t*-критерий с отдельными оценками дисперсий) в случае неравенства дисперсий и с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

### **Результаты исследования**

В костном мозге на третьи сутки после радиоактивного воздействия на фоне дикарбамина абсолютное количество миелокариоцитов статистически значимо сократилось с  $16,01 \pm 2,96 \times 10^9/\text{л}$  до  $10,50 \pm 2,25 \times 10^9/\text{л}$ , однако было в шесть раз выше такового показателя в группе интактных животных (табл. 1).

Затем в кроветворной ткани костного мозга началось интенсивное накопление клеток-предшественниц, с седьмых суток показатель уже не отличался от такового в группе интактных животных, удерживаясь в дальнейшем в пределах  $12,50 \pm 3,03 \times 10^9/\text{л}$  –  $58,60 \pm 4,74 \times 10^9/\text{л}$ . Классической пострадиационной динамики с опустошением кроветворной ткани после лучевого повреждения, транзиторным подъемом за счет задействования сохраненных очагов кроветворения, повторным уменьшением общей клеточности отмечено не было. Абсолютное количество клеток-предшественниц в пробах оставалось на достаточно высоком уровне, статистически выше во всех контрольных точках такового в контрольной группе животных.

Численность мегакариоцитов после воздействия ионизирующей радиации на фоне дикарбамина сократилась в среднем вдвое в течение первой недели опыта ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ). Затем наблюдалось восстановление мегакариоцитарного ростка. Так, на седьмые сутки эксперимента абсолютное количество мегакариоцитов уже статистически значимо не отличалось от значения показателя в группе интактных животных и до конца эксперимента удерживалось на высоком уровне в пределах  $111,23 \pm 19,70 \times 10^6/\text{л}$  –  $181,25 \pm 21,90 \times 10^6/\text{л}$ . В контрольной группе первоначальный двухнедельный дефицит мегакариоцитов был значительно более глубоким.

Пострадиационное снижение митотической активности миелокариоцитов на фоне дикарбамина на третьи сутки после облучения уменьшилось в два раза, но оставалось выше в три раза значения показателя в контрольной группе, составив  $0,06 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ) (рис. 1). На седьмой день опыта пролиферативная активность миелокариоцитов была полностью восстановлена –  $0,09 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_1 = 0,531$ ,  $p_2 < 0,05$ ). В дальнейшем интенсивность пролиферативных процессов не снижалась, оставалась на весьма высоком уровне – от  $0,12 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  до  $0,88 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$  на различных этапах эксперимента. В контрольной группе животных отмечалось более длительное и более глубокое торможение митотической активности миелокариоцитов (рис. 1).

Таблица 1

Пострадиационная динамика абсолютного количества клеток костного мозга кроликов при курсовом лечебно-профилактическом введении дикарбамина в дозе 4 мг/кг, M (s)

Показатель	Сутки							
	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	28-е сутки	
1	2	3	4	5	6	7	8	
Миелокарициты $\times 10^9/\text{л}$	16,00 (3,41)	19,50 (3,41)	11,50 (4,83)	10,20 (2,34)	12,40 (2,80)	11,50 (2,19)	19,20 (2,76)	
	1,70 (0,29)*	2,50 (0,34)*	2,00 (0,34)*	3,00 (0,43)*	4,50 (0,63)*	84,00 (12,63)*	26,00 (5,20)*	
	<b>10,50 (2,25)*#</b>	<b>15,40 (3,02)*#</b>	<b>14,40 (3,06)#</b>	<b>12,50 (3,03)*#</b>	<b>11,80 (3,02)#</b>	<b>58,60 (10,74)*#</b>	<b>35,30 (7,23)*#</b>	
Мегакарициты $\times 10^3/\text{л}$	133,77 (22,03)	200,00 (34,63)	120,00 (16,12)	102,00 (22,45)	150,00 (23,50)	115,00 (14,21)	174,00 (20,46)	
	32,10 (5,88)*	25,00 (4,98)*	27,78 (4,80)*	35,00 (4,68)*	45,89 (6,18)*	842,36 (103,59)*	491,67 (64,90)*	
	<b>68,75 (8,1)#</b>	<b>81,25 (8,1)*#</b>	<b>92,50 (7,9)*#</b>	<b>93,75 (8,8)*</b>	<b>111,25 (19,7)*#</b>	<b>181,25 (21,9)*#</b>	<b>133,75 (11,3)#</b>	
Митоз $\times 10^9/\text{л}$	0,112 (0,021)	0,098 (0,022)	0,115 (0,027)	0,112 (0,022)	0,112 (0,019)	0,115 (0,011)	0,154 (0,013)	
	0,017 (0,011)*	0,025 (0,011)*	0,044 (0,009)*	0,060 (0,078)*	0,090 (0,01)	1,978 (0,443)*	0,390 (0,066)*	
	<b>0,063 (0,008)*#</b>	<b>0,092 (0,020)#</b>	<b>0,115 (0,021)#</b>	<b>0,163 (0,068)*#</b>	<b>0,194 (0,073)*#</b>	<b>0,879 (0,066)*#</b>	<b>0,565 (0,03)*#</b>	
Бластные клетки $\times 10^9/\text{л}$	0,595 (0,021)	0,623 (0,018)	0,432 (0,013)	0,558 (0,075)	0,481 (0,040)	0,581 (0,067)	0,612 (0,080)	
	0,120 (0,016)*	0,180 (0,015)*	0,150 (0,024)*	0,250 (0,067)*	0,385 (0,058)	6,640 (1,50)*	0,720 (0,111)	
	<b>0,422 (0,101)*#</b>	<b>0,546 (0,101)*#</b>	<b>0,578 (0,108)*#</b>	<b>0,409 (0,110)*#</b>	<b>0,266 (0,096)*#</b>	<b>1,849 (0,59)*#</b>	<b>1,495 (0,332)*#</b>	

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Промиеоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,986 (0,182)	1,365 (0,103)	0,690 (0,184)	0,816 (0,155)	0,868 (0,147)	0,805 (0,171)	1,152 (0,130)
	0,124 (0,084)*	0,185 (0,053)*	0,193 (0,046)*	0,253 (0,089)*	0,367 (0,094)*	4,768 (0,540)*	0,239 (0,041)*
Миелоциты $\times 10^9/\text{л}$	<b>0,367 (0,084)*#</b>	<b>1,371 (0,244)#</b>	<b>0,921 (0,073)*#</b>	<b>0,714 (0,14)#</b>	<b>0,703 (0,162)*#</b>	<b>4,098 (0,856)#</b>	<b>2,199 (0,433)*#</b>
	0,602 (0,098)	0,585 (0,096)	0,460 (0,085)	0,306 (0,087)	0,620 (0,095)	0,460 (0,068)	0,576 (0,091)
Метамиеоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,030 (0,045)*	0,081 (0,070)*	0,168 (0,097)*	0,211 (0,051)*	0,279 (0,059)*	2,996 (0,430)*	0,551 (0,145)
	<b>0,346 (0,047)*#</b>	<b>1,037 (0,047)*#</b>	<b>0,563 (0,087)*#</b>	<b>0,436 (0,25)*#</b>	<b>0,463 (0,22)*#</b>	<b>2,565 (0,43)*</b>	<b>1,289 (0,175)*</b>
Метамиеоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,587 (0,091)	0,780 (0,059)	0,575 (0,108)	0,612 (0,127)	0,744 (0,121)	0,460 (0,071)	0,960 (0,091)
	0,100 (0,016)*	0,159 (0,045)*	0,173 (0,027)*	0,232 (0,041)*	0,395 (0,049)*	2,389 (0,294)*	0,500 (0,067)*
Палочкоядерные нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	<b>0,237 (0,033)*#</b>	<b>0,806 (0,203)#</b>	<b>0,549 (0,087)#</b>	<b>0,425 (0,112)*#</b>	<b>0,425 (0,21)*</b>	<b>2,443 (0,422)*</b>	<b>1,257 (0,185)*#</b>
	0,999 (0,120)	1,560 (0,074)	0,920 (0,112)	0,714 (0,165)	0,868 (0,128)	0,920 (0,114)	1,536 (0,186)
Палочкоядерные нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	0,090 (0,012)*	0,130 (0,034)*	0,109 (0,018)*	0,194 (0,028)*	0,231 (0,041)*	4,501 (0,720)*	0,753 (0,089)*
	<b>0,449 (0,056)*#</b>	<b>0,819 (0,216)*#</b>	<b>0,934 (0,218)#</b>	<b>0,724 (0,147)#</b>	<b>0,820 (0,207)#</b>	<b>4,749 (1,024)*#</b>	<b>2,139 (0,358)*#</b>

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Сегментоядерные нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	1,419 (0,250)	2,535 (0,220)	1,380 (0,220)	1,428 (0,209)	1,488 (0,210)	1,495 (0,214)	2,304 (0,224)
	<b>0,190 (0,023)*</b>	<b>0,150</b> (0,034)	<b>0,043 (0,006)*</b>	<b>0,094 (0,012)*</b>	<b>0,134 (0,024)*</b>	<b>2,490</b> (0,41)*	<b>3,087 (0,540)*</b>
	<b>0,616 (0,123)*#</b>	<b>2,172</b> (0,451)*#	<b>1,426 (0,421)#</b>	<b>0,912</b> (0,231)#	<b>0,812</b> (0,93)*#	<b>6,900</b> (1,47)*#	<b>4,037 (1,029)*#</b>
Эозинофильные нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	0,174 (0,024)	0,195 (0,031)	0,230 (0,011)	0,102 (0,018)	0,124 (0,022)	0,230 (0,016)	0,192 (0,011)
	0,010 (0,001)*	0,028 (0,021)	0,027 (0,005)*	0,036 (0,003)*	0,048 (0,010)*	0,720 (0,094)*	0,279 (0,045)*
	<b>0,087 (0,01)*#</b>	<b>0,022</b> (0,01)*	<b>0,097 (0,025)</b> *#	<b>0,072 (0,022)*#</b>	<b>0,050 (0,066)*</b>	<b>0,624 (0,053)*#</b>	<b>0,069 (0,047)*#</b>
Базофильные нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
	<b>0,105</b> (0,009)*#	<b>0,184</b> (0,034)*#	<b>0,140 (0,012)*#</b>	<b>0,051 (0,014)*#</b>	<b>0,301 (0,009)*#</b>	<b>2,584 (0,328)*#</b>	<b>0,206</b> (0,038)*#
Пронормобласты $\times 10^9/\text{л}$	0,524 (0,125)	0,975 (0,105)	0,460 (0,089)	0,306 (0,076)	0,496 (0,069)	0,575 (0,105)	0,960 (0,194)
	0,107 (0,018)*	0,188 (0,045)	0,184 (0,020)*	0,248 (0,041)*	0,328 (0,048)*	4,381 (1,06)*	1,298 (0,23)*
	<b>0,442 (0,067)#</b>	<b>0,522</b> (0,122)*#	<b>0,519 (0,180)#</b>	<b>0,545</b> (0,0131)*#	<b>0,440 (0,091)#</b>	<b>1,937 (0,432)*#</b>	<b>1,276 (0,409)*</b>

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Нормоциты базофильные $\times 10^9/\text{л}$	1,588 (0,290)	0,975 (0,050)	0,460 (0,125)	0,612 (0,159)	0,744 (0,180)	0,460 (0,128)	0,768 (0,169)
	0,08 (0,018)*	0,094 (0,021)*	0,054 (0,012)*	0,097 (0,030)*	0,181 (0,029)*	4,624 (0,970)*	2,626 (0,780)*
	<b>1,434 (0,312)#</b>	<b>1,552 (0,342)*#</b>	<b>1,543 (0,35)*#</b>	<b>1,620 (0,26)*#</b>	<b>1,309 (0,69)*#</b>	<b>5,760 (0,52)*#</b>	<b>3,678 (0,809)*</b>
Нормоциты полихроматофильные $\times 10^9/\text{л}$	1,482 (0,2)	1,755 (0,05)	1,150 (0,27)	0,816 (0,19)	0,868 (0,21)	1,150 (0,2)	1,728 (0,23)
	0,220 (0,034)*	0,156 (0,059)	0,256 (0,033)*	0,411 (0,088)*	0,531 (0,079)*	9,188 (1,47)*	3,668 (0,890)*
	<b>1,464 (0,34)#</b>	<b>1,406 (0,344)#</b>	<b>1,467 (0,65)*#</b>	<b>1,541 (0,808)*#</b>	<b>1,245 (0,83)*#</b>	<b>5,472 (1,73)*</b>	<b>3,396 (0,75)*#</b>
Нормоциты оксифильные $\times 10^9/\text{л}$	2,683 (0,518)	3,120 (0,050)	1,610 (0,380)	1,224 (0,428)	1,860 (0,380)	1,610 (0,489)	2,688 (0,489)
	<b>0,210 (0,045)*</b>	<b>0,256 (0,059)</b>	<b>0,180 (0,026)*</b>	<b>0,267 (0,058)*</b>	<b>0,377 (0,056)*</b>	<b>5,453 (1,005)*</b>	<b>1,527 (0,238)*</b>
	<b>2,586 (0,409)#</b>	<b>2,714 (0,807)#</b>	<b>2,656 (0,637)#</b>	<b>2,790 (0,606)*#</b>	<b>2,255 (0,319)#</b>	<b>5,914 (1,091)*</b>	<b>4,334 (1,307)*#</b>
Моноциты $\times 10^9/\text{л}$	0,210 (0,021)	0,195 (0,045)	0,115 (0,028)	0,102 (0,018)	0	0,115 (0,023)	0,384 (0,048)
	0,040 (0,005)*	0,038 (0,008)*	0,050 (0,009)*	0,065 (0,077)*	0,090 (0,011)	2,481 (0,660)*	0,520 (0,078)*
	<b>0,057 (0,017)*#</b>	<b>0,058 (0,015)*#</b>	<b>0,151 (0,090)*#</b>	<b>0,046 (0,011)*#</b>	<b>0,051 (0,015)#</b>	<b>2,225 (0,523)*#</b>	<b>0,789 (0,152)*#</b>

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Лимфоциты $\times 10^9$ /л	3,746 (0,790)	4,290 (0,760)	2,415 (0,615)	2,346 (0,614)	2,976 (0,679)	2,530 (0,860)	4,224 (0,750)
	0,470 (0,085)*	0,740 (0,078)*	0,537 (0,072)*	0,569 (0,102)*	1,220 (0,104)*	29,815 (3,070)*	9,553 (1,659)*
	<b>1,651 (0,401)#</b>	<b>1,941 (0,431)#</b>	<b>2,623 (0,482)*#</b>	<b>2,007 (0,431)*#</b>	<b>2,581 (0,480)#</b>	<b>8,810 (2,460)*#</b>	<b>6,417 (1,820)*#</b>
Плазмоциты $\times 10^9$ /л	0,208 (0,048)	0,195 (0,0340)	0,230 (0,038)	0,204 (0,025)	0	0	0,384 (0,032)
	0,030 (0,008)*	0,025 (0,004)*	0,028 (0,005)*	0,038 (0,062)	0,042 (0,004)	0,843 (0,179)	0
	<b>0,048 (0,011)*#</b>	<b>0,111 (0,021)*#</b>	<b>0,140 (0,013)*#</b>	<b>0,114 (0,012)*#</b>	<b>0,088 (0,03)*#</b>	<b>0,489 (0,11)#</b>	<b>0,485 (0,101)</b>
Индекс созревания нейтрофилов (ИСН)	0,84 (0,02)	0,84 (0,01)	0,85 (0,02)	0,84 (0,016)	0,83 (0,011)	0,84 (0,02)	0,87 (0,03)
	0,91 (0,2)	1,51 (0,20)*	3,54 (0,11)*	2,42 (0,12)*	2,88 (0,16)*	1,61 (0,11)*	0,34 (0,03)*
	<b>0,85 (0,19)</b>	<b>0,97 (0,20)*#</b>	<b>1,08 (0,21)*#</b>	<b>0,86 (0,09)#</b>	<b>0,96 (0,08)*#</b>	<b>1,05 (0,18)*#</b>	<b>0,67 (0,12)*#</b>
Индекс созревания эритроцитов (ИСЭ)	0,65 (0,012)	0,65 (0,013)	0,64 (0,016)	0,65 (0,02)	0,66 (0,01)	0,65 (0,1)	0,65 (0,1)
	0,55 (0,14)*	0,59 (0,12)	0,63 (0,1)	0,66 (0,12)	0,65 (0,11)	0,62 (0,12)	0,57 (0,06)*
	<b>0,64 (0,12)*</b>	<b>0,69 (0,12)*</b>	<b>0,67 (0,12)*</b>	<b>0,67 (0,12)*</b>	<b>0,67 (0,12)*</b>	<b>0,67 (0,12)*</b>	<b>0,60 (0,12)*</b>

**Примечание.** Обычный шрифт – группа интактных животных; курсив – облечение без коррекции; жирный шрифт – облечение с введением дикарбамина; различия статистически значимы относительно: \* –  $p_1 < 0,05$  – интактной группы; # –  $p_2 < 0,05$  – группы с облечением без лекарственной коррекции.

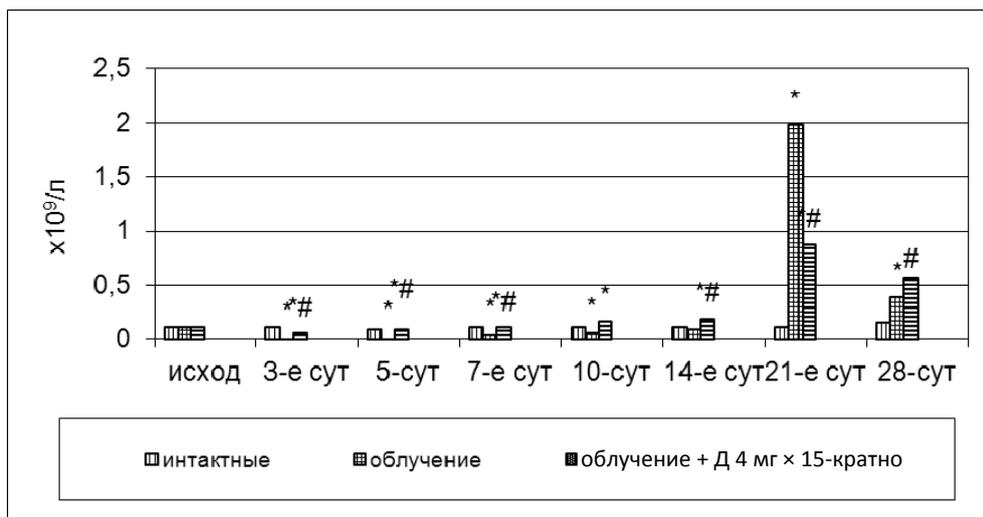


Рис. 1. Динамика количества митозов в пунктате костного мозга кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции дикарбамином. Различия статистически значимы относительно: \* –  $p < 0,05$  интактной группы; # –  $p < 0,05$  контрольной группы

В группе с использованием дикарбамина у всех животных через три дня после лучевого повреждения сократилось абсолютное содержание бластных клеток от  $0,59 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$  до  $0,42 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$ .

На седьмой день опыта этот пострадиационный дефицит был ликвидирован полностью, в пробах определялось  $0,58 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$  бластных клеточных форм ( $0,43 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$  у интактных животных;  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ). На 21-е сутки отмечено максимальное значение показателя, который составил  $1,84 \pm 1,50 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ), в конце эксперимента –  $1,50 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$  ( $0,62 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$  у интактных животных;  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 = 0,001$ ). В миелограмме существенные изменения имели место только в конце периода наблюдения. В группе контроля отмечался более продолжительный период послелучевого дефицита бластных клеток в сочетании с двукратным повышением их относительного содержания.

Абсолютное количество костномозговых промиелоцитов на фоне дикарбамина на третьи сутки после лучевого воздействия было меньше первоначального, равнясь  $0,38 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$  ( $0,99 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$  у интактных животных,  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ), однако уже на пятые сутки статистически значимо не отличалось от такового в группе интактных животных, сохраняясь на высоком уровне до конца наблюдения. В миелограмме наблюдалось постепенное медленное уменьшение процентного содержания данных клеток от  $6,25 \pm 1,12$  до  $2,85 \pm 0,15$  %. С аналогичной закономерностью развивались пострадиационные изменения абсолютного и относительного содержания в кроветворной ткани костного мозга миелоцитов и метамиелоцитов. При сравнении полученных данных с результатами группы контроля было отмечено, что на фоне дикарбамина существенно уменьшается глубина и продолжительность пострадиационной цитопении, устраняется феномен повторного падения абсолютных показателей миелокариоцитов пролиферативного гранулоцитарного пула.

Дикарбамин препятствовал снижению уровня лейкоцитов на третьей сутки опыта, в дальнейшем способствовал более интенсивному восстановлению показателя (рис. 2).



Рис. 2. Динамика абсолютного количества лейкоцитов в костном мозге кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции дикарбамидом. Различия статистически значимы относительно:

\* –  $p_1 < 0,05$  интактной группы; # –  $p_2 < 0,05$  контрольной группы

В частности, абсолютное количество костномозговых палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на фоне дикарбамина было меньше значения показателя в группе интактных животных на третьи и пятые сутки опыта ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ), однако уже на седьмые сутки не отличалось от него статистически значимо, составив соответственно  $0,93 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_1 = 0,899$ ,  $p_2 < 0,05$ ) и  $1,43 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_1 = 0,743$ ,  $p_2 < 0,05$ ). В дальнейшем до конца наблюдения у всех кроликов показатели оставались на достаточно высоком уровне. В миелограмме относительное содержание данных клеток было стабильным на всех этапах эксперимента. В группе контроля отмечался более глубокий и более продолжительный (до трех недель) период послелучевого дефицита зрелых гранулоцитов в костном мозге.

ИСН через трое суток после повреждения и использования дикарбамина составил  $0,85 \pm 0,19$  ( $p_1 > 0,05$ ,  $p_2 > 0,05$ ), оставался до конца эксперимента в пределах  $0,67 \pm 0,12 - 1,08 \pm 0,21$ . Таким образом, наблюдаемая динамика ИСН свидетельствовала о нормализации нарушенных вследствие облучения процессов дифференцировки гранулоцитов на фоне дикарбамина.

Период пострadiационной цитопении для клеток эозинофильного ряда продолжался в течение двух недель после лучевого повреждения с максимальной глубиной  $0,02 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$  на пятые сутки. В миелограмме существенных сдвигов не отмечалось. В серии без коррекции цитопенический эффект был более выражен и более продолжителен (до трех недель). Динамика абсолютного количества костномозговых клеток базофильного ряда была волнообразной с наименьшим значением на десятые сутки наблюдения, составив  $0,05 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ .

Дикарбамин удерживал количество клеток эритроидного ряда на протяжении всего эксперимента не ниже уровня интактных животных (рис. 3).

В частности, абсолютное число пронормобластов удерживалось в течение всего периода наблюдения на высоком уровне, статистически значимо

снизились относительно значения показателя в группе интактных животных лишь на пятые сутки наблюдения, составив  $0,52 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$  ( $0,96 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$  у интактных животных,  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ) (табл. 1). В миелограмме на третий день относительное количество данных клеток было уменьшено в два раза по отношению к исходным данным. В дальнейшем до 14-х суток процентное содержание пронормобластов превышало первоначальное, во второй половине эксперимента постепенно снизилось практически до исходного. Аналогичные данные были получены при определении абсолютного и относительного содержания в костном мозге базофильных нормоцитов (см. табл. 1). Таким образом, дикарбамин заметно снижал степень и тяжесть пострадиационного абсолютного дефицита пронормобластов и базофильных нормоцитов кроветворной ткани костного мозга.

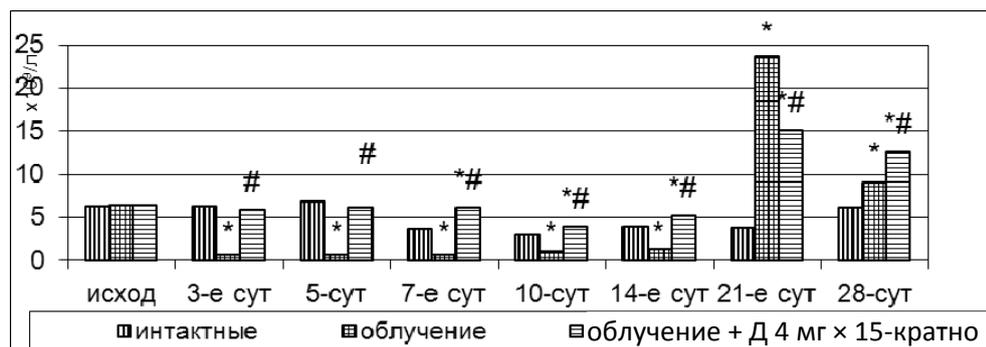


Рис. 3 Динамика абсолютного количества клеток эритроидного ряда в костном мозге кроликов при радиационном воздействии и фармакологической коррекции дикарбаминном. Различия статистически значимы относительно: \* –  $p_1 < 0,05$  интактной группы; # –  $p_2 < 0,05$  контрольной группы

Применение дикарбамина позволило полностью устранить абсолютную и относительную костномозговую цитопению нормоцитов полихроматофильной генерации (см. табл. 1). Показатель удерживался в течение всего периода наблюдения на высоком уровне, статистически значимо снижался относительно значения такого в группе интактных животных лишь на пятые сутки наблюдения, составив  $1,41 \pm 0,342 \times 10^9/\text{л}$  ( $1,76 \pm 0,50 \times 10^9/\text{л}$  у интактных животных,  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ), на 21-е и 28-е сутки превышал абсолютное количество нормоцитов полихроматофильной генерации у интактных животных 3,5 и 2 раза ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ). В миелограмме процентное содержание полихроматофильных нормоцитов также постоянно было выше исходного значения. Цитопенический период в группе контроля продолжался до конца третьей недели наблюдения с десятикратным дефицитом.

Закономерности пострадиационных изменений абсолютного и относительного количества оксифильных нормоцитов после использования дикарбамина были в целом аналогичны таковым других миелокариоцитов (см. табл. 1). Показатель удерживался в течение всего периода наблюдения на высоком уровне, статистически значимо не снижался относительно значения такого в группе интактных животных. У животных контрольной группы после радиоактивного воздействия отмечались значительные потери клеток данной генерации в костном мозге.

На фоне использования дикарбамина существенных изменений индекса созревания эритрокариоцитов не отмечалось.

Динамика абсолютного количества костномозговых промоноцитов и моноцитов в опытной группе после облучения была волнообразной: снижение показателя наблюдалось на 3-и, 5-е, 10-е, 14-е сутки, подъем – на 7-е, 21-е и 28-е сутки (см. табл. 1). В миелограмме на всех этапах эксперимента относительное содержание клеток моноцитарного ряда было не ниже первоначального или выше в 1,5–2 раза. В контрольной группе без коррекции наблюдалась глубокая двухнедельная костномозговая промоно- и моноцитопения.

В лимфоцитарном ряду на третьи и пятые сутки после облучения абсолютное количество клеток снизилось с  $3,75 \pm 0,78 \times 10^9/\text{л}$  до  $1,65 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$  и  $1,93 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$  соответственно (табл. 1). На седьмой день содержание в пунктате пролимфоцитов и лимфоцитов составило статистически значимо не отличалось от такового в группе интактных животных, составив  $2,62 \pm 0,48 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_1 = 0,430$ ,  $p_2 < 0,05$ ). На 21-е сутки численность пролимфоцитов и лимфоцитов существенно превысила первоначальное значение, равняясь  $8,81 \pm 2,70 \times 10^9/\text{л}$ . Относительное количество данных клеток на третьи сутки от интактных животных достоверно не отличалось, с 7-го по 14-й день уменьшилось до  $11,74 \pm 1,76 \%$  ( $23,77 \pm 3,80 \%$  у интактных кроликов). В конце третьей недели после облучения показатель равнялся  $21,47 \pm 3,25 \%$ , в конце наблюдения у 80 % животных вновь понизился до  $13,28 \pm 2,10 \%$ . По сравнению с результатами серии без коррекции дикарбамин обеспечивал достаточную защиту лимфоцитарного роста костномозговой кроветворной ткани.

Первоначальная реакция проплазмоцитов и плазмоцитов на лучевое повреждение в опытной группе выражалась в снижении абсолютного содержания этих клеток в пунктате в течение двух недель наблюдения, показатель варьировал от  $0,05 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$  до  $0,14 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ , превышал значение такового в контрольной группе животных ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ) (табл. 1). В дальнейшем абсолютное количество проплазмоцитов и плазмоцитов в пробах кроветворной ткани костного мозга было достаточно высоким:  $0,49 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$  –  $0,49 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$ . Относительное содержание данных клеток в течение всего периода наблюдения было уменьшено в среднем вдвое по отношению к первоначальному. Сравнительно с результатами контрольной группы у получавших препарат кроликов абсолютный дефицит плазматических клеток был менее глубоким.

### Выводы

1. Дикарбамин обеспечивал высокий уровень защиты пролиферирующих кроветворных предшественников в ранние сроки после лучевого воздействия, что выражалось в статистически значимом уменьшении глубины и длительности пострадиационного дефицита клеток кроветворной ткани костного мозга.

2. Дикарбамин способствовал нормализации процессов пролиферации и дифференцировки субпопуляций миелокариоцитов; протективное действие препарата охватывало все ростки кроветворения.

**Список литературы**

1. Окончательные результаты кооперативных исследований препарата дикарбамин в качестве гемапротектора при комбинированной химиотерапии у онкологических больных / М. Б. Бычков, Н. С. Бесова, С. В. Топчиева и др. // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 627–633.
2. Влияние дикарбамина на костномозговое кроветворение в условиях экспериментального костномозгового синдрома / И. Я. Моисеева, Л. В. Ионичева, С. А. Никишин, А. И. Зиновьев, В. Е. Небольсин // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 663–666.
3. **Ярмоненко, С. П.** Радиобиология – ответы на запросы времени / С. П. Ярмоненко // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 8–14.
4. Механизмы протективного действия «Дикарбамина» в отношении системы крови при цитостатическом воздействии / В. Е. Небольсин, В. В. Жданов, Г. Н. Зюзьков и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 312–316.
5. Модификация миелосупрессивного действия противоопухолевых цитостатиков с помощью перорального гематокорректора дикарбамина (экспериментальное исследование) / И. Д. Трещалин, Д. А. Бодягин, Э. Р. Переверзева и др. // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 769–744.

**References**

1. Bychkov M. B., Besova N. S., Topchieva S. V. et al. *Voprosy onkologii* [Problems of oncology]. 2009, vol. 55, no. 5, pp. 627–633.
3. Moiseeva I. Ya., Ionicheva L. V., Nikishin S. A., Zinov'ev A. I., Nebol'sin V. E. *Voprosy onkologii* [Problems of oncology]. 2012, vol. 58, no. 5, pp. 663–666.
3. Yarmonenko, S. P. *Medit'sinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* [Medical radiology and radiation safety]. 2006, vol. 51, no. 1, pp. 8–14.
4. Nebol'sin V. E., Zhdanov V. V., Zyuz'kov G. N. et al. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2010, vol. 150, no. 9, pp. 312–316.
5. Treshchalin I. D., Bodyagin D. A., Pereverzeva E. R. et al. *Voprosy onkologii* [Problems of oncology]. 2009, vol. 5, no. 6, pp. 769–744.

---

**Никишин Сергей Александрович**

врач, Пензенский областной  
онкологический диспансер (Россия,  
г. Пенза, пр. Строителей, 37а)

E-mail: nikishins@rambler.ru

**Nikishin Sergey Aleksandrovich**

Doctor, Penza Province Oncological  
Centre (37a Stroiteley avenue,  
Penza, Russia)

**Моисеева Инесса Яковлевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой общей  
и клинической фармакологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет (Россия,  
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: moiseeva\_pharm@mail.ru

**Moiseeva Inessa Yakovlevna**

Doctor of medical sciences, professor,  
head of sub-department of general  
and clinical pharmacology,  
Medical Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Ионичева Любовь Владимировна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра физиологии человека,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: [dvilv@mail.ru](mailto:dvilv@mail.ru)

**Ionicheva Lyubov' Vladimirovna**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of human  
physiology, Medical Institute, Penza  
State University (40 Krasnaya street,  
Penza, Russia)

**Водопьянова Ольга Александровна**

старший преподаватель, кафедра общей  
и клинической фармакологии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет  
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: [ol.vodopjanova@yandex.ru](mailto:ol.vodopjanova@yandex.ru)

**Vodop'yanova Ol'ga Aleksandrovna**

Senior lecturer, sub-department of general  
and clinical pharmacology, Medical  
Institute, Penza State University  
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

**Небольсин Владимир Евгеньевич**

генеральный директор,  
ООО «ФарминтерпрайсеЗ»  
(Россия, г. Москва,  
пр. Вернадского, 86, стр. 5)

E-mail: [nve1970@mail.ru](mailto:nve1970@mail.ru)

**Nebol'sin Vladimir Evgen'evich**

CEO, "Farminterprises" Ltd.  
(86 bldg 5 Vernadsky avenue,  
Moscow, Russia)

---

УДК 615.273.3+614.84

**Никишин, С. А.**

**Влияние дикарбамина на клеточный состав кроветворной ткани костного мозга при курсовом лечебно-профилактическом введении в условиях экспериментального радиогенного повреждения системы крови / С. А. Никишин, И. Я. Моисеева, Л. В. Ионичева, О. А. Водопьянова, В. Е. Небольсин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 3 (27). – С. 34–47.**