

УДК 577.15.048 +612. 612.354.2 +616.36 – 002 – 07.

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ СЕЛЕНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРОЛИКОВ ПРИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Шарипов К.О., Алмабекова А.А., Булыгин К.О., Яхин Р.Ф.

*Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Асфендиарова
г. Алма-Ата, Казахстан; skamalidin@mail.ru*

Изучено влияние новых органических производных селена различной структуры на основные показатели периферической крови на фоне острой свинцовой интоксикации. В качестве препарата сравнения был взят селенит натрия. Установлено, что изучаемые соединения селена существенно нормализуют эритропоэз, восстанавливают уровень гемоглобина, уменьшают ретикулоцитоз и базофильную зернистость эритроцитов. Показано, что исследуемые органические препараты по лечебному эффекту не уступают селениту натрия, а в некоторых случаях превосходят его.

Ключевые слова: Селен, синтез, селеноорганические соединения, свинцовая интоксикация, эритроциты, гемоглобин,

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость применения антиоксидантов (АО) в том числе селеносодержащих препаратов в качестве дополнительных средств неспецифической терапии многих заболеваний. В клинической практике используют селенит натрия для лечения болезни Кашина-Бека [1], Кешанской болезни [2] и как биодобавку [3]. Органические производные селена пока не нашли широкого применения в медицине, тем не менее интерес к ним достаточно велик и вызван способностью этих веществ эффективно ингибировать окисление, влиять на клеточный метаболизм по нескольким механизмам и относительно низкой токсичностью [4, 5].

Среди химических веществ, загрязняющих окружающую среду и отнесенных к разряду антропогенотоксинов, одно из приоритетных мест занимает свинец [6]. Механизм действия свинца на организм реализуется путем соединения металла с различными активными группами белков и ферментов [7, 8]. Наибольшее воздействие свинец оказывает на сульфгидрильные группы ферментов, участвующих в биосинтезе порфиринов [9]. Порфирины используются для образования гемопротетической части всех ферментов, участвующих в

обмене кислорода, образовании энергии и детоксикации ксенобиотиков: гемоглобина, миоглобина, пероксидаз и каталаз, цитохромов и других гемсодержащих соединений.

При свинцовой интоксикации существенные нарушения происходят в красной крови, они развиваются в определенной последовательности: в начале появляются ретикулоцитоз и базофильная зернистость эритроцитов, позже – анемия с максимальным снижением гемоглобина. Это обусловлено угнетением свинцом процесса включения железа в протопорфириновое кольцо, в результате чего возрастает содержание свободного протопорфирина в эритроцитах, а железа в плазме. Не исключено также, что свинец влияет на костномозговое кроветворение, поражает эритроциты в стадии митотического деления, а также действует гемолитический [10].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния новых синтетических соединений селена на количественное содержание эритроцитов, ретикулоцитов и гемоглобина в периферической крови на фоне острой свинцовой интоксикации (ОСИ). Также сравнительная оценка их терапевтического эффекта с известным неорганическим препаратом селена – селенитом натрия и между собой.

Материалы и методы

Исследование проводили на беспородных кроликах обоего пола. Острую свинцовую интоксикацию моделировали путем интрагастрального введения водного раствора ацетата свинца в дозе 120 мг/кг массы тела. Экспериментальные животные были разделены на группы – интактную, контрольную и опытную. В опытной группе параллельно с интоксикацией свинцом вводили испытуемые препараты селена в экспериментально установленной активной терапевтической дозе в течение 14 дней. Гибель кроликов после введения ацетата свинца (АС) составила 5 %. Учитывая это обстоятельство, в каждую серию опытов брали заведомо больше животных с тем, чтобы число выживших в каждой группе было достаточным для статистической обработки результатов исследований.

Исследуемые препараты селена 1,2,5-триметил-4,4-ди(бутилселено)пиперидин (БСП), (2,3-диазо-1-селено)-1,2,3-триметилпиперидин-3-ен (ДСП-2) и пиперидиний(дибутилселено)селенофосфат (ПСФ) были синтезированы в лаборатории физиологически активных соединений института химических наук НАН РК. Строение доказано с помощью ИК-, ПМР-спектроскопии, а состав – методом элементного микроанализа. Определение острой токсичности (LD_{50}) новосинтезированных селеноорганических соединений БСП, ДСП-2 и ПСФ проводили на белых мышах массой тела 20-22 г по методу Кербера, что составило 160 мг/кг \pm 12 мг/кг, 280 мг/кг \pm 21 мг/кг и 300 мг/кг \pm 25 мг/кг соответственно.

В исследованиях на кроликах взята экспериментально установленная терапевтическая доза для БСП равная 3 мг/кг, для ДСП-2 равная 6мг/кг и для ПСФ равная 8 мг/кг, что составляет примерно 1/50 часть от их LD_{50} . Селенит натрия применялся в дозе 12 мкг на кг массы тела животных [11].

Забор периферической крови животных производили на 4, 7 и 14-е сутки от начала отравления АС и лечения препаратами селена. Определения количества эритроцитов, содержания гемоглобина, число базофильно-зернистых эритроцитов и ретикулоцитов проводи-

ли по универсальным методам [12]. Результаты обработали с учетом критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Учитывая литературные данные [13, 14] и результаты наших исследований [5, 15], констатируем, что разгар острой свинцовой интоксикации происходит в течение 2-х недель. На этом основании осуществляли определение констант красной крови на протяжении 14-ти, иногда и 21 дня от начала отравления АС и применения препаратов селена.

Замедление СОЭ, подтверждающее наибольшую тяжесть поражения органов кровотока, отмечали только в группе нелеченных животных, именно на 7-й день – 79 % при норме (данные интактных животных – $1,31 \pm 0,14$ мл³час), принятой за 100 %. Затем на 14-й день отмечали статистически достоверное повышение СОЭ ($p < 0,05$).

В группу животных леченных, селенсодержащими веществами, изменения в основном статистически достоверные в сторону ускорения СОЭ до нормального уровня. При сравнительном изучении селенсодержащих препаратов между собой по эффекту нормализации СОЭ, можно отметить небольшое преимущество пипиридиновой соли дибутилселенофосфата (ПСФ).

Как видно из табл. 1, в красной крови на 7-й день от начала отравления АС в группе контрольных животных наблюдалось достоверное угнетение эритропоэза до 18,3 % ($3,41 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$ “л против $4,12 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ “л), $p < 0,001$, гемолиз до 21 % — ($62,6 \pm 2,4$ г”л против $79,2 \pm 2,6$ г”л), $p < 0,001$, а также выраженный ретикулоцитоз — 48 % и базофильно-зернистость эритроцитов — 21,75 ед. на 10000 эритроцитов (против $1,25 \pm 0,01$ на 10000 эритр.). Такая картина интоксикации объясняется наибольшим воздействием свинца [10] на сульфгидрильные группы ферментов, участвующих в биосинтезе порфиринов (гема): дегидратазы АЛК, декарбоксилазы копропорфириногена, гемсинтетазы, а также ускорением свободно радикальных реакций в мембранах эритроцитов.

На 14-й день исследования уровень эритроцитов и гемоглобина приближает-

ся к данным интактных групп, а количество незрелых эритроцитов еще существенно отстает, что является свидетельством сопряженных патологических процессов в системе регенерации крови при воздействии АС.

Назначение препаратов селена на фоне ОСИ, начиная с 7-го дня лечения, существенно улучшает изучаемые показатели красной крови (табл. 1). Так, селенит натрия, ДСП-2 и ПСФ достоверно ($p < 0,05$) повышают количество эритроцитов по сравнению с контролем. Все используемые для лечения токсического гепатита органические препараты селена, существенно восстанавливают содержание гемоглобина во все сроки исследования и в конце экспериментального курса лечения, т.е. на 14-й день почти достигают интактных величин. Резко повышенный уровень ретикулоцитов и базофильно-зернистых эритроцитов под влиянием препаратов селена достоверно нормализуются и на 14-й день еще превышает таковые показатели здоровых животных. Максимальное снижение уровня ретикулоцитов и базофильно-зернистых эритроцитов отмечается в случае применения ПСФ и составляет 27 % и 66 % соответственно. Полное восстановление указанных показателей наступает в сроки, превышающие 14 суток. При этом наблюдается недостоверные

изменения, т.е. происходит нормализация показателей красной крови животных с ОСИ.

Индукцирующее влияние препаратов селена на красную часть периферической крови согласуется с некоторыми литературными данными. Так, Мехтиев М.А. с соавт. [16], сообщает, что селенит натрия при пероральном введении в организм в дозе 1 мг/кг усиливает эритропоэз. Наблюдали правый сдвиг кислотных эритрограмм. На 5-й день отмечается небольшой сдвиг вправо, снижение пика и левого крыла пика эритрограммы, что соответствует повышению стойкости эритроцитов, и на 10-й день селенит натрия оказал влияние на состояние среднестойкой группы эритроцитов, сместив максимум эритрограмм вправо, что указывает на омоложение состава эритроцитов, возникшее вследствие энергетической регенерации.

Таким образом, исходя из результатов наших исследований, можно прийти к заключению, что органические препараты селена, нормализуют показатели красной крови, усиливает эритропоэз, восстанавливают гемоглобин, уменьшают ретикулоцитоз и базофильную зернистость эритроцитов на фоне острой свинцовой интоксикации. При сравнительном анализе по лечебным эффектам на показатели красной крови изучаемые

препараты селена не уступают лечебному эффекту селенита натрия, а в некоторых случаях превосходят его.

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о достаточной терапевтической эффективности селеноорганических соединений при острой свинцовой интоксикации. Отмечена хорошая корреляция между лечебными действиями различных по структуре групп изучаемых органических пре-

Таблица 1

Влияние препаратов селена на показатели красной крови кроликов с ОСИ
($M \pm m; n = 5$)

№ п/п	Показатели группы	Дни иссл.	Эритроциты $\cdot 10^{12}/л$	Hb, % г/л	Ретикулоциты, %	Эритр. б/з., ед./10000
1	Интактные животные	-	$4,12 \pm 0,14$	$79,2 \pm 2,6$	$9,3 \pm 0,2$	$1,25 \pm 0,01$
2	ОСИ (контроль)	4	$3,84 \pm 0,11^*$	$82,4 \pm 3,9^*$	$26,5 \pm 1,5^*$	$14,52 \pm 1,96^*$
		7	$3,41 \pm 0,12^*$	$62,6 \pm 2,4^*$	$44,7 \pm 2,5^*$	$21,75 \pm 2,44^*$
		14	$3,66 \pm 0,13^*$	$69,3 \pm 2,1^*$	$21,2 \pm 1,2^*$	$7,13 \pm 0,55^*$
3	ОСИ + селенит натрия	4	$3,84 \pm 0,12^*$	$71,3 \pm 2,4^{**}$	$24,1 \pm 1,2^{**}$	$12,16 \pm 1,21^*$
		7	$3,74 \pm 0,11^{**}$	$70,5 \pm 2,2^{**}$	$36,8 \pm 2,1^{**}$	$9,57 \pm 2,63^{**}$
		14	$3,89 \pm 0,13^*$	$74,4 \pm 2,5^*$	$17,1 \pm 1,1^{**}$	$5,24 \pm 0,41^{**}$
4	ОСИ+БСП	4	$3,85 \pm 0,13^*$	$72,6 \pm 2,1^{**}$	$22,6 \pm 1,2^{**}$	$12,38 \pm 0,91^*$
		7	$3,69 \pm 0,14^*$	$69,8 \pm 2,1^{**}$	$37,8 \pm 1,6^{**}$	$9,83 \pm 1,24^{**}$
		14	$3,91 \pm 0,11^*$	$74,5 \pm 2,2^*$	$16,3 \pm 1,1^{**}$	$5,44 \pm 0,44^{**}$
5	ОСИ+ДСП-2	4	$3,86 \pm 0,12^*$	$76,8 \pm 2,1^{**}$	$22,3 \pm 1,4^{**}$	$9,16 \pm 1,25^*$
		7	$3,76 \pm 0,12^{**}$	$71,7 \pm 1,8^{**}$	$33,5 \pm 2,1^{**}$	$7,62 \pm 1,13^{**}$
		14	$4,02 \pm 0,11^{**}$	$75,9 \pm 1,9^{**}$	$15,8 \pm 1,2^{**}$	$4,45 \pm 0,71^*$
6	ОСИ+ПСФ	4	$3,86 \pm 0,11^*$	$72,5 \pm 2,6^{**}$	$20,5 \pm 1,9^{**}$	$9,34 \pm 0,95^*$
		7	$3,82 \pm 0,13^{**}$	$72,6 \pm 2,3^{**}$	$32,6 \pm 2,4^{**}$	$7,46 \pm 0,87^{**}$
		14	$4,04 \pm 0,12^{**}$	$75,7 \pm 1,8^{**}$	$15,4 \pm 1,7^{**}$	$4,22 \pm 0,68^{**}$

* — p по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$);

** — p по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,05$).

паратов селена, в частности между БСП, ДСП-2 и ПСФ. Все эти и другие данные обосновывают необходимость дальнейших фармакологических исследований с целью использования их в клинической практике для профилактики и лечения токсических поражений организма химическими и производственными ядами.

Литература

1. Liang S. The prophylactic and curing effect of selenium (Se) in combating of the Kaschin-Beck's disease // Act. Acad. Med. Cynical. 1983. Vol.7. P.290-310.
2. Yang G., Chen I., Wen Z., Ge K., Zhy L., Chen X. The role of selenium in Keshan disease. In: Draper H.H. ed. Advances in nutritional research. New York: Plenum Press, 1984. P. 203-231.
3. Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека // Микроэлементы в медицине: М., 2001. Т. 2 В. 2 С. 3-8.
4. Sharipov K. Antioxidant and hepatoprotective effect of newly synthesized of selenoorganic compounds. Kazakhstan 10th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine 2013, Abstracts. Germany. Berlin. P.55 (ELSEVIER).
5. Шарипов К.О. Роль органических производных селена в регуляции антиоксидативных процессов в печени при экспериментальном токсическом гепатите // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии: Москва, 2002, №3, С. 40-44.
6. Свинец: Совмест. Изд. Программы ООН по окружающей среде и ВОЗ. / Пер. с англ. – М.: -Медицина. – 1980. – 193 с.
7. Атчабаров Б.А. Поражение нервной системы при свинцовой интоксикации. – Алма-Ата. – 1966. – 256 с.
8. Зорина Л.А. Клиника, диагностика, лечение и профилактика свинцовых отравлений. – М. – 1975. – 320с.
9. Любченко П.Н., Бородулина О.В., Дроздова Г.А. и др. Содержание некоторых аминокислот в крови и моче у рабочих, имеющих контакт со свинцом // Гигиена труда и профзаболев. – 1973. – С.45-49.
10. Абылаев Ж. Свинцовая интоксикация в условиях современного производства. – Алматы. – МСП «Мерей». – 1995. – 169 с.
11. Кудрин А.Н. О некоторых направлениях

в изучении соединений селена // Фармакология и токсикология препаратов селена. – М., 1967. – С.220.

12. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – Москва. – 1987. – С. 238-341, 312-319.
13. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца (обзор литературы) // Гигиена труда и проф. Заболевания. – 1991. — № 6. – С. 25-27.
14. Алтынбекова Б.Е., Булешева М.А., Торгаутов Б.К., Бейсенбаева З.И. и др. Количественная оценка формирующего влияния производственных факторов на показатели заболевания с временной потерей трудоспособности работающих Шымкентского акционерного общества «льор“асын» // Наука и образ. Южного Казахстана. – 1999. – № 6.(13) – Т.2. – С. 190-201.
15. Sharipov K.O. Hepatoprotective effect of selenium and its organic derivatives of toxic hepatitis/ 5th International FESTEM Symposium Trace Elements and Minerals. Trace Elements in Avignon Bridging between new advances and health public issues. Avignon France -22 to 24 May 2013. 56 p.
16. Мехтиев М.А., Исмаилзаде А.И. Стойкость эритроцитов крови крыс при воздействии на организм селенита натрия // «Селен в биологии». – Баку. – 1974. – С. 153-168.

References

1. Liang S. The prophylactic and curing effect of selenium (Se) in combating of the Kaschin-Beck's disease // Act. Acad. Med. Cynical. 1983. Vol.7. P.290-310.
2. Yang G., Chen I., Wen Z., Ge K., Zhy L., Chen X. The role of selenium in Keshan disease. In: Draper H.H. ed. Advances in nutritional research. New York: Plenum Press, 1984. P. 203-231.
3. Reshetnik L.A., Parfenov E.O. Biogeochemical and clinical importance of selenium to human health // Trace elements in medicine: Moscow, 2001. Т. 2 В. 2. Pp. 3-8. [Rus.]
4. Sharipov K. Antioxidant and hepatoprotective effect of newly synthesized of selenoorganic compounds. Kazakhstan 10th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine 2013, Abstracts. Germany. Berlin. P.55 (ELSEVIER).
5. Sharipov K.O. The role of organic

derivatives of selenium in the regulation of antioxidant processes in the liver in experimental toxic hepatitis // Questions of biological medicinal and pharmaceutical chemistry: Moscow, 2002, № 3, pp. 40-44. [Rus.]

6. Lead: Joint. ed. the United Nations Environment Programme and the WHO / Translated from English. - M.: - Medicine. - 1980. - 193 p. [Rus.]
7. Atchabarov B.A. Nervous system violation with lead intoxication. - Alma-Ata. - 1966. - 256 p. [Rus.]
8. Zorina L.A. The clinic, diagnosis, treatment and prevention of lead poisoning. - M. - 1975. - 320 p. [Rus.]
9. Lubchenco P.N., Borodullina O.V., Drozdov G.A., etc. The content of some amino acids in the blood and urine of workers who have contact with lead // Hygiene and Occupational Diseases. - 1973. - Pp. 45-49. [Rus.]
10. Abylaev Zh. Lead intoxication in modern production conditions. - Almaty. - SME "Merey". - 1995. - 169 p. [Rus.]
11. Kudrin A.N. Some trends in the study of selenium compounds // Pharmacology and Toxicology of selenium. - M., 1967. - 220 p.
12. Menshikov V.V. Laboratory Methods in the clinic. - Moscow. - 1987. - pp. 238-341, 312-319. [Rus.]
13. Landrigan F. Current problems of epidemiology and toxicology of occupational exposure to lead (review) // Occupational and prof. disease. - 1991. - № 6. - pp. 25-27. [Rus.]
14. Altynbekova B.E., Bulesheva M.A., Torgautov B.K., Beysenbaeva Z.I. etc. Quantitative evaluation formative influence of production factors on disease LTI working Shymkent Joint Stock Company "Korgasyn" // Science and Education of South Kazakhstan. - 1999. - № 6 (13) - V. 2. - pp. 190-201. [Rus.]
15. Sharipov K.O. Hepatoprotective effect of selenium and its organic derivatives of toxic hepatitis/ 5th International FESTEM Symposium Trace Elements and Minerals. Trace Elements in Avignon Bridging between new advances and health public issues. Avignon France -22 to 24 May 2013. 56 p.
16. Mekhtiev M.A., Ismailzade A.I. Resistance of red blood cells in rats at influence on an organism of sodium selenite // "Selenium in biology." - Baku. - 1974. - pp. 153-168. [Rus.]

Резюме

ВПЛИВ НОВИХ СПОЛУК СЕЛЕНА НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ КРОЛИКІВ ПРИ СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

*Шаріпов К.О., Алмабекова А.А.,
Булигін К.О., Яхин Р.Ф.*

Вивчено вплив нових органічних похідних селену різної структури на основні показники периферичної крові на тлі гострої свинцевої інтоксикації. Як препарат порівняння був узятий селеніт натрію. Встановлено, що досліджувані сполуки селену істотно нормалізують еритропоез, відновлюють рівень гемоглобіну, зменшують ретикулоцитоз і базофільну зернистість еритроцитів. Показано, що досліджувані органічні препарати з лікувального ефекту не поступаються селеніту натрію, а в деяких випадках перевершують його.

Ключові слова: *Селен, синтез, селено-органічні сполуки, свинцева інтоксикація, еритроцити, гемоглобін.*

Summary

EFFECTS OF NEW SELENIUM COMPOUNDS ON SOME PERIPHERAL BLOOD INDEXES IN RABBITS LEAD INTOXICATION

*Sharipov K.O., Almabekova A.A.,
Bulygin K.O., Yakhin R.F.*

The influence of new organic selenium derivatives of various structures on the basic parameters of the peripheral blood of acute lead intoxication was studied. As a comparison substance sodium selenite was taken. During the work it was determined that studied selenium compounds significantly normalize erythropoiesis, restore hemoglobin levels, reduce reticulocytosis and basophilic granularity of red blood cells. It was shown that the tested organic preparations by the action effect are not less effective than sodium selenite and in some cases it surpasses the sodium selenite.

Keywords: *Selenium, synthesis, organoselenium compounds, lead intoxication, erythrocytes, hemoglobin.*

*Впервые поступила в редакцию 28.01.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*