

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ п-ТИРОЗОЛА И ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ НА КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА *in vivo*

И. А. Пашкевич<sup>1</sup>, Ю. А. Успенская<sup>1</sup>, В. В. Нефедова<sup>1</sup>, А. Б. Егорова<sup>2</sup>

В эксперименте в сравнительном аспекте изучено влияние п-тирозола и экстракта родиолы розовой на систему кроветворения при свинцовой интоксикации. Существенных различий между п-тирозолом и экстрактом родиолы розовой, регистрируемых по индукции этими препаратами процессов блеббинга, апоптоза и некроза, не наблюдалось. Однако п-тирозол оказывал более выраженный эффект на процессы перекисного окисления липидов и проявлял защитное действие при свинцовой интоксикации.

**Ключевые слова:** экстракт родиолы розовой, п-тирозол, апоптоз, перекисное окисление липидов, ацетат свинца

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной проблемой является профилактика и коррекция нарушений кроветворения, вызванных воздействием ксенобиотиков, в механизме повреждающего действия которых важное место занимают свободнорадикальные процессы. Накопление свободных радикалов приводит к структурной и функциональной дезорганизации клеток и систем организма [2, 8]. Для коррекции такого рода нарушений в последнее время широко применяются лекарственные препараты растительного происхождения. Однако механизмы компенсаторно-адаптационных процессов, лежащих в основе их действия на организм, остаются недостаточно выясненными, что существенно снижает возможности их практического применения.

Известно, что п-тирозол положительно влияет на течение энергетического обмена и способствует интенсификации синтетических процессов, повышает уровень цистеина – активатора протеолиза, нормализует показатели дыхательной активности митохондрий, оказывает антистрессорный эффект. Антиоксическое действие родиолы проявляется по отношению к различным химическим веществам [6].

Мы исследовали в сравнительном аспекте протекторное действие п-тирозола — синтетического аналога одного из основных действующих веществ экстракта родиолы розовой на клетки костного мозга в условиях подострой интоксикации свинцом. Последний обладает миелотоксичностью [4], нейротоксичностью [7], генотоксичностью [5].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 35 беспородных белых мышках-самцах массой 18–20 г, по 5 мышей в группе.

Животным первой группы — контрольной — вводили экстракт родиолы розовой (“Тамбовфармация”) внутрь в течение 19 сут в дозе 5 мл/кг. Второй группе — контрольные животные — вводили п-тирозол, полученный в Институте химии Башкортостана, в дозе 20 мг/кг внутримышечно в течение 19 сут. Третьей и четвертой группам — опытные животные — вводили в первые 5 дней экстракт родиолы розовой, в последующие 14 сут — адаптоген совместно с ацетатом свинца (Донецкий завод химреактивов) в дозах 20 и 30 мг/кг соответственно. Животным пятой и шестой групп вводили п-тирозол с последующим совместным 14-дневным курсом введения ацетата свинца в дозах 20 и 30 мг/кг.

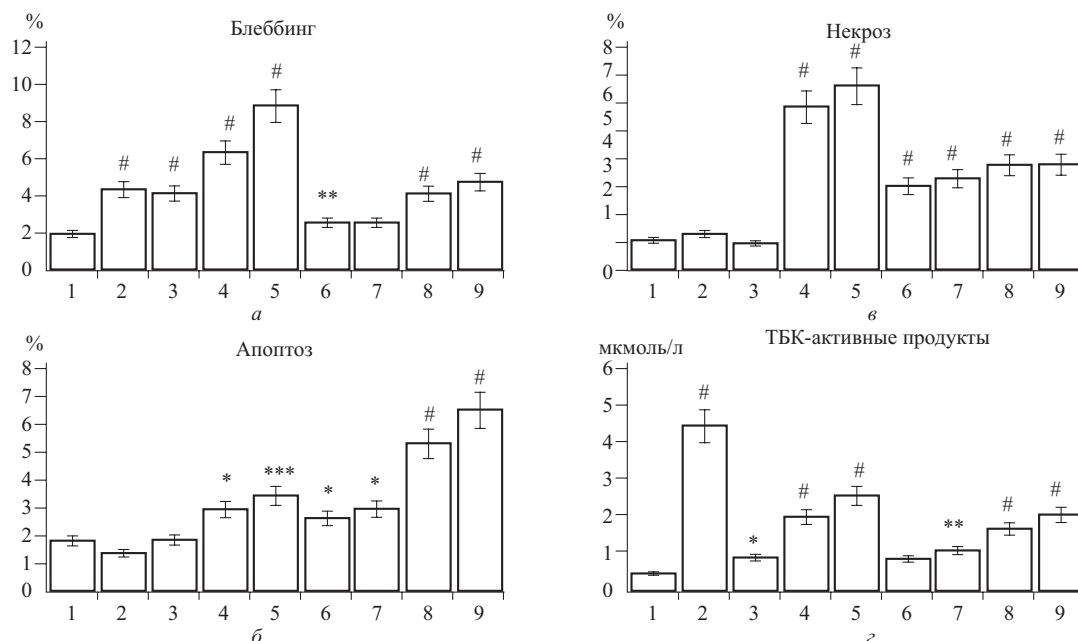
Изучение процессов апоптоза в костном мозге проводили методом световой микроскопии. Под иммерсией (увеличение  $\times 1000$ ) анализировали по 200 клеток на каждом мазке костного мозга, окрашенном по Папенгейму [3]. При этом морфологическими признаками апоптоза считали конденсацию хроматина, кариорексис и кариопикноз, уменьшение размеров клеток. На препаратах подсчитывали также клетки в состоянии блеббинга (пузыреподобные выпячивания мембраны) и некроза (набухание клетки, кариолизис) [9, 10].

Определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в суспензии клеток костного мозга проводили путем измерения содержания ТБК-активных продуктов по стандартной методике [1].

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

<sup>1</sup> Кафедра анатомии и физиологии животных (зав. — проф. В. П. Нефедов) Красноярского государственного аграрного университета, Красноярск, 660049, пр. Мира, 88.

<sup>2</sup> Кафедра патофизиологии (зав. — проф. С. Н. Шилев) Красноярской государственной медицинской академии.



Влияние природных адаптогенов п-тирозола и экстракта родиолы розовой на цитотоксическое действие ацетата свинца в клетках костного мозга *in vivo*.

1 — контроль; 2 — п-тирозол в дозе 20 мг/кг; 3 — экстракт родиолы розовой, 5 мл/кг; 4 — введение ацетата свинца в дозе 20 мг/кг; 5 — в дозе 30 мг/кг; 6 — совместное введение п-тирозола и ацетата свинца в дозе 20 мг/кг; 7 — в дозе 30 мг/кг; 8 — совместное введение экстракта родиолы розовой и ацетата свинца в дозе 20 мг/кг; 9 — в дозе 30 мг/кг. Отличия статистически значимы по сравнению с контролем при: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,02$ ; \*\*\* —  $p < 0,01$ ; # —  $p < 0,001$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированное действие п-тирозола в течение 19 сут вызывало индукцию блеббинга плазматической мембраны клеток костного мозга [4,  $3 \pm 0, 20$  по сравнению 1,  $91 \pm 0, 11$  в контроле ( $p < 0,001$ )]. Количество клеток с морфологическими признаками апоптоза и некроза не изменялось. Аналогичная картина наблюдалась при введении мышам внутрь экстракта родиолы розовой: увеличение числа блеббинующих клеток на фоне неизмененного количества клеток в состоянии апоптоза или некроза.

При совместном введении п-тирозола и ацетата свинца в дозе 20 мг/кг количество клеток в состоянии блеббинга и некроза достоверно уменьшалось по сравнению с изолированным действием свинца. То же наблюдалось при введении экстракта родиолы розовой в период свинцовой интоксикации, однако количество клеток с морфологическими признаками апоптоза повышалось по сравнению с изолированным действием свинца [5,  $40 \pm 0, 30$  и  $2, 90 \pm 0, 29$  соответственно ( $p < 0,001$ )]. Аналогичные изменения были обнаружены при увеличении ацетата свинца до 30 мг/кг.

Существенные различия между эффектами п-тирозола и экстракта родиолы розовой, регистрируемые по индукции этими препаратами блеббинга, апоптоза и некроза в клетках костного мозга контрольных животных, не наблюдались (рисунок, а – в).

Мы установили, что одним из механизмов реализации цитотоксического действия ацетата свинца явля-

ется индукция ПОЛ. При совместном введении п-тирозола и ацетата свинца в дозе 20 и 30 мг/кг, адаптоген проявлял защитное действие дозо-зависимым образом, снижая количество ТБК-активных продуктов [0,  $82 \pm 0, 09$  и  $1, 01 \pm 0, 12$  по сравнению с 1,  $97 \pm 0, 13$  в контроле соответственно ( $p < 0,001$ )]. В то же время введение мышам экстракта родиолы розовой на фоне интоксикации ацетатом свинца не оказывало влияния на индукцию ПОЛ (рисунок, г).

Изолированное действие п-тирозола приводило к выраженной индукции продуктов ПОЛ [4,  $50 \pm 0, 40$  по сравнению с 0,  $50 \pm 0, 13$  в контроле ( $p < 0,001$ )], тогда как экстракт родиолы розовой не оказывал влияния на процессы ПОЛ.

Таким образом, п-тирозол оказывает более значительное влияние на процессы ПОЛ, стимулируя образование ТБК-активных продуктов в клетках костного мозга *in vivo*. Однако именно он оказывает выраженный защитный эффект на фоне свинцовой интоксикации, проявляющийся в уменьшении количества клеток с признаками апоптоза, некроза и явлениями окислительного стресса.

## ВЫВОДЫ

1. П-тирозол оказывает более значительное (по сравнению с экстрактом родиолы розовой) влияние на процессы перекисного окисления липидов, стимулируя образование ТБК-активных продуктов в клетках костного мозга *in vivo*.

2. П-тирозол оказывает защитный эффект при свинцовой интоксикации, проявляющейся в уменьшении количества клеток с признаками апоптоза, некроза и явлениям окислительного стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун, *Лаб. дело*, № 11, 41 – 43 (1988).
2. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1979).
3. Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. П. Шахов, *Методы культуры ткани в гематологии*, Томск (1992).
4. Н. А. Павловская, *Гиг. и сан.*, № 8, 42 – 44 (1990).
5. Н. Г. Полянский, *Свинец. Аналитическая химия элементов*, Наука, Москва (1986).
6. А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая — ценное лекарственное растение (золотой корень)*, Томск (1987).
7. М. Л. Чухловина, *Гиг. и сан.*, № 5, 39 – 42 (1997).
8. E. G. Mimnaugh, T. E. Gram, and M. A. Trush, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, **226**(3), 806 – 816 (1983).
9. C. A. Messam and R. N. Pittman, *Exp. Cell Research*, **238**, 389 – 398 (1998).
10. H. Steller, *Science*, **267**, 1445 – 1449 (1995).

Поступила 31.07.01

## A COMPARATIVE *in vivo* STUDY OF THE EFFECTS OF p-TYROSOL AND *Rhodiola rosea* EXTRACT ON BONE MARROW CELLS

I. A. Pashkevich<sup>1</sup>, Yu. A. Uspenskaya<sup>1</sup>, V. V. Nefedova<sup>1</sup>, and A. B. Egorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Animal Anatomy and Physiology, Krasnoyarsk State Medical Agricultural University, pr. Mira 88, Krasnoyarsk, 660049 Russia

<sup>2</sup> Department of Pathophysiology, Krasnoyarsk State Medical Academy, Krasnoyarsk, Russia

The effects of p-tyrosol and *Rhodiola rosea* extract on the hemopoietic system were compared on a model of subacute lead intoxication. No significant differences between the activity of two preparations were revealed by the study of plasma membrane blebbing, apoptosis, and necrosis processes in bone marrow. At the same time, p-tyrosol exhibited a more pronounced effect upon lipid peroxidation and offered significant protection against lead intoxication.