

ТРИТЕРПЕНОИД МИЛИАЦИН КАК ПРОТЕКТОР ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЦИКЛОФОСФАНОМ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

© 2019 г. Ю. А. Сарычева, А. А. Токарева, Т. В. Панфилова,
А. Д. Железнова, Б. А. Фролов*

*E-mail: K_pathphys@orgma.ru

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Поступила: 05.03.2019. Принята: 19.03.2019

Изучен антимуtagenный эффект милиацина по показателям хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей в условиях применения циклофосфана. Тритерпеноид значительно снижал относительное содержание aberrантных клеток и число aberrаций, что позволяет оценивать его как перспективное антимуtagenное средство.

Ключевые слова: миелокарициты, циклофосфан, хромосомные aberrации, милиацин, протекция

DOI: 10.31857/S102872210006953-3

Адрес: 460000, Оренбург, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра патологической физиологии. Фролов Борис Александрович. Тел.: 8 (3532) 500606 (доб. 325).

E-mail: K_pathphys@orgma.ru

Авторы:

Сарычева Ю. А., к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия;

Токарева А. А., ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия;

Панфилова Т. В., к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия;

Железнова А. Д., к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия;

Фролов Б. А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Предупреждение (ограничение) медикаментозных поражений органов при проведении противоопухолевой терапии является актуальной задачей, имеющей отчетливое прикладное значение [1]. Ранее было показано, что милиа-

цин оказывает защитное влияние при метотрексат-индуцированных поражениях печени у животных, не нарушая фармакокинетики химиопрепарата и его противоопухолевой эффективности [2].

Целью работы являлось изучение антимуtagenной активности тритерпеноида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Милиацин (3-β-метокси-Δ¹⁸-олеанен) получен из просяного масла и очищен прекристаллизацией из хлороформа. Исследования выполнены на 81 особи беспородных белых мышей, разделенных на девять групп. Хромосомные aberrации в клетках костного мозга (КМ) индуцировали однократным внутрибрюшинным (группа IV) или внутривенным (группа V) введением циклофосфана (ЦФ) – 20 мг/кг (положительные группы сравнения). Животным опытных групп милиацин вводился трехкратно внутрибрюшинно в разовой дозе 4 мг/кг в объеме 0,5 мл с суточными интервалами между введениями, завершившимися за 24 часа до внутрибрюшинного (группа VII) или внутривенного (группа IX) применения ЦФ. Соответствующими контролями служили группы мышей (VI и VIII), под-

вергавшиеся перед использованием ЦФ введению растворителя для милиацина: твина 21 ($1,6 \times 10^{-7}$ моль/кг) по аналогичной схеме. Отрицательными (фоновыми) группами сравнения служили интактные мыши (группа I), животные с трехкратным введением только растворителя (группа II) или только милиацина (группа III). Количество мышей в контрольных и опытных группах составляло от 8 до 17, в фоновых группах от 5 до 8 особей.

Животных IV–IX групп выводили из эксперимента через 24 часа после введения ЦФ; мышей II и III группа — через 48 часов после введения растворителя или тритерпеноида. В эти же сроки забивали интактных мышей (I). За 1 час до забоя (дислокация шейных позвонков) мышам всех групп внутрибрюшинно вводился колхицин (0,04% раствор по 0,1 мл на каждые 10 г веса). Суспензию клеток КМ получали их вымыванием из бедренных костей 0,56% раствором КСI с подсчетом количества миелокариоцитов и изготовлением препаратов. Клетки КМ фиксировали четырехкратно охлажденной смесью метанола и ледяной уксусной кислоты (3:1), после чего наносили на охлажденные предметные стекла, подсушивали над пламенем горелки и окрашивали красителем Гимза. Анализ хромосомных нарушений выполняли методом световой микроскопии (10×10). В препаратах отбирали клетки округлой формы с хорошим разбросом хромосом, без наложений с модульным числом 40. Учитывались фрагменты хромосом. В препаратах от каждого животного подсчитывалось не менее 100 метафазных пластинок (МП). Определялись показатели относительного количества МП с абберациями (%), количество аббераций на одну абберантную пластинку и суммарное количество аббераций на 100 МП. Уровень статистической значимости различий определяли непрямой дисперсионным анализом по критерию Краскела-Уоллиса и выражали в виде Me (Q 0,25–Q 0,75). Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интактные мыши (I) характеризовались незначительным относительным содержанием абберантных клеток (0,22%) и количеством аббераций на 100 МП (0,45). Введение растворителя (II) или милиацина (III) не приводило к существенным изменениям этих величин. ЦФ оказывал выраженный мутагенный эффект, проявлявшийся резким возрастанием исследуемых

показателей до значений, соответственно 35,3 (33,0–40,0%) абберантных клеток и 42,0 (40,0–56,0) аббераций на 100 МП при внутрибрюшинном введении (IV) и 47,0 (45,0–49,0%) и 127,0 (100,0–160,0) на 100 МП при внутривенном введении препарата (V). Предварительное использование растворителя не ослабляло мутагенной активности последующего внутрибрюшинного (VI) или внутривенного (VIII) введения ЦФ. Частота абберантных клеток составляла 31,0 (26,0–35,0%) при количестве аббераций на 100 МП 49,0 (43,0–56,0), а также 43,0 (41,0–44,0%) и 77,0 (82,0–93,0). Несмотря на снижение количества мутаций на 100 МП в VIII группе животных, оно не было статистически значимым. Предварительное введение милиацина оказывало антимуtagenное действие при последующих как внутрибрюшинном (группа VII), так и внутривенном (группа IX) введениях ЦФ. Относительное содержание абберантных клеток снижалось, соответственно до 3,0 (2,0–3,0%) и 14,0 (12,0–14,0%) при значениях числа аббераций на 100 МП — до 3,0 (2,0–4,0) и 17,0 (14,0–17,0).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предполагается, что подобный протективный эффект милиацина может быть обусловлен его антиоксидантной активностью, а также прямым мембранопротективным действием [3]. Усиление макрофагальной элиминации поврежденных клеток в присутствии милиацина, обуславливающее снижение частоты их выявления, представляется менее вероятным в связи с полученными ранее данными об отсутствии его влияния на поглотительную активность перитонеальных макрофагов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Курмуков И. А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний. Клиническая онкогематология 2010, 3(1), 60–66. [Kurkumov I. A. Treatment of hematooncology patients and drug-induced liver injury. Clinical oncohematology 2010, 3(1), 60–66].
2. Фролов Б. А., Калинина О. В., Кириллова А. В., Штиль А. А. Преодоление гепатотоксичности метотрексата. Клиническая онкогематология 2013, 6(1), 1–10. [Frolov B. A., Kalinina O. V., Kirillova A. V., Shtil A. A. Overcoming methotrexate induced liver toxicity: a role of triterpenoids. Clinical oncohematology 2013, 6(1), 1–10].
3. Фролов Б. А., Кириллова А. В. Милиацин как мембранопротектор. Защитное действие милиацина при детергент-индуцированной иммуносупрессии. Росс. аллергол. журн. 2011, 4(1), 402–403.

[Frolov B. A., Kirillova A. V. Miliacine as a membrano-protector. The protective miliacine action under deter-

gent-induced immunosuppression. Russian Journal of Allergy 2011,4(1), 402–403].

TRITERPENOID MILIACINE AS A PROTECTOR OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS INDUCED BY CYCLOPHOSPHAMIDE IN MICE BONE MARROW CELLS

© 2019 Yu. A. Sarycheva, A. A. Tokareva, T. V. Panfilova, A. D. Zheleznova, B. A. Frolov*

*E-mail: K_pathphys@orgma.ru

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Received: 05.03.2019. Accepted: 19.03.2019

A study of the antimutagenic effect of miliacin, assessed by indicators of chromosomal aberrations in mice bone marrow cells under the conditions of cyclophosphamide use, was carried out. Triterpenoid protected the mutagenic action of cyclophosphamide by the significant reduction of the relative content of aberrant cells and the number of aberrations, which makes it possible to evaluate it as a promising antimutagenic agent.

Key words: mielokaryocytes, cyclophosphamide, chromosomal aberrations, miliacin, protection

Authors:

Sarycheva Yu. A., associate professor of the Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

Tokareva A. A., assistant of the Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

Panfilova T. V., associate professor of the Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

Zheleznova A. D., associate professor of the Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia;

Frolov B. A., MD, professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: K_pathphys@orgma.ru