

ВЛИЯНИЕ 1,1-ДИ(АЗОЛИЛ-1)ИМИНОВ НА ЭРИТРОЦИТАРНУЮ СИСТЕМУ КРЫС

© 2013 В.Е. Кузьмина, А.А. Карева-Татарникова¹

Анализ отклонений показателей состояния эритроцитарной системы в условиях пятикратного внутрибрюшинного введения 1,1-ди(азолил-1)иминов установил выраженную способность этих соединений стимулировать эритропоэз.

Ключевые слова: 1,1-бис(2-метил-1Н-имидазолил-1)метанимин, 1,1-бис(4-метил-1Н-имидазолил-1)метанимин, 1,1-ди(1Н-1,2,4-триазолил-1)метанимин, эритроциты, гемоглобин, ретикулоциты, эритропоэз.

Введение

Несмотря на общеизвестность широкого спектра биологического действия азолсодержащих соединений, интерес к ним не ослабевает. По-прежнему актуальными остаются работы, посвященные выявлению биологических эффектов новых синтезированных веществ с азольным компонентом, поскольку некоторым из азолов и их производных свойственна потенциальная фармакологическая активность и на их основе получен целый ряд лекарственных средств [1–3].

Значительный интерес представляют исследования влияния азолсодержащих соединений на систему крови [4–10], которая под влиянием химических веществ различной природы одной из первых вовлекается в целостный ответ организма в форме разнообразных реакций, являясь тем самым одним из основных индикаторов его гомеостаза [11–13].

Цель настоящей работы состояла в определении характера действия на эритроцитарную систему крыс синтезированных на кафедре органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета 1,1-ди(азолил-1)иминов: 1,1-бис(2-метил-1Н-имидазолил-1)метанимина, 1,1-бис(4-метил-1Н-имидазолил-1)метанимина и 1,1-ди(1Н-1,2,4-триазолил-1)метанимина.

Методика исследования

Эксперименты проведены на 30 нелинейных крысах-самцах массой 180–200 г. Животным опытных групп пятикратно с интервалом в 48 часов внутрибрюшинно вводили 1 мл раствора одного из исследуемых соединений в разовой дозе 1 мг

¹Кузьмина Вера Ефимовна (kuzmina.v.76@mail.ru), Карева-Татарникова Анжела Александровна (kareva.juventina@mail.ru), кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

на 100 г массы тела. Контрольным крысам в том же объеме и по той же схеме вводили физиологический раствор. Кровь на анализ брали до введений, через 2,5 и 24 часа после каждого из пяти, а затем спустя 3, 5, 7 и 14 суток после их завершения. О характере влияния 1,1-ди(азолил-1)иминов на эритроцитарную систему судили по содержанию в периферической крови эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, а также морфологическим изменениям в зрелых клетках красной крови, применяя для их определения общепринятые в лабораторной гематологии методики [14]. Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием t-теста Стьюдента. Отклонения исследуемых параметров считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что синтезированные 1,1-бис(2-метил-1Н-имидазоллил-1)метанимин (**I**), 1,1-бис(4-метил-1Н-имидазоллил-1)метанимин (**II**) и 1,1-ди(1Н-1,2,4-триазолил-1)метанимин (**III**) вызвали *увеличение* количества эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови: максимальные значения этих изменений в периоде пятикратного введения **I-III** представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние 1,1-ди(азолил-1)иминов на эритроцитарную систему крыс

Воздействие	Количество эритроцитов (М*10 ¹² /л) М ± m	Содержание гемоглобина (г/л) М ± m	Число ретикулоцитов (на 1000 эритроцитов) М ± m
Контроль	3,73 ± 0,36	102,00 ± 2,42	1,50 ± 0,14
Вещество I	4,42 ± 0,10	117,33 ± 7,15	6,50 ± 1,63 *
Контроль	3,15 ± 0,05	94,50 ± 4,10	1,60 ± 0,60
Вещество II	4,19 ± 0,25 *	114,90 ± 3,61 *	6,00 ± 1,41 *
Контроль	3,15 ± 0,04	94,50 ± 4,10	0,30 ± 0,05
Вещество III	4,03 ± 0,16 *	120,00 ± 0,19 *	1,50 ± 0,41 *

Примечание. * — $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем.

Отмеченная направленность отклонений показателей состояния эритроцитарной системы является свидетельством стимулирующего влияния **I-III** на нее. Значительный рост числа ретикулоцитов (при введении **I** и **II** максимально на 500,0 %, а при введении **III** максимально на 400,0 %) говорит о непосредственном действии исследуемых соединений на костномозговое кроветворение — стадии образования и созревания предшественников зрелых эритроцитов. Это, в свою очередь, вероятно, обусловлено присутствием в химической структуре **I-III** азольного компонента, для которого характерно стимулирующее влияние на эритропоэз [15].

Степень увеличения в периферической крови количества эритроцитов и гемоглобина оказалась значительно слабее: возрастание обоих параметров при введении **I** соответственно равнялось 18,5 % ($p > 0,05$) и 12,3 % ($p > 0,05$); при введении **II** — 33,0 % ($p < 0,05$) и 21,6 % ($p < 0,05$); при введении **III** — 28,0 % ($p < 0,05$) и 27,0 % ($p < 0,05$). Приведенные экспериментальные данные свидетель-

ствуют о значительно меньшем воздействии **I–III** на уровне эритроцитов периферической крови, которое, как известно, реализуется посредством изменения структурно-функционального состояния их мембран [16].

Значимым критерием в оценке характера влияния биологически активных веществ является пролонгация вызванных ими эффектов. Полученные в наших экспериментах максимальные значения изменений количества эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов в отставленные от периода пятикратного введения **I–III** сроки представлены в табл. 2.

Таблица 2

Отдаленное влияние 1,1-ди(азолил-1)иминов на эритроцитарную систему крыс

Воздействие	Количество эритроцитов (М*10 ¹² /л) М ± m	Содержание гемоглобина (г/л) М ± m	Число ретикулоцитов (на 1000 эритроцитов) М ± m
Контроль	3,83 ± 0,20	111,45 ± 3,41	0,50 ± 0,11
Вещество I	4,29 ± 0,21	113,00 ± 3,31	5,50 ± 1,01 *
Контроль	3,42 ± 0,17	103,50 ± 3,32	1,30 ± 0,21
Вещество II	4,46 ± 0,24 *	109,66 ± 3,40	1,50 ± 0,34
Контроль	3,46 ± 0,12	108,50 ± 3,84	1,30 ± 0,21
Вещество III	3,68 ± 0,21	121,67 ± 4,51	5,30 ± 1,08 *

Примечание. * — $p \leq 0,05$ в сравнении с контролем.

Как следует из данных табл. 2, сохранность статистически значимых эффектов **I–III** в отставленные от периода их введения сроки проявилась в динамике числа ретикулоцитов под влиянием **I** и **III** и в динамике количества эритроцитов под влиянием **II**. Установленный факт позволяет охарактеризовать исследуемые соединения как вещества пролонгированного действия.

По средней совокупности максимальных отклонений параметров периферической крови, выраженных в процентах от контроля, соединениям **I** и **III** присуща сравнительно большая биологическая активность — 175,3 и 145,6 %, соединению **II** — меньшая — 100,4 %.

Такой критерий состояния эритроцитарной системы, как отсутствие в зрелых клетках красной крови типичных для патологии морфологических изменений в условиях применения **I–III**, говорит об их нетоксичности [17].

Итак, установленная в ходе исследования выраженная способность 1,1-ди(азолил-1)иминов стимулировать эритропоэз является достаточным основанием для дальнейшего синтеза подобных соединений в целях изыскания оптимальной основы для получения высокоэффективных препаратов класса эритропоэтинов.

Литература

- [1] Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 2000. 560 с.
- [2] Граник В.Г. Лекарства, фармакология, биохимия и химические аспекты. М.: Вузовская школа, 2001. 408 с.

- [3] Регистр лекарственных средств России // Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник. М.: РЛС, 2003. 1440 с.
- [4] Синтез производных 1-цианобензимидазола и их влияние на резистентность эритроцитов / П.П. Пурьгин [и др.] // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36. № 9. С. 19–20.
- [5] Сравнительный анализ влияния дибазола и 1-цианодиназола на морфофункциональное состояние лейкоцитов / В.Е. Кузьмина [и др.] // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. 2003. № 2(28). С. 160–167.
- [6] Кузьмина В.Е. Реакции белой крови на действие новых гидразидных производных N-бензимидазолов // Бюллетень сибирской медицины. 2005. Т. 4. Прил. 1. С. 37
- [7] Синтез и изучение иммуностимулирующей активности имидазол-1-илкарбок(N¹-бензоил)амидразона / О.Н. Нечаева [и др.] // Состояние и перспективы развития сервиса: образование, управление, технологии: материалы науч.-техн. конф. Самара, 2006. С. 157–159.
- [8] Синтез бензимидазол-1-илкарбок(N¹-бензоил)амидразона, 1,2,4-триазол-1-илкарбок(N¹-бензоил)амидразона и анализ их иммуностимулирующей активности / О.Н. Нечаева [и др.] // Современные сервисные технологии. Научные исследования аспирантов и молодых ученых: материалы Всероссийской науч.-техн. конф. Самара, 2007. С. 253–256.
- [9] Кузьмина В.Е., Пурьгин П.П. Влияние гидразидов 4-(1H-азол-1-илметил)бензойной кислоты на эритроцитарную систему // Известия Самарского науч. центра РАН. Спец. выпуск "XIII Конгресс. Экология и здоровье человека". 2008. Т. 2. С.80–83.
- [10] Пурьгин П.П., Кузьмина В.Е., Осянин В.А. Синтез гидразидов 4-(1H-азол-1-илметил)бензойной кислоты и их влияние на лейкоцитарную систему крыс // Хим.-фарм. журн. 2010. Т. 44. № 6. С. 19–21.
- [11] Гематология. Новейший справочник / под ред. К.И. Абдулкадырова. М.; СПб., 2004. 918 с.
- [12] Ермакова Н.В. Физиология крови. М.: РУДН, 2005. 350 с.
- [13] Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса. М.: Медицина, 2006. 631 с.
- [14] Лабораторная гематология / С.А. Луговская [и др.]. М.; Тверь: Триада, 2006. 224 с.
- [15] Машковский М.Д. Лекарственные средства. Справочное издание. М.: Новая волна, 2005. 444 с.
- [16] Габугалимова Р.А., Соколов В.В. Использование эритроцитов для оценки воздействия химических соединений на организм работающих // Гигиена труда и проф. заболевания. 1988. № 7. С. 28–30.
- [17] Козинец Г.И., Макаров В.И. Интерпретация анализов крови и мочи и их клиническое значение. М.: Триада-Х, 1998. 103 с.

EFFECT OF 1,1-DI(AZOLIL-1)IMINS ON ERYTHROCYTIC SYSTEM OF RATS© 2013 V.E. Kuzmina, A.A. Kareva-Tatarnikova²

The analysis of deviation in parameters of erythrocytic system state in condition of 1,1-di(azolil-1)imins administration has established the expressed ability of these substances to stimulate erythropoiesis.

Key words: 1,1-bis(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methanimine, 1,1-bis(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)methanimine, 1,1-di(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methanimine, erythrocytes, hemoglobin, reticulocytes, erythropoiesis.

Paper received 7/*VIII*/2013.

Paper accepted 7/*VIII*/2013.

²Kuzmina Vera Efimovna (Kuzmina.V.76@mail.ru), Kareva-Tatarnikova Angela Alexandrovna (kareva.juventina@mail.ru), the Dept. of Human and Animal Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.