

УДК 591.047.2

ФИЗИОЛОГИЯ

В. П. ЕВДАКОВ, А. Н. ГВОЗДЕЦКИЙ, А. А. ГОРОХОВ,
член-корреспондент АН СССР В. А. КАБАНОВ, Р. В. ПЕТРОВ

**ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА, ПОЛИ-4-ВИНИЛПИРИДИНА
И ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА МИГРАЦИЮ КРОВЕТВОРНЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Известно, что многие природные полимеры стимулируют выброс кроветворных стволовых клеток в кровоток. К таким веществам относятся бактериальные полисахариды⁽¹⁾, подобным действием обладают препараты ДНК⁽²⁾. Синтетические полимерные соединения в этом отношении не изучены. Нами проведено исследование влияния поли-4-винилпиродина (П-4-ВП) и поликарболовой (ПАК) кислоты на миграцию стволовых клеток в сравнении с гепарином, относящимся к природным полисахаридам. Указанные вещества избраны в связи с тем, что уже начато их применение для усиления действия лечебных препаратов, в то же время мало изучена их физиологическая активность. Например, описано повышение антибактериальной активности сульфаниламидов и антибиотиков под влиянием производных П-4-ВП^(3, 4), сополимеры кумарина и производных П-4-ВП обеспечивают пролонгированное гипотензивное действие⁽⁵⁾. Сарколизин в виде комплекса с П-4-ВП проявляет более выраженную противоопухолевую активность⁽⁶⁾, аналогичный характер действия приобретали сополимеры на основе поликарболовой кислоты⁽⁷⁾.

Все эксперименты проводились на инбредных мышах (СВАХС57BL) F₁, самках и самцах, в возрасте 2–3 мес., весом 20–30 г, взятых из питомника АН СССР «Столбовая». Гепарин фирмы «Рихтер» растворяли в дистиллированной воде и вводили из расчета 25 м. е. на мышь. Поли-4-винилпиродин с молекулярным весом 8000, полученный радикальной полимеризацией⁽⁸⁾, растворяли в 0,5% растворе уксусной кислоты и вводили мышам в виде 1% раствора по 50 мг/кг. Поликарболовую кислоту, выделенную по методу⁽⁹⁾, растворяли в воде и вводили мышам в качестве 1% раствора. Препараты с молекулярным весом 80 000 вводили по 50 мг/кг, а с молекулярным весом 5000 – по 25 мг/кг. Все препараты инъецировали внутривенно, однократно, сразу после облучения. Учет микроскопически видимых колоний в селезенке производили методом Тилла и Мак-Кулоха⁽¹⁰⁾.

В первой серии экспериментов мы выясняли, не является ли выбранная доза препаратов цитостатической для стволовых клеток. Опыты проводились по ранее отработанному для этих целей методу на сублетально облученных животных⁽¹¹⁾. Мышей облучали γ -лучами в дозе 600 р на установке ЭГО-2 (мощность дозы 517–641 р/мин). На 9–10 пострадиационные сутки в селезенке облученных мышей образуется определенное количество колоний за счет сохранившихся после облучения стволовых колониеобразующих клеток (КОЕ). Введение сразу после облучения препаратов в дозе, угнетающей пролиферативную активность КОЕ, вызывает соответствующее уменьшение числа колоний по отношению к контролю. Результаты опытов (табл. 1) показали, что все применяющиеся нами препараты в выбранных дозах не только не подавляли пролиферативной активности КОЕ, но даже стимулировали эндоколониеобразование. Гепарин, как было определено ранее⁽¹²⁾, в дозе 25 м.е. также не вызывает митостатического эффекта.

Влияние препаратов на миграцию КОЕ исследовалось по методу Р. В. Петрова и Р. М. Хайтова (18). Мышей облучали в дозе 850р на установке РУМ-3 (мощность дозы 62 р/мин). При этом у них экранировали участок костного мозга ($\frac{1}{2}$ часть голени). К 8 пострадиационным суткам подсчитывали количество колоний, выросших в селезенке мышей за счет миграции кроветворных стволовых клеток из экранированной области костного мозга. Введение препарата, активного в отношении процесса миграции

Таблица 1 *

Влияние полиакриловой кислоты, поли-4-винилпиридина и гепарина на число колоний в селезенке

Группа	Препарат	Молекулярный вес	Число животных	Число колоний в селезенке
Сублетально облученные мыши, 10 пострадиационные сутки				
1	ПАК	80 000	24	25±11
2	ПАК	5000	20	29±12,6
3	П-4-ВП	110 000	16	27,5±10,8
4	П-4-ВП	8000	20	27±14
5	—	—	24	9,5±4
Неравномерно облученные мыши, 8 пострадиационные сутки				
1	—	—	12	13±4,8
2	ПАК	80 000	12	40
3	ПАК	5000	10	40
4	П-4-ВП	110 000	12	32±13
5	П-4-ВП	8000	12	7±5
6 **	—	—	10	6,6±2,6
7 **	Гепарин	—	8	17±6,3

* Результаты подвергали статистической обработке с вычислением стандартной ошибки, средней арифметической и доверительного интервала с вероятностью 95%.

** Отдельный эксперимент.

ции КОЕ, сразу после облучения отразилось соответственно на количестве колоний в селезенке. В табл. 1 приведены результаты исследований по такой схеме. Полиакриловая кислота с молекулярным весом 5000 и 80 000 более чем в три раза увеличивала количество мигрировавших из экранированной области стволовых клеток. Гепарин усиливал миграцию в два раза. Поли-4-винилпиридин с молекулярным весом 110 000 был так же эффективен в отношении процесса миграции. Этот же полимер с молекулярным весом 8000 данной активностью не обладал.

Результаты проведенных экспериментов показали, что синтетические полимерные препараты П-4-ВП и ПАК стимулируют процессы миграции стволовых клеток. Эта физиологическая активность синтетических полимеров предполагает возможность стимуляции ими процессов кроветворения и иммуногенеза.

Институт биофизики
Министерства здравоохранения СССР
Москва

Поступило
30 X 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ D. R. Bogg s, M. D. John et al., J. Exp. Med., **126**, № 5, 851 (1967). ² Р. М. Хаитов, Н. К. Евсеева и др., Радиобиология, **12**, 2, 210 (1972). ³ А. М. Капустянская, Л. Л. Гудновская, Тез. докл. З-го симпозиума по физиологически активным синтетическим полимерам и макромолекулярным моделям биополимеров, Рига, 1974, стр. 28. ⁴ Л. В. Дмитренко, А. Д. Морозова, Г. В. Самсонов, Там же, Рига, 1974, стр. 11. ⁵ И. В. Бродский, В. А. Кропочев и др., Там же, Рига, 1971, стр. 38. ⁶ О. В. Зубова, Л. И. Самойлович и др., Там же, Рига, 1971, стр. 5. ⁷ С. М. Вишневецкая, И. К. Камилов, Там же, Рига, 1971, стр. 36. ⁸ F. D. Chataway, J. Chem. Soc., **1934**, 2495. ⁹ J. C. Salamone, B. Snider, W. J. Fitch, J. Polymer Sci., **A1**, 9, № 16, 1493 (1971). ¹⁰ J. Till, E. McCulloch, Radiation Res., **14**, 213 (1961). ¹¹ Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, Л. С. Славина, Цитология, **14**, 1, 121 (1972). ¹² Р. М. Хаитов, Докторская диссертация, Ташкент, 1972. ¹³ Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, Радиобиология, **12**, № 1 (1972).