

ИЗМЕНЕНИЯ В ЭРИТРОПОЭЗЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АНЕМИИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ КАЛЬЦИЕВОГО ПРЕЦИПИТАТА ДВУСПИРАЛЬНОЙ РНК

Л.О. АБРОЯН, Е.М. КАРАЛОВА, Р.А. ЗАХАРЯН, С.А. КАРАПЕТАН,
Ю.А. МАГАКЯН

Институт молекулярной биологии НАН Армении, 375044, Ереван

На модели экспериментальной острой анемии у крыс, индуцированной введением фенилгидразина, показано влияние кальциевого преципитата двуспиральной РНК (Са-дсРНК), введенного при кризе анемии, на процесс восстановления эритрона. Число делящихся про- и эритробластов в 1,5 раза возрастает в сравнении с "чистой" анемией, и в связи с этим резко сокращается доля микроцитов, играющих важную роль в восполнении численности клеток и содержания гемоглобина в крови на первом этапе восстановления эритрона после криза анемии. Менее выражено влияние Са-дсРНК на макроцитоз, сохраняющий свое значение несмотря на повышение скорости развития и численности нормоцитов после введения Са-дсРНК. Более чем на сутки сокращается период восстановления эритрона.

Ամենտերի փորձարարական սուր անեմիայի ծողելի վրա, խթանված ֆենիլհիդրազինի ներարկմամբ, ուսումնասիրվել է երկպարույր ՈՆԹ-ի կալցումի նստվածքի (Са-եպՆԹ) ազդեցությունը էրիտրոնի վերականգնման գործընթացի վրա՝ ներարկված անեմիայի կրիզի պահին: Са-եպՆԹ-ի առկայության դեպքում 1,5 անգամ աճում է տրոփվող պրո- և էրիտրոցիտների քանակը, համեմատած «մաքուր» անեմիայի հետ, և դրանով կտրուկ նվազում է միկրոցիտների բաժինը, որոնք կարևոր դեր ունեն արյան մեջ բջիջների քանակության և հեմոգլոբինի պարունակության վերականգնման գործում անեմիայի կրիզից հետո էրիտրոնի վերականգնման առաջին փուլի ժամանակ: Թույլ է արտահայտված Са-եպՆԹ-ի ազդեցությունը մակրոցիտոզի վրա, բայց պահպանում է իր արժեքը, չնայած նորմոցիտների զարգացման արագության և քանակի աճին նրա ներարկումից հետո: Այս պայմաններում էրիտրոնի վերականգնման ժամկետը կրճատվում է ավելի քան մեկ օրով:

On a model of rats experimental acute anemia induced by injection of phenylhydrazine, the influence of calcium precipitate of double-stranded RNA (Ca-dsRNA) at the anemic crisis on the process of erythron restoration has been studied. At presence of Ca-dsRNA the number of divided pro- and erythroblasts increased in 1,5 times, in comparison with "pure" anemia and accordingly the microcytes sharply decreased, which has an important role in restoration of cell number and composition of hemoglobin at the first step of erythron recovery after the anemia crisis. The influence of Ca-dsRNA on the macrocytosis was less expressed, though that process kept its significance in spite of the increase of normocytes rate and number after introduction of Ca-dsRNA. Under these conditions the period of erythron restoration was reduced more than one day.

Анемия - эритропоэз - двуспиральная РНК

Ранее нами показано, что у крыс при анемии повышаются пролиферативная активность эритробластов и темпы их специализации, изменяется состав популяций эритроидных клеток костного мозга и крови, увеличивается доля эритропоэтических стволовых клеток [5] и что в основе регенерации эритрона лежат взаимодополняющие процессы микро- и макроцитоза, не наблюдающиеся у здоровых крыс, и нормального эритропоэза

[6]. При этом в кровь выводятся все содержащие гемоглобин формы, среди которых главную роль в восстановлении численности клеток и гемоглобина в крови после криза анемии играют микроциты, затем их сменяют макроциты и, наконец, нормоциты [7]. Указанные преобразования происходят в результате включения нефункционирующих в норме резервных механизмов регуляции эритропоэза, деятельность которых направлена на ускоренное восстановление эритронов и содержания гемоглобина в крови, и в их числе - механизма гиперрепликации ДНК, обуславливающего формирование макроцитов. В этой связи представляло интерес проведение экспериментов с использованием веществ, стимулирующих пролиферацию и созревание эритроидных клеток, в целях еще большего ускорения процесса восстановления эритронов после криза анемии.

Известно, что в регуляции эритропоэза участвуют биологически активные вещества (эритропоэтин, простагландины, циклические нуклеотиды и др.), роль которых достаточно хорошо изучена [8, 11]. Однако на эритропоэз могут влиять вещества и экзогенного происхождения, такие как экзогенные гомологичные РНК, программирующие соответственно данной популяции м-РНК, синтез белков в гомологичных клетках-мишенях [1, 19]. Вместе с тем показано, что биологической активностью обладают препараты и негомологичных РНК, в частности нуклеинат натрия, выделенный из дрожжей [3], где активным началом является низкомолекулярная двуспиральная РНК (дс-РНК) [2].

Изучению биологической активности дс-РНК, известных прежде всего в качестве индукторов интерферона [10, 18], посвящено много работ, в которых показаны их иммуностимулирующие свойства, участие в регуляции ферментативной активности, проницаемости клеточной мембраны и пр. [3]. В последние годы большой интерес проявляется к изучению роли дс-РНК в регуляции синтеза вирусных белков, механизмах активации процесса трансформации микроорганизмов [12, 20] и пр. Большинство же работ с использованием экзогенных дс-РНК в качестве стимуляторов процесса синтеза различных белков в клетках млекопитающих выполнено в 70-80 гг. Однако подобные исследования актуальны и поныне, т.к. многое в механизмах полифункциональной активности дс-РНК остается невыясненным [16]. Это обусловлено тем, что характер ее проявления нередко зависит от происхождения, молекулярной массы дс-РНК и связей с другими активными веществами. В ряде случаев дс-РНК подавляет, а в иных, напротив, стимулирует размножение и дифференцировку клеток. Этими свойствами отличается, например, дс-РНК в комплексе с Ca^{2+} [2, 15], который, как известно, является важным компонентом механизма регуляции пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток [11, 15]. Этим и было обусловлено использование в нашей работе Са-преципитата дс-РНК.

Материал и методика. Белым крысам весом 140-150 г. в течение 3 сут вводили внутримышечно фенилгидразин (ФГ) из расчета 50, 33 и 16 мг на 1 кг веса тела. Достигалась острая форма анемии (около 40% крыс к концу 3 сут погибало). Через сутки после завершения инъекций ФГ, т.е. при кризе анемии [5, 6, 7] крысам внутривенно

однократно вводили 0,2 мл 1%-ного раствора CaCl_2 , содержащего дс-РНК, из расчета 10 мг дс-РНК на 1 кг веса тела, или только CaCl_2 без дс-РНК. Контролем служили интактные животные и крысы, подвергшиеся воздействию ФГ.

Дс-РНК выделяли из тотальной РНК дрожжей путем фракционирования, концентрирования и очистки [17] и тестировали в качестве двуспиральных молекул [2]. Молекулярный вес дс-РНК составлял $20\text{--}150 \times 10^3$ Даунтон. Са-дс-РНК получали по методу Грахам-Ван дер Эб [14].

Клетки костного мозга и периферической крови извлекали ежедневно, с 5 до 8 сут включительно после первой инъекции ФГ. Цитоморфологический, морфометрический и популяционный анализ, подсчет числа митозов и разрушенных клеток проводили после окрашивания препаратов по Паппенгейму-Гимза [9].

Количество гемоглобина, суммарного белка и ДНК определяли последовательно в одних и тех же клетках с помощью сканирующего нитрофотометра SMP 05 с управляющим компьютером IBM 386. До фиксации и окрашивания препаратов определяли количество гемоглобина (λ 408 нм) и вводили в ЭВМ координаты измеренных клеток. Затем препараты фиксировали, окрашивали фуксином по Фельгену и нафтоловым желтым S [13] и определяли в тех же клетках количество ДНК и белка (λ 575 и λ 434 нм).

Все данные обрабатывали статистически по Стьюденту.

Результаты и обсуждение. Прежде всего отметим, что даже однократное введение Са-дс-РНК при кризе анемии существенно влияет на пролиферативную активность и темпы развития костномозговых клеток (табл. 1). Доля делящихся клеток на 5 сутки в 4 раза выше, чем у интактных крыс, и более чем в полтора раза выше, чем у крыс с анемией, которым не вводили Са-дс-РНК. Начиная с 6 сут пролиферативная активность снижается, оставаясь более высокой, чем у крыс, которым препарат не вводился. Заметно также некоторое превалирование у подопытных крыс доли про- и базофильных эритробластов, что не удивительно при высокой пролиферативной активности. Численность же клеток, находящихся на поздних стадиях развития, оказывается ниже, чем в варианте без Са-дс-РНК. Это свидетельствует об ускорении темпов их развития под влиянием Са-дс-РНК. При этом наблюдается резкое снижение доли микроцитов, играющих большую роль в восполнении численности клеток и повышении содержания гемоглобина в крови именно в первые 2 сут периода восстановления.

Менее выражено действие Са-дс-РНК на клетки макроцитарной линии. Ранее было показано, что в популяции бластов костного мозга наблюдается отличающееся от размножающихся популяций распределение клеток по содержанию ДНК [7]. Так, на 4 сут в популяции макропроэритробластов лишь 20% были представлены 2с клетками, что в 2,5 раза меньше, чем в норме, и более 60% составляли синтезирующие ДНК или накопившиеся в S-фазе $\text{H}2\text{c}$ клетки. Значит почти половина этих клеток, завершив период синтеза ДНК, не переходила в фазу G_2 и выходила из цикла. Это подтверждается данными о распределении макроэритробластов по фазам цикла на 5 сут. В то же время часть 4с клеток на 4 и 5 сут делилась и, не переходя в следующую стадию развития, пополняла фракцию 2с клеток на 6 сут, вследствие чего доля ее возрастала до нормального уровня. При этом митотическая активность макробластов была в три раза ниже нормы. Делились главным образом макропроэритробласты, а среди базофильных макробластов выявлялись лишь единичные митозы. Параллельно продолжалось накопление макропро-

эритробластов в фазе S. Около 50% их, войдя в фазу G₂ и не делясь, переходили в стадию базофильного макробласта, поэтому доля 4с клеток в этой фракции возрастала до 66%. Полихроматофильные и ортохромные 4с макробласты в это время не обнаруживались. Это свидетельствовало о том, что макроциты, накопив удвоенное количество ДНК и гемоглобина, пройдя энуклеацию и стадию эритроцита, выводились в кровь [6]. В норме на указанных стадиях Н2с и 4с клетки отсутствуют, поскольку в этом случае клетки завершают деления на стадии базофильного эритробласта.

Иная картина наблюдается в распределении костномозговых клеток по содержанию ДНК и стадиям развития в присутствии Са-дс-РНК (рис. 1, табл. 1). Гистограммы распределения про- и базофильных эритробластов по содержанию ДНК в течение всего периода восстановления характерны для нормально размножающихся популяций. Лишь среди полихроматофильных и ортохромных эритробластов, не размножающихся, как и в норме, и в подавляющем числе диплоидных, выявляется небольшая доля вышедших из цикла в фазе S Н2с-клеток. Именно эти клетки, как и при "чистой" анемии, формируют фракцию макроцитов среди поздних бластов, доля которой, из-за резкого снижения числа микроцитов, оказывается даже несколько большей, чем при анемии без воздействия Са-дс-РНК, за исключением стадии ортохромного эритробласта, что связано со значительным увеличением в это время доли нормальных клеток

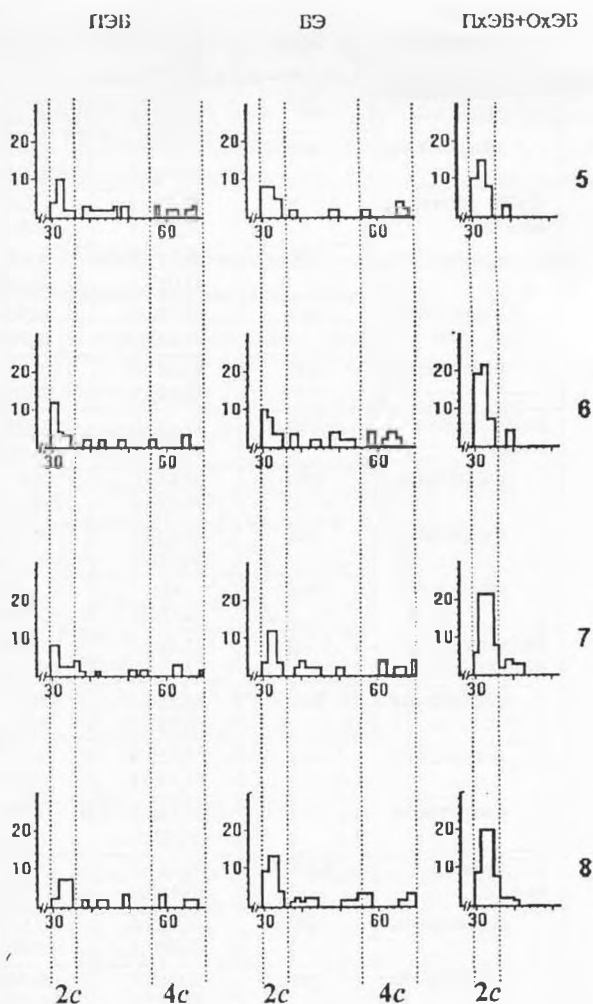


Рис. 1. Распределение по содержанию ДНК эритробластов костного мозга крыс при анемии после введения Са-дс-РНК.

По оси абсцисс - количество ДНК, услов. ед.; по оси ординат - число клеток, %.

ПЭБ - проэритробласты, БЭ - базофильные, ПхЭБ - полихроматофильные и ОхЭБ - ортохромные эритробласты. Цифры справа - сроки после первой инъекции фенилгидразина, сут. Пунктиром обозначены классы пloidности, с.

Таблица 1. Влияние де-РНК на состав популяции эритроидных клеток костного мозга крыс (%) при острой анемии; $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ *

Стадии развития	Контроль	Сроки после начала инъекций ФГ, сут			
		5	6	7	8
Делящиеся ЭБ	1,2±0,1	2,3±0,2 ¹ 4,0±0,3 ²	1,9±0,1 2,4±0,2	1,7±0,2 2,0±0,2	1,3±0,1 1,8±0,1
ПЭБ	1,9±0,1	5,7±0,3 7,8±0,7	2,3±0,2 6,4±0,5	3,2±0,2 3,2±0,2	3,0±0,2 2,4±0,1
БЭ (всего), из них:	6,3±0,3	12,0±1,0 16,5±2,7	13,0±1,0 15,0±1,5	11,1±0,9 14,8±1,2	10,4±0,8 9,4±0,7
нормальных	100,0	42,5±2,6 50,3±3,5	44,4±2,8 62,0±4,8	54,5±2,5 66,2±5,1	63,5±3,0 86,2±6,1
макроцитов	нет	32,0±2,1 30,3±2,5	30,6±1,9 26,0±1,8	23,0±1,5 21,6±1,8	16,3±1,0 9,5±0,7
микроцитов	нет	25,5±1,9 19,4±1,2	25,0±1,9 12,0±1,1	22,5±1,6 12,2±1,2	20,2±1,1 4,2±0,2
ПхЭБ (всего), из них:	10,6±0,3	16,0±1,3 14,0±1,1	18,1±1,3 10,6±1,0	17,5±1,2 8,1±0,8	10,2±0,4 7,3±0,5
нормальных	100,0	26,3±1,8 45,0±3,1	4,5±2,5 80,0±4,5	51,4±2,6 88,0±7,1	65,7±3,0 92,0±6,2
макроцитов	нет	28,7±1,8 36,0±2,2	22,7±1,5 16,2±2,2	24,8±1,7 10,0±0,9	11,8±0,9 5,0±0,3
микроцитов	нет	45,0±2,6 19,0±0,9	29,8±1,9 3,8±0,1	23,8±1,4 2,0±0,1	22,5±1,4 3,0±0,1
ОхЭБ (всего), из них:	9,2±0,3	12,5±1,0 10,3±0,4	13,0±1,0 11,8±1,0	9,5±0,4 10,2±0,9	7,5±0,2 9,1±0,8
нормальных	100,0	50,4±3,0 74,0±5,2	40,0±2,1 75,0±4,8	79,5±3,6 80,0±5,1	62,7±2,9 92,0±6,2
макроцитов	нет	49,6±2,7 20,0±1,5	60,0±3,0 18,0±2,1	10,0±0,5 10,0±0,1	6,7±0,3 10,0±0,5
микроцитов	нет	нет 6,0±0,5	нет 7,0±0,5	10,5±0,5 10,0±0,2	30,6±1,8 нет
РЦ (всего), из них:	11,2±0,6	27,5±1,7 24,2±1,9	32,0±2,0 28,2±1,1	35,1±2,1 33,6±2,0	40,2±2,0 36,0±3,0
нормальных	100,0	31,1±1,8 30,0±2,1	43,8±2,1 40,0±2,2	69,2±2,5 59,0±3,1	61,2±2,2 65,0±5,0
макроцитов	нет	58,8±2,9 61,0±5,1	46,8±2,3 53,0±2,7	24,7±1,4 38,0±2,1	35,0±1,9 35,0±2,2
микроцитов	нет	10,1±0,5 9,0±0,5	9,4±0,5 7,0±0,6	6,1±0,3 3,0±0,1	3,8±0,1 нет
ЭЦ (всего), из них:	59,5±3,0	24,0±1,3 25,1±2,0	28,7±1,7 28,0±2,0	21,9±1,1 29,5±2,1	27,4±1,6 35,5±2,9
нормальных	100,0	15,0±0,6 28,0±2,1	47,9±2,4 40,0±3,1	69,9±2,5 52,0±3,2	74,5±2,7 88,0±5,1
макроцитов	нет	19,2±0,7 42,0±3,1	29,9±1,8 46,0±3,0	18,2±0,6 45,0±2,8	16,4±0,5 12,0±1,0
микроцитов	нет	65,8±2,4 30,0±2,3	22,2±0,7 14,0±1,1	11,9±0,6 3,0±0,1	9,1±0,4 нет

*Примечание: в данной и последующих таблицах приняты следующие обозначения: ЭБ - эритробласты, ПЭБ - проэритробласты, БЭ - базофильные, ПхЭБ - полихроматофильные и ОхЭБ - ортохромные эритробласты, РЦ - ретикулоциты, ЭЦ - эритроциты; ФГ - фенилгидразин; ¹ - при анемии в отсутствие и ² - в присутствии де-РНК.

(табл. 1). Из этого следует, что и в присутствии Са-дс-РНК механизмы гиперепликации ДНК, обуславливающие формирование макроцитов, сохраняют активность, однако проявление их деятельности не столь сильно выражено как при "чистой" анемии. Значение же микроцитоза становится значительно менее существенным, чем при анемии без воздействия Са-дс-РНК. Очевидно, что это обусловлено отсутствием острой "необходимости" образования большого числа микроцитов на фоне возрастания доли делящихся клеток, ускорения процесса созревания и, главное, значительного увеличения числа нормальных клеток на всех стадиях развития (табл. 1). Эти изменения в эритропоэзе отражаются, как и следовало ожидать, на формировании эритроидной популяции в крови, прямое воздействие на которое Са-дс-РНК вряд ли возможно. Так, в крови подопытных крыс уже на 5 сут обнаруживается почти в 2 раза меньше бластов, чем у крыс при "чистой" анемии. Общая доля их не составляет и 1% (табл. 2). На формировании же фракций ретикуло-и эритроцитов введение Са-дс-РНК сказывается позже: доли их у подопытных

Таблица 2. Изменение состава популяции эритроидных клеток периферической крови крыс (%) при острой анемии под действием Са-дс-РНК; $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ *

Стадии развития	Контроль	Сроки после начала инъекций ФГ, сут			
		5	6	7	8
БЭ	нет	0,6±0,02 ¹ 0,6±0,04 ²	0,5±0,02 0,6±0,04	0,3±0,01 0,6±0,04	0,1±0,002 нет
ПхЭБ	нет	0,5±0,03 0,2±0,01	0,3±0,01 0,1±0,01	0,3±0,01 0,1±0,01	0,3±0,01 0,1±0,01
ОхЭБ	нет	0,4±0,02 0,1±0,01	0,5±0,03 0,1±0,01	0,4±0,01 0,1±0,01	0,5±0,02 0,1±0,01
РЦ (всего), из них:	нет	15,0±0,6 15,2±0,8	28,3±0,9 24,8±0,9	26,9±0,8 18,7±0,8	18,3±0,6 7,3±0,7
нормальных		40,0±1,4 46,0±2,8	49,5±1,6 56,0±4,2	64,9±2,5 55,5±4,9	70,3±2,6 66,0±5,3
макроцитов		46,7±1,4 43,0±2,9	45,9±1,5 41,0±3,6	31,6±1,0 44,0±3,5	29,7±0,9 34,0±2,9
микроцитов		13,3±0,5 11,0±1,0	4,6±0,4 3,0±0,2	3,5±0,2 0,5±0,03	нет нет
разрушенных		0,9±0,04 нет	0,5±0,03 нет	нет нет	нет нет
ЭЦ (всего из них):	100,0	42,8±1,4 43,3±3,2	55,7±2,1 63,1±5,1	64,5±2,4 73,8±6,1	77,4±2,8 91,7±7,3
нормальных	100,0	12,5±0,4 33,0±2,9	50,1±1,9 41,0±3,7	67,0±2,5 73,0±6,9	76,2±2,7 87,0±7,2
макроцитов		21,5±0,8 12,0±1,1	27,6±0,7 38,0±2,9	21,2±0,6 21,0±2,1	19,3±0,5 10,0±1,1
микроцитов		66,0±0,4 55,0±4,3	22,3±0,8 21,0±1,9	11,8±0,4 6,0±0,8	4,5±0,09 3,0±0,3
разрушенных		40,8±1,3 39,5±2,8	15,2±0,5 11,6±1,1	7,6±0,2 6,7±0,8	3,8±0,1 0,9±0,07

*Примечание: Обозначения те же, что и в табл.1.

и контрольных крыс в это время практически равны. Однако начиная с 6 сут накопление эритроцитов у подопытных крыс идет быстрее, чем у контрольных, и на 8 сут их доля превышает 90%, в то время как у контрольных она составляет менее 80%. Причем во фракции эритроцитов у подопытных крыс больше нормальных клеток, чем у контрольных. Наконец, в крови первых в 2,5 раза меньше ретикулоцитов, чем у контрольных (табл.2). Эти данные также свидетельствуют о том, что Са-де-РНК стимулирует созревание эритроидных клеток в костном мозге. Необходимо отметить при этом, что в крови подопытных крыс немалую долю составляют макроциты на всем протяжении периода восстановления, в отличие от микроцитов, которые представлены в значительном числе во фракции эритроцитов лишь на 5 сут, т.е. через сутки после криза анемии. Это объясняется тем, что образование микроцитов начинается при анемии на 3-4 сут после первой инъекции ФГ [6, 7] до введения Са-де-РНК, а уже на вторые сутки после этого их количество и в костном мозге, и в крови резко снижается (табл. 1, 2).

Наряду с изложенным несомненный интерес представляют данные, характеризующие гемоглобинсинтезирующую активность клеток после введения Са-де-РНК, которую объективно отражают результаты измерений количества гемоглобина и определения суммарного его содержания в клетках разных фракций периферической крови (табл. 3). Как видим, суммарное количество гемоглобина во всех фракциях клеток, выведенных в кровь после криза анемии на разных стадиях развития, в подопытной группе ниже, чем в контрольной, за исключением макроэритроцитов на 6-7 и нормоцитов на 7-8 сутки периода восстановления. Однако это не означает, что под действием Са-де-РНК в клетках интенсифицируется синтез гемоглобина на поздних стадиях их развития в костном мозге. Суммарное количество гемоглобина в клетках этих фракций оказывается большим не в результате увеличения его содержания в каждой из них, а в связи с их более высокой численностью к концу периода восстановления по сравнению с контролем (табл. 2, 3). Следовательно, Са-де-РНК, стимулируя пролиферацию и морфологическую дифференцировку клеток, не влияет на скорость синтеза в них гемоглобина, что подтверждает сделанный нами ранее вывод [4] о независимости функционирования механизмов регуляции этих процессов. Синтез гемоглобина, как и других белков, является консервативным процессом, скорость которого может быть изменена, по-видимому, только при изменении температурного режима. Количество же синтезируемого белка определяется не скоростью синтеза, а числом матриц, поэтому увеличение содержания гемоглобина на клетку в наших экспериментах, проведенных на птицах и крысах при анемии, выявлялось лишь в Н2с- или 4с-клетках в соответствии с большим, чем в 2с-клетках, числом матриц, ответственных за синтез гемоглобина [4, 6, 7].

В заключение отметим, что у крыс с индуцированной ФГ анемией, которым вводили 1%-ный раствор CaCl_2 , достоверных изменений в эритропоэзе по сравнению с крысами с "чистой" анемией не выявлено, и в целях сокращения объема статьи эти данные не приводятся.

Таблица 3. Вклад жизнеспособных эритроидных клеток периферической крови крыс в восстановление содержания гемоглобина (усл.ед.) в крови при анемии без введения и при введении Са-дс-РНК, $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ *

Фракции эритроидных клеток	Сроки после начала инъекций ФГ, сут			
	5	6	7	8
Ранние ЭБ	18,3 $\pm$ 1,2 ¹ 8,8 $\pm$ 0,9 ²	9,5 $\pm$ 1,2 15,9 $\pm$ 2,5	4,5 $\pm$ 0,5 10,5 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 0,1 нет
Поздние ЭБ	32,0 $\pm$ 0,7 5,8 $\pm$ 0,5	21,3 $\pm$ 1,6 4,9 $\pm$ 0,1	15,6 $\pm$ 0,8 3,6 $\pm$ 0,2	15,0 $\pm$ 1,1 1,8 $\pm$ 0,1
Ретикулоциты:				
нормальные	226,2 $\pm$ 2,6 184,8 $\pm$ 2,4	416,6 $\pm$ 2,9 368,2 $\pm$ 3,1	432,8 $\pm$ 3,1 261,0 $\pm$ 2,1	268,0 $\pm$ 3,8 167,9 $\pm$ 7,2
макроциты	477,3 $\pm$ 5,3 219,7 $\pm$ 1,5	349,3 $\pm$ 5,7 375,0 $\pm$ 4,0	291,6 $\pm$ 4,8 307,5 $\pm$ 4,8	155,8 $\pm$ 5,9 155,5 $\pm$ 2,1
микроциты	52,7 $\pm$ 2,6 23,8 $\pm$ 0,8	16,1 $\pm$ 3,4 7,4 $\pm$ 1,1	10,3 $\pm$ 0,9 1,3 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,2 нет
Эритроциты:				
нормальные	498,6 $\pm$ 5,1 317,8 $\pm$ 4,0	1756,0 $\pm$ 9,1 1014,0 $\pm$ 2,1	2354,0 $\pm$ 7,7 2448,7 $\pm$ 8,2	2958,5 $\pm$ 9,8 3801,0 $\pm$ 9,2
макроциты	1057,1 $\pm$ 3,0 611,5 $\pm$ 5,7	1180,8 $\pm$ 8,2 1394,3 $\pm$ 4,0	939,3 $\pm$ 5,2 1074,2 $\pm$ 5,7	932,4 $\pm$ 6,2 565,9 $\pm$ 8,5
микроциты	1078,0 $\pm$ 3,0 489,6 $\pm$ 2,5	318,3 $\pm$ 3,9 286,2 $\pm$ 2,0	159,9 $\pm$ 2,8 115,5 $\pm$ 2,3	53,6 $\pm$ 3,1 23,8 $\pm$ 2,3
Всего на 100 клеток	3440,2 $\pm$ 3,7 1861,8 $\pm$ 3,9	4067,9 $\pm$ 4,9 3558,9 $\pm$ 5,5	4201,1 $\pm$ 3,9 4338,7 $\pm$ 3,3	4393,6 $\pm$ 4,3 4761,6 $\pm$ 7,6

* *Примечание:* Обозначения те же, что и в табл. 1.

Итак, введение Са-дс-РНК крысам при кризе острой анемии стимулирует пролиферацию эритроидных клеток, темпы их созревания и формирования нормоцитов в костном мозге, в результате чего резко понижается численность микроцитов и их роль в восстановлении эритрона становится несущественной. Менее выражено при этом и значение макроцитоза, т.к. механизмы гиперрепликации ДНК, обуславливающие формирование макроцитов, функционируют с меньшей активностью. В целом введение препарата приводит к сокращению периода восстановления, по крайней мере на сутки, что проявляется и в численности нормальных клеток, и в содержании гемоглобина в крови на 7 сут (табл. 2, 3).

На вопрос о механизме (или механизмах) воздействия Са-дс-РНК на эритропоэз при анемии мы постараемся дать ответ в следующем сообщении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоус А.М., Годин В.П., Панков Е.А. В кн.: Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. 3-44, М., 1974.
2. Захарян Р.А., Месропян Н.П., Мовсесян А.В., Агабян А.С., Акопян Ж.И. Экспер. онкология. 7, 3, 54-56, 1985.
3. Земсков В.М., Лидак М.Ю., Земсков А.М., Микстайс У.Я.

- Низкомолекулярные РНК. Получение, гидролиз и применение в медицине. 201, Рига, 1985.
4. Магакян Ю.А., Каралова Е.М. Итоги науки и техники. Сер.: Общие проблемы физ.-хим. биол., 16, 241, М., 1991.
 5. Магакян Ю.А., Каралова Е.М., Аброян Л.О. Цитология, 35, 8, 17-23, 1993.
 6. Магакян Ю.А., Каралова Е.М., Аброян Л.О., Карапетян С.А. Цитология, 38, 1996.
 7. Магакян Ю.А., Каралова Е.М., Аброян Л.О., Карапетян С.А. Цитология, 38, 1996.
 8. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза. Физиологические и клинические аспекты. 372, М., 1987.
 9. Ромейс Б. Микроскопическая техника. 718, М., 1053.
 10. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.И. В кн.: Интерферон в теории и практике медицины. 321-341, М., 1981.
 11. Федоров Н.А. Регуляция пролиферации кроветворных клеток. 160, М., 1977.
 12. Darlix J.L., Lapadat-Tapolsky M., Rocquigny, de H., Roques B.P. J. Mol. Biol., 254, 523-537, 1995.
 13. Gaub J., Zetterberg A. Exp. Cell Res., 92, 325-332, 1975.
 14. Graham F.L., Van der Eb A.J. Virology, 52, 456-461, 1973.
 15. Haro, de, C., Herreros, de, A.G., Ochoa S. Cur. Top. Cell Regulation. 27, 63-81, 1985.
 16. Kim U., Nishikura K. Semin. Cell Biol. 4, 285-293, 1993.
 17. Kronenberg L.H., Humpreys T. Biochemistry, 11, 2020-2026, 1972.
 18. Mechti N., Bisbal C., Leonetti J.P., Salehzada T., Affabris E., Bayard B., Piechaczyk M., Blanchard J.M., Jeanteur P., Lebleu B. Biochemistry, 70, 869-875, 1988.
 19. Schreck R., Albermann K., Bauerle P.A. Free Radic. Res. Commun., 17, 221-237, 1992.
 20. Toulme J.J., Helene C. Gen., 72, 51-58, 1988.

Поступила 22.IV.1997