

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ДИБАЗОЛА И 1-ЦИАНОДИБАЗОЛА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ

© 2003 В.Е. Кузьмина, Л.М. Хисмятуллина,¹
П.П. Пурыгин, О.Н. Лабазова²

Исследовано влияние дибазола и его нового производного 2-бензил-1-цианодибазола на картину белой крови крыс. Результаты сопоставительного анализа лейкоцитарных реакций, зарегистрированных в условиях применения исследуемых азолов, свидетельствуют о преимущественной активации механизмов неспецифической резистентности организма. Отмечена большая выраженность этой активации при введении 1-цианодибазола.

Введение

Известно, что значительное число соединений бензимидазольного ряда обладает выраженной фармакологической активностью. При этом некоторые лекарственные препараты, синтезированные на основе бензимидазола, кроме основного терапевтического эффекта иллюстрируют примеры благоприятного побочного действия на организм. Так, дибазол, используемый в клинической практике в качестве гипотензивного средства, оказывает иммуностимулирующее влияние посредством активации различных функций лейкоцитов [1–4]. Одним из возможных путей усиления этого положительного действия дибазола является, на наш взгляд, синтез на его основе цианопроизводных, поскольку эффекты данных соединений проявляются в системах, обеспечивающих поддержание гомеостаза и общую реактивность организма, в частности, в системе крови [5–9].

¹ Кузьмина Вера Ефимовна, Хисмятуллина Лилия Мухамедхарисовна, кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

² Пурыгин Пётр Петрович, Лабазова Ольга Николаевна (labazova@mail.ru), кафедра органической химии Самарского государственного университета.

В задачу настоящего исследования входило проведение сравнительного анализа влияния дибазола и синтезированного на кафедре органической химии Самарского госуниверситета 2-бензил-1-цианодибазола на морфофункциональное состояние лейкоцитов.

Методика исследований

Работа выполнена на 24 беспородных крысах-самцах массой 180–230 г. Животным двух опытных групп пятикратно с интервалом в 48 часов вводили внутривенно 1 мл раствора исследуемых соединений в разовой дозе 1 мг на 100 г массы тела. Крысам контрольной группы в том же объеме и в те же сроки инъецировали физиологический раствор. Оценку характера влияния дибазола и 1-цианодибазола проводили на основе анализа динамики в периферической крови общего числа лейкоцитов, отдельных лейкоцитарных форм и морфологических изменений в них, используя традиционные в гематологической практике методики [10]. У всех животных анализ крови осуществляли до начала введений, через 2,5 и 24 часа после каждой инъекции, а затем через две недели по их завершении.

Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с определением уровня значимости различий по Стьюденту.

Результаты исследований и их обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты показали, что введение животным как дибазола, так и синтезированного на его основе 1-цианодибазола привело к разнообразным изменениям в периферической крови количества всех групп лейкоцитов, но не их морфологии (табл. 1 и 2).

В условиях применения дибазола отмечено увеличение числа моноцитов, эозинофилов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов. Динамика количества лимфоцитов носила лейкопеническую направленность. Зарегистрированное возрастание численности мононуклеаров, молодых и зрелых форм нейтрофилов в сочетании с уменьшением содержания лимфоцитов свидетельствует об активации механизмов неспецифической резистентности организма, важнейшими из которых являются моноциты [11–13]. Прослеженное в динамике последних нарастание эффекта дибазола сопоставимо с имеющимися в литературе фактами о способности некоторых производных бензимидазола усиливать фагоцитарную активность макрофагов, проявляющуюся, как правило, на фоне повышения в периферическом русле моноцитов [14].

Таблица 1

Изменение количества различных групп лейкоцитов (в % от их общего числа) под влиянием дибазола

Сроки наблюдения	Моноциты		Молодые нейтрофилы		Эозинофилы		Зрелые нейтрофилы		Лимфоциты	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Через 2,5 часа после 1-го введения Д	4,20±0,78	3,83±0,64	1,33±0,23	1,50±0,23	1,60±0,33	3,50±0,41*	42,83±5,10	47,00±7,58	51,66±5,10	47,00±7,66
Через сутки после 1-го введения Д	5,33±0,39	6,33±0,55	1,40±0,36	1,75±0,38	1,75±0,36	1,80±0,43	37,16±7,62	31,16±7,95	55,16±7,76	59,83±7,15
Через 2,5 часа после 2-го введения Д	4,50±0,56	3,50±0,61	1,33±0,23	1,75±0,61	1,75±0,30	2,75±0,33*	40,33±4,20	54,00±5,20*	53,16±4,60	39,55±5,40
Через сутки после 2-го введения Д	4,00±0,72	4,60±0,22	1,40±0,22	3,33±0,42	2,50±0,89	2,75±0,90	33,50±6,84	38,12±7,25	58,83±6,55	57,50±7,35
Через 2,5 часа после 3-го введения Д	3,50±0,22	4,80±0,43*	1,00±0,17	1,33±0,23	1,25±0,20	1,72±0,20	41,50±4,65	45,00±7,90	53,50±4,60	49,50±7,31
Через сутки после 3-го введения Д	4,16±0,42	5,66±0,56*	1,33±0,20	2,01±0,22*	1,60±0,36	1,70±0,22	42,50±2,22	30,66±7,14	67,33±1,93	60,66±6,70
Через 2,5 часа после 4-го введения Д	4,50±0,50	6,16±0,55*	1,60±0,36	2,00±0,40	2,35±0,20	2,75±0,50	40,16±4,61	45,70±6,82	52,33±4,50	50,16±6,11
Через сутки после 4-го введения Д	4,16±0,59	6,33±0,72*	1,33±0,19	2,00±0,20	2,20±0,44	2,11±0,23	32,83±6,60	37,36±5,22	60,50±6,05	58,00±6,10
Через 2,5 часа после 5-го введения Д	2,66±0,55	5,00±0,78*	1,33±0,40	1,60±0,36	2,25±0,51	2,00±0,57	44,00±5,26	52,00±6,06	51,33±4,83	40,00±4,16
Через сутки после 5-го введения Д	3,60±0,46	5,00±0,36*	1,50±0,23	1,80±0,21	1,75±0,20	1,33±0,23	40,33±4,08	29,50±2,58	68,50±4,07	68,83±2,60
Через 2 недели после окончания введений Д	3,33±0,55	10,33±1,40*	1,00±0,12	1,60±0,20*	1,75±0,20	2,20±0,44	31,33±2,90	30,66±4,44	63,50±2,89	55,83±4,80

Примечание: Д — дибазол; * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Изменение количества различных групп лейкоцитов (в % от их общего числа) под влиянием 1-цианодибазола

Сроки наблюдения	Моноциты		Молодые нейтрофилы		Эозинофилы		Зрелые нейтрофилы		Лимфоциты	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Через 2,5 часа после 1-го введения ЦД	8,42±1,00	3,33±0,64	0,83±0,20	1,58±0,23*	0,17±0,07	0,80±0,11*	43,00±0,80	57,33±0,79*	47,62±5,00	36,83±2,36
Через сутки после 1-го введения ЦД	11,25±1,00	2,16±0,50*	0,75±0,15	1,25±0,16*	0,33±0,09	1,16±0,21*	39,50±5,20	49,33±5,86	50,10±5,00	46,50±4,22
Через 2,5 часа после 2-го введения ЦД	6,70±0,45	3,08±0,30*	0,25±0,09	0,92±0,24*	0,25±0,07	0,80±0,20*	48,59±0,50	49,58±1,05	44,23±2,00	44,01±2,34
Через сутки после 2-го введения ЦД	11,16±0,50	2,91±0,20*	0,85±0,17	0,78±0,17	0,42±0,10	1,25±0,30*	39,32±5,00	48,91±5,91	48,20±2,90	46,25±4,30
Через 2,5 часа после 3-го введения ЦД	8,83±0,39	4,33±0,30*	1,08±0,20	1,20±0,33	0,33±0,09	1,10±0,21*	38,00±3,40	54,33±4,08*	51,82±6,00	39,41±4,42
Через сутки после 3-го введения ЦД	10,16±0,60	3,16±0,51*	0,80±0,09	1,25±0,20	0,25±0,06	0,80±0,10*	36,00±1,40	51,00±4,61*	52,70±4,20	44,25±5,20
Через 2,5 часа после 4-го введения ЦД	9,50±0,80	4,33±0,54*	1,00±0,20	1,16±0,35	0,17±0,07	0,70±0,11*	49,92±2,10	53,25±4,24	39,80±3,30	40,66±5,25
Через сутки после 4-го введения ЦД	8,50±0,30	2,58±0,20*	0,80±0,04	1,12±0,30	0,33±0,03	0,90±0,16*	31,78±2,70	47,00±3,61*	59,50±4,70	48,75±4,51
Через 2,5 часа после 5-го введения ЦД	7,90±0,80	3,66±0,70*	0,80±0,04	0,90±0,14	0,50±0,09	1,50±0,33*	35,40±2,80	52,00±4,62*	56,90±3,70	42,91±5,21
Через сутки после 5-го введения ЦД	7,60±0,50	3,25±0,24	0,83±0,18	1,00±0,16	0,33±0,04	0,75±0,13*	32,41±3,00	41,66±3,77	58,80±3,60	53,83±3,51
Через 2 недели после окончания введения ЦД	9,82±0,36	1,30±0,30*	0,83±0,11	0,62±0,09	0,25±0,09	0,80±0,11*	31,00±3,00	33,33±3,48	58,20±6,00	64,41±3,20

Примечание: ЦД — 1-цианодибазол; * — $p < 0,05$.

Увеличение количества полиморфноядерных нейтрофилов на протяжении всего периода наблюдений является доказательством закономерного поступления этих клеток из синусов костного мозга, где сосредоточен основной их резерв [15], а значительное возрастание содержания палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов позволяет говорить об одновременном влиянии дибазола на ранние стадии гранулоцитопоза.

Динамика числа лимфоцитов в периферической крови прежде всего отражает состояние механизмов специфической адаптации [10]. Поскольку реализация функций лейкоцитов проходит в тканях, наблюдаемую в наших экспериментах лимфопению можно объяснить усилением перехода анализируемой популяции агранулоцитов из крови в места разрешения специфических реакций адаптации. Приведенное объяснение находится в согласии с данными литературы о стимулирующем влиянии производных имидазола на функциональные свойства клеток именно лимфоидного ряда [16]. Об активации специфических механизмов адаптации свидетельствует и повышение количества эозинофилов в периферическом русле. Такой характер динамики числа эозинофильных гранулоцитов закономерно проявляется в ситуации формирования реакции гиперчувствительности, которая в той или иной мере развивается на прием многих лекарственных препаратов [3].

Сопоставительный анализ отклонений в содержании различных групп лейкоцитов при введении животным дибазола и 1-цианодибазола позволил выявить элементы и сходства, и различия. Так, динамика в периферической крови количества лимфоцитов в условиях применения обоих соединений была идентичной как по направленности, так и по степени выраженности. Тожественная направленность изменений зарегистрирована в числе палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, а также эозинофилов. Однако под действием цианового производного дибазола выраженность отклонений в содержании трех последних названных форм была значительно больше: максимальные сдвиги в количестве зрелых нейтрофилов составили 83,0% ($p < 0,05$) против 34,0% ($p < 0,05$), молодых нейтрофильных лейкоцитов — 268,0% ($p < 0,05$) против 137,0% ($p < 0,05$), эозинофилов — 370,0% ($p < 0,05$) против 118,0% ($p < 0,05$). Динамика моноцитов, наблюдаемая в условиях применения 1-цианодибазола, характеризовалась не увеличением, а, наоборот, значительным и стойким уменьшением их числа.

В целях конкретизации особенностей влияния нового производного дибазола на картину белой крови нами был проведен анализ вызванных обоими веществами лейкоцитарных реакций по альтернативным

параметрам: увеличение числа клеток и уменьшение их количества; значительное возрастание числа лейкоцитов и значительное уменьшение их содержания; существенное изменение количества форменных элементов белой крови после первого и последнего введений исследуемых соединений; восстановление исходной численности клеток и отсутствие такового. Результаты анализа представлены в табл. 3, где перечисленные выше параметры приведены в порядке от максимального их проявления в динамике различных групп лейкоцитов до минимального.

Из таблицы видно, что под влиянием 1-цианодибазола расширился спектр характеристик отклонений количества четырех из пяти проанализированных лейкоцитарных форм (выделено звездочкой — *), особенно сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Зарегистрированные существенные изменения в числе зрелых нейтрофилов уже

Таблица 3

Влияние дибазола и 1-цианодибазола на параметры отклонений количества сегментоядерных нейтрофилов (Сян), моноцитов (Мон), эозинофилов (Эоз), палочкоядерных нейтрофилов (Пян) и лимфоцитов (Лим)

Параметры отклонений количества лейкоцитов	Дибазол					1-Цианодибазол				
	Сян	Мон	Эоз	Пян	Лим	Сян	Мон	Эоз	Пян	Лим
Отсутствие восстановления исходного числа лейкоцитов		+	+	+	+	*	+	+		+
Увеличение числа лейкоци- тов	+	+	+	+		+		+	+	
Существенные изменения числа лейкоцитов после 1-го введения вещества			+			*	*	+		
Существенные изменения числа лейкоцитов после 5-го введения вещества		+				*	+	*		
Значительное увеличение числа лейкоцитов						*		*	*	
Уменьшение числа лейкоци- тов					+		*			+
Восстановление исходного числа лейкоцитов	+					+			*	
Значительное уменьшение числа лейкоцитов							*			

после первого применения циана говорят о быстрой [17], а отсутствие восстановления их исходной численности к концу наблюдений — о длительной [18] мобилизации механизмов неспецифической резистентности организма. В этой связи следует обратить внимание на противоположную направленность отклонений в содержании моноцитов при введении цианопроизводного дибазола. Известно, что одним из основных свойств клеток мононуклеарной фагоцитарной системы является их способность к выраженной миграционной активности, с которой ряд авторов и связывает обеспечение именно быстрой мобилизации неспецифических механизмов адаптации [12, 19, 20]. Значительное увеличение в периферической крови не только зрелых, но и молодых форм нейтрофилов, а также эозинофилов иллюстрирует большее, в сравнении с дибазолом, стимулирующее влияние циана на лейкопоз. Стойкий же характер эозинофилии, проявившийся под действием 1-цианодибазола, объясним результатами исследований [5–8], отмечающих аллергенные свойства цианов.

Заключение

Проведенная сравнительная оценка эффектов дибазола и 1-цианодибазола наряду с принципиально сходным характером положительного влияния обоих азолов на механизмы неспецифической резистентности организма выявила более высокую физиологическую активность последнего. Оба факта являются, на наш взгляд, достаточным основанием для дальнейшего синтеза новых цианопроизводных на основе бензимидазола с указанными выше свойствами при коррекции возможного их аллергизирующего действия.

Литература

- [1] Майский В.В., Муратов В.К. Фармакология с рецептурой. М.: Медицина, 1980. 432 с.
- [2] Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 1981. 416 с.
- [3] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т.1. 917 с.
- [4] Основные лекарственные средства. М.: Медицина, 1994. 295 с.
- [5] Пластинина Р.А., Павлов Г.В., Олейник Н.А. Некоторые показатели крови, дыхания и иммунитета у работников с изоцианатами // Гигиена труда и профзаболеваний. 1986. №12. С.16–20.
- [6] Филатова В.К. Гигиеническая оценка условий труда в производствах полиизоцианатов // Гигиена труда и профзаболеваний. 1986. №12. С. 45–49.

- [7] Кузьмина В.Е., Сергеева Л.И., Пурыгин П.П. и др. Характер влияния 1-цианобензимидазола на картину белой крови // Вестник СамГУ. 1999. №2 (12). С.133–139.
- [8] Пурыгин П.П., Кузьмина В.Е., Сергеева Л.И. и др. Синтез 1-цианобензимидазола и оценка его биологической активности по реакциям белой крови // Хим.-фарм. журн. 2000. Т. 34. №2. С. 11–13.
- [9] Пурыгин П.П., Сергеева Л.И., Кузьмина В.Е. и др. Синтез производных 1-цианобензимидазола и их влияние на резистентность эритроцитов // Хим.-фарм. журн. 2002. Т. 36. №8. С. 19–20.
- [10] Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования / Под ред. Е.А. Кост. М.: Медицина, 1975. 383 с.
- [11] Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н.А. Федорова. М.: Медицина, 1976. 543 с.
- [12] Карр Я. Макрофаги: обзор ультраструктуры и функций. М.: Медицина, 1978. 187 с.
- [13] Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 334 с.
- [14] Сорокин А.М., Лушников А.А., Кольцов В.Д. Влияние некоторых производных бензимидазола на вирусную инфекцию // Вопросы вирусологии. 1976. №2. С. 206–211.
- [15] Маянский А.Н., Галиуллин А.Н. Реактивность нейтрофила. Казань: Наука, 1984. 158 с.
- [16] Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. М.: Медицина, 1989. 320 с.
- [17] Горизонтов П.Д. Стресс и система крови. М.: Медицина, 1983. 240 с.
- [18] Саноцкий И.В., Фоменко В.М. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. 231 с.
- [19] Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М.: Медицина, 1984. 272 с.
- [20] Ганковская Л.В., Гвоздева Н.А., Москвина С.Н. Выделение и тестирование факторов, влияющих на подвижность макрофагов и лейкоцитов // Лабор. дело. 1986. №10. С. 612–614.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF DIBAZOLE AND 1-CYANODIBAZOLE ON THE MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF LEUCOCYTES

© 2003 V.E. Kuz'mina, L.M. Khismyatullina,³
P.P. Purygin, O.N. Labazova⁴

The effect of dibazole and its new analog 2-benzyl-1-cyanodibazole on the rat white blood is studied. Results of the comparative analysis of leucocytary responses to azoles indicate a preliminary activation of non-specific resistivity of the organism. More intense response after the injection of 1-cyanodibazole is highlighted.

Поступила в редакцию 21/I/2003;
в окончательном варианте — 12/II/2003.

³ Kuz'mina Vera Yefimovna, Khismyatullina Liliya Mukhamedkharisovna, Dept. of Human and Animals Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁴ Purygin Pyotr Petrovich, Labazova Olga Nikolaevna (labazova@mail.ru), Dept. of Organic Chemistry, Samara State University.