

На правах рукописи

ЗАВИРСКИЙ
Александр Владимирович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЗАЩИТНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ И МОНООКСИДОМ
УГЛЕРОДА**

03.01.01 – радиобиология

14.03.04 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научные руководители:

Зацепин Виктор Викторович – кандидат медицинских наук доцент, профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ

Башарин Вадим Александрович – доктор медицинских наук профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ

Официальные оппоненты:

Драчев Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, начальник научно-исследовательского управления ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ.

Баринов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства».

Ведущая организация:

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России.

Защита диссертации состоится «19» февраля 2021 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.11 в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова» МО РФ

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук доцент



Язенок Аркадий Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Воздействие ионизирующих излучений как техногенного фактора, приводящее к радиационным поражениям (детерминированные эффекты), возможно при радиационных авариях на радиационно-опасных объектах (Котенко К.В и др., 2008; Wu L. et al., 2009). При этом, на предприятиях атомной энергетики, объектах ядерно-оружейного цикла, хранилищах радиоактивных отходов не исключено возникновение пожаров, которые дополнительно могут приводить к воздействию термического и химического факторов на пострадавших и участников ликвидации последствий аварии (Гуськова А.К. и др.; 2011; Легеза В.И. и др.; 2015; Pellmar T.C. et.al. 2005).

Многие радиационные аварии сопровождались пожарами, как это было в 1957 г. в Уиндскейле (Великобритания), 1978 г. на Белоярской АЭС (СССР), 1981 г. на АЭС Сан-Онофре (США), 1986 г. на Чернобыльской АЭС (СССР), 2011 г. на АЭС Фукусима-1 (Япония) (Харевский В.А. и др., 2015). Пожары возникают и при авариях атомных энергетических установок на кораблях (Черкашин Д.В. и др., 2015). В таких ситуациях возможно формирование комбинированных радиационно-химических поражений (КРХП). Кроме того, высокую вероятность возникновения таких поражений дают аналитические прогнозы радиационных инцидентов (DiCarlo A.L. et al., 2011). Для возникновения КРХП наибольшую опасность представляет интоксикация монооксидом углерода (угарным газом). Это один из наиболее токсичных и количественно преобладающий продукт неполного сгорания углеродсодержащих материалов. Отравления им при пожарах встречаются в 40-60 % и имеют тяжелые последствия для пораженных (Тиунов Л.А, 1969; Маркизова Н.Ф. и др., 2008; Софронов Г.А. и др., 2012).

Для профилактики и лечения интоксикаций монооксидом углерода разработаны и применяются антидоты, в частности, препарат ацизол (Баринов В.А. и др., 2011). С целью снижения степени тяжести лучевых поражений и сохранения жизни облученных предусмотрено применение радиопротекторов (Васин М.В., 2010; Аветисов Г.М. и др., 2015). Вместе с тем, в отечественной и зарубежной литературе вопрос совместного использования средств профилактики поражений в условиях комбинированного воздействия ионизирующего излучения и монооксида углерода освещен недостаточно.

Степень разработанности темы. Проблеме комбинированных радиационных поражений (КРП) придается большое значение как в России, так и за рубежом. Основной вектор в исследованиях, связанных с комбинированными радиационными поражениями направлен на изучение радиационно-термических и радиационно-механических поражений (Цыб А.Ф., 1992; Легеза В.И. и др., 2015; DiCarlo A.L. et al., 2011). Взаимовлиянию ионизирующих излучений и токсикантов на организм уделялось значительно меньше внимания (Кустов В.В. и др., 1975; Петин В.Г. и др., 2001; Антушевич А.Е. и др., 2019).

Вместе с тем, и опыт произошедших радиационных инцидентов, и результаты математического моделирования свидетельствуют, что химический компонент КРП при чрезвычайных ситуациях может встречаться достаточно часто (Гуськова А.К. и др., 2011; Хорунженко А.Ф., 2014; Kiang J.G. et.al., 2009). В частности, аварии на радиационно-опасных объектах зачастую сопровождаются пожарами, когда на персонал и лиц, задействованных в ликвидации последствий происшествий воздействуют продукты горения (Гогин Е.Е. и др., 2000; Гуськова А.К., 2010). Преобладающим среди токсикантов будет монооксид углерода (Зобнин Ю.В. и др., 2011; Остапенко Ю.Н. и др., 2015).

Основопологающие данные о действии на организм комбинации ионизирующего излучения и монооксида углерода представлены в работах Л.А. Тиунова и В.В. Кустова (Кустов В.В. и др., 1975). В основе токсического действия СО лежит гипоксия. В ряде работ установлена радиозащитная роль гипоксии (Ивницкий Ю.Ю., 1998; В.Г. Владимиров, 2011). Однако, при исследованиях поражений от ионизирующего излучения и угарного газа выявлены разнонаправленные эффекты (антагонистический, аддитивный и синергический) (Тиунов Л.А. 1958; Петин В.Г. и др., 2001). При этом не рассматривались изменения в системе гемопоза, которая является критической при острой лучевой болезни. Данных о реакции организма при взаимодействии излучений и монооксида углерода на фоне применения радиопротекторов также не представлено, в то время как современная система медицинской противорадиационной защиты включает в себя применение радиозащитных средств. В систему медицинской антидотной защиты включен препарат ацизол, как профилактический и лечебный антидот монооксида углерода. Данные о его эффективности при использовании с радиопротекторами в доступной литературе отсутствуют.

Цель исследования. В эксперименте оценить защитную эффективность радиопротекторов при комбинированном радиационно-химическом поражении, вызванном рентгеновским излучением и монооксидом углерода.

Задачи исследования:

1. Изучить на лабораторных животных особенности течения комбинированного радиационно-химического поражения в результате последовательного действия рентгеновского излучения и монооксида углерода.

2. Оценить эффективность индралина и цистамина при внешнем остром рентгеновском облучении и интоксикации угарным газом.

3. Оценить эффективность совместного применения радиопротекторов и профилактического антидота монооксида углерода (ацизола) при комбинированном радиационно-химическом поражении

Научная новизна исследования. Впервые установлено, что поражение в результате комбинированного действия рентгеновского излучения и монооксида углерода характеризуется более тяжелым течением, чем при изолированном их действии. В период преобладания лучевого компонента КРХП отмечено более выраженное угнетение пострадиационного гемопоза по сравнению с действием только ионизирующего излучения.

Выполнена сравнительная оценка профилактической эффективности радиопротекторов с различными механизмами действия и антидота монооксида углерода (ацизола) при КРХП.

Установлено, что ацизол не обладает радиомодифицирующими свойствами и не снижает радиозащитного эффекта индралина. Совместное применение ацизола и индралина оказывает выраженное защитное действие при комбинированном радиационно-химическом поражении. Вместе с тем, изолированное использование радиопротектора, основным механизмом действия которого является создание гипоксии в радиочувствительных тканях (индралина), при данной патологии неэффективно и приводит к утяжелению поражения.

Оценена эффективность цистамина при комбинированном радиационно-химическом воздействии. Показано, что данный препарат обладает выраженным защитным эффектом при КРХП.

Теоретическая и практическая значимость. В ходе исследования разработана

экспериментальная модель комбинированного радиационно-химического поражения в результате воздействия рентгеновского излучения и монооксида углерода. Модель может быть использована для экспериментальной оценки эффективности радиозащитных препаратов и средств терапии комбинированных радиационно-химических поражений.

Выявлено, что применение радиопротектора индралина при данных поражениях приводит к утяжелению поражения и значимому угнетению гемопоэза. Показано, что совместное применение индралина и ацизола обладает профилактической эффективностью при данной патологии и не имеет радиосенсибилизирующего эффекта.

Практическая значимость исследования заключается в экспериментальном обосновании профилактического использования радиопротектора индралина и антидота монооксида углерода – ацизола, при комбинированном воздействии ионизирующего излучения и угарного газа. Полученные экспериментальные данные об эффективности комбинации радиопротектора и профилактического антидота монооксида углерода позволяют рекомендовать дальнейшее их изучение в интересах профилактики комбинированных радиационно-химических поражений.

Методология и методы исследования. Экспериментальное исследование проводилось на базе кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Методология исследования основывалась на общенаучных и специальных методах. Исследование включало: анализ литературы, построение научной гипотезы, формулирование целей и задач, разработку, планирование и проведение экспериментов, обработку и анализ полученных данных. Экспериментальную часть исследования проводили в несколько этапов. На первом этапе изучали влияние интоксикации монооксидом углерода на течение острого радиационного поражения. На втором этапе исследовали эффективность применения радиопротекторов индралина и цистамина при КРХП, а также оценивали радиомодифицирующие свойства ацизола. На третьем этапе изучали эффективность совместного применения радиопротекторов и антидота монооксида углерода в рамках избранной модели поражения. При проведении экспериментов использовали радиобиологические, токсикологические, гематологические и биохимические методы.

В ходе проведения исследования руководствовались требованиями нормативно-правовых актов о порядке работы и гуманному отношению к лабораторным животным. На проведение экспериментального исследования получено разрешение локального независимого этического комитета при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 199 от 19 декабря 2017 года).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При последовательном воздействии рентгеновского излучения и монооксида углерода развивается комбинированное радиационно-химическое поражение, протекающее более тяжело, чем изолированное поражение лучевым или химическим факторами.
2. Профилактическое применение индралина приводит к утяжелению течения комбинированного поражения рентгеновским излучением и монооксидом углерода.
3. Профилактическое применение цистамина в монотерапии и комбинации индралина и ацизола обладает защитным действием при комбинированном радиационно-химическом поражении.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных

результатов определяется соблюдением требований к эксперименту, достаточным количеством экспериментальных животных, использованных в исследовании, рандомизацией и формированием экспериментальных групп, адекватными токсикологическими и радиобиологическими методами исследования, длительными сроками наблюдения, повторяемостью результатов и корректными методами математической и статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования проведена в ходе докладов на научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика С.Н. Голикова «Актуальные вопросы токсикологии и фармакологии» (Санкт-Петербург, 2019); научно-практической конференции «Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы» (Санкт-Петербург, 2019); Всеармейской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН профессора Е. В. Гембицкого «Актуальные вопросы военно-полевой терапии» (Санкт-Петербург, 2019); научно-практической конференции «Военная радиология – итоги и перспективы» (Санкт-Петербург, 2020).

Реализация результатов исследования. Полученные в ходе проведения работы результаты реализованы в учебном процессе кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова для курсантов и студентов факультетов подготовки врачей и слушателей групп факультета дополнительного профессионального образования.

В процессе выполнения работы оформлено и принято к использованию 3 рационализаторских предложения.

Связь темы диссертации с плановой тематикой научно-исследовательской работы учреждения. Исследование выполнялось в соответствии с плановой тематикой научно-исследовательских работ Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова: тема НИР «Изучение эффективности применения современных радиопротекторов и антидотов угарного газа при воздействии ионизирующего излучения и монооксида углерода», № VMA 02.02.2022/0014 (шифр «Вспышка»).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёных степеней кандидата наук.

Личный вклад автора. Цель и задачи исследования разработаны автором совместно с научными руководителями. Автор лично провел сбор и анализ научной литературы по теме диссертационного исследования, осуществил поиск и обоснование методов для решения поставленных задач. Лично выполнил серии экспериментов по моделированию комбинированного радиационно-химического поражения в результате воздействия ионизирующего излучения и угарного газа, а также профилактики этой патологии. Личный вклад автора в разработке дизайна исследования, формировании базы данных, статистической обработке, написании диссертации составляет 100%.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, включает 25 таблиц и 7 рисунков. Состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение) и библиографического списка литературы, включающего 193

источника (108 – на русском языке, 85 – на иностранных языках).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова МО РФ на белых беспородных мышах-самцах в количестве 1700 особей и белых беспородных крысах-самцах в количестве 140 особей из питомника РАН «Рапполово» (пос. Рапполово, Ленинградская область). Моделирование комбинированного радиационно-химического поражения осуществляли последовательным воздействием рентгеновским излучением и монооксидом углерода. Дозы рентгеновского облучения составляли 6,5, 7,5 и 8,0 Гр, что соответствовало диапазону LD_{30-90/30}. Статическую ингаляционную интоксикацию проводили при концентрациях CO 2800 ppm (0,7LC₅₀) и 2100 ppm (0,5LC₅₀), время экспозиции составляло 30 мин.

Исследование проводили в несколько этапов.

На первом этапе изучали влияние интоксикации монооксидом углерода на течение и исход радиационного поражения.

На втором этапе оценивали эффективность радиопротекторов цистамина и индралина при КРХП. На этом же этапе исследовали радиомодифицирующие свойства ацизола.

На третьем этапе изучали защитную эффективность совместного применения радиопротекторов и ацизола при комбинированном радиационно-химическом воздействии

Используемые для фармакологической коррекции КРХП препараты вводили лабораторным животным по следующим схемам:

1) индралин внутрижелудочно в виде 2,5% взвеси в 0,5%-ном геле картофельного крахмала в дозе 200 мг/кг однократно за 15 мин до КРХП;

2) цистамин в дозе 225 мг/кг для мышей и 100 мг/кг для крыс однократно внутрибрюшинно за 20 мин до КРХП;

3) ацизол непосредственно перед КРХП внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг.

Животным контрольных групп (без лечения) вводили 0,9 % раствор NaCl в объеме, равном объему исследуемых препаратов.

Выживаемость и среднюю продолжительность жизни погибших мышей оценивали в течение 30 сут после радиационно-химического воздействия. Число погибших животных регистрировали ежедневно. По истечению срока наблюдения рассчитывали процент погибших и выживших животных в каждой группе.

Определение общего количества лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови животных осуществляли пробирочным методом с последующим подсчетом клеток в камере Горяева с использованием микроскопа «Микмед-6» (ЛОМО, Россия). Количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов выражали как число клеток, содержащихся в 1 л периферической крови.

Для исследования лейкоцитарной формулы применяли способ быстрой окраски мазков крови краской Романовского по Н.Г. Алексееву (Альтгаузен А.Я., 1964).

Забор крови для биохимических исследований осуществляли из поллой вены животных, которых предварительно вводили в наркоз зоветилом в дозе 30 мг/кг. Кровь отбирали в пластиковые пробирки PUTH (Китай), содержащие антикоагулянт ЭДТА. Кровь

отстаивали в течение 30 мин при температуре +4°C, а затем центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. После центрифугирования сыворотку отбирали в пробирки типа «Эппендорф», а затем немедленно использовали для определения концентрации глюкозы, лактата, мочевины, креатинина, а также активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы на биохимическом анализаторе «BS-120» (Mindray, Китай) с помощью набора реактивов «Ольвекс» (Россия). Концентрацию МДА определяли по методу M. Uchiyama(1978).

Оценку состояния гемопоза выполняли по методике эндогенного колониобразования и клеточности костного мозга (Till J.E. et al., 1961).

Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, были обработаны в программах «Microsoft Office Excel 2010», «Statistica 10.0». Выборка для каждой экспериментальной группы животных составляла не менее 6 особей. Определение среднелетальных доз проводили при помощи пробит-анализа по Финни. Полученные данные анализировали при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса и критерия Ньюмана-Кейлса для множественных попарных сравнений. Оценку значимости различий средних значений показателей выживаемости в экспериментальных группах производили с использованием точного метода Фишера. Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследовании влияния интоксикации монооксидом углерода на течение радиационного поражения мышей последовательно подвергали рентгеновскому облучению и статической ингаляционной интоксикации СО. Дозы облучения составляли 6,5, 7,5, и 8,0 Гр, что соответствовало дозам, при которых в течение 30 сут погибало 30-90% мышей. LD₅₀ монооксида углерода для белых беспородных мышей-самцов, рассчитывали методом стандартного пробит-анализа по Финни при экспозиции 30 мин. Ингаляционное воздействие осуществляли в течение 30 мин при концентрациях СО 2800 ppm (0,7LC₅₀) и 2100 ppm (0,5LC₅₀), при которых у мышей развивалась тяжелая и средняя степени интоксикации соответственно.

Интоксикация СО в концентрации 0,7LC₅₀ (2800 ppm) в течение 30 мин после облучения приводила к гибели непосредственно в интоксикационной камере 70-80% мышей, причем уровень летальности не зависел от дозы облучения (табл. 1). Летальных исходов при только интоксикации СО в указанной концентрации не было.

Таблица 1 – Выживаемость (%) белых беспородных мышей-самцов в ингаляционной камере при комбинированном радиационно-химическом воздействии (облучение в дозах 6,5; 7,5; 8,0 Гр и интоксикация СО в концентрации 0,7LC₅₀)

Поражающий фактор	№ группы						
	1	2	3	4	5	6	7
Облучение, Гр	–	6,5	7,5	8,0	6,5	7,5	8,0
Интоксикация СО, 0,7LC ₅₀	+	–	–	–	+	+	+
Выживаемость, %	100-10 (10/10)	100-7 (14/14)	100-7 (14/14)	100-7 (14/14)	28±13* (4/14)	14±10* (2/14)	22±11* (3/14)
Примечания: * – различия значимы по сравнению с только облученными в такой же дозе животными, p<0,05; (X/X) – количество выживших животных/животных в группе всего.							

В дальнейших экспериментах монооксид углерода использовали в концентрации 0,5LC₅₀ (2100 ppm в течение 30 мин) В данных условиях моделирования КРХП гибели мышей непосредственно в камере не отмечали. Вместе с тем, данные условия позволяли добиться взаимного отягощения лучевого и токсического компонентов поражения.

Комбинированное радиационно-химическое воздействие приводило к значительному (p<0,05) снижению 30-суточной выживаемости мышей по сравнению с облучением (табл. 2). Выживаемость при воздействии рентгеновского излучения в дозе 6,5 Гр и монооксида углерода была в 5 раз ниже, чем у только облученных животных. КРХП с лучевым компонентом 7,5 Гр и сопровождалась гибелью всех мышей в группе, тогда как при действии только излучения выживаемость была 44±18%. Средняя продолжительность жизни погибших животных соответствовала костномозговому синдрому острой лучевой болезни.

Таблица 2 – Показатели 30-суточной выживаемости белых беспородных мышей-самцов при КРХП (облучение в дозах 6,5; 7,5; 8,0 Гр, и интоксикация СО 0,5LC₅₀), %

Поражающий фактор	№ группы						
	1	2	3	4	5	6	7
Облучение, Гр	–	6,5	7,5	8,0	6,5	7,5	8,0
Интоксикация СО, 0,5LC ₅₀	+	–	–	–	+	+	+
Выживаемость, %	100-10 (10/10)	57±14 (8/14)	46±14 (6/14)	0+7 (0/14)	14±10* (2/14)	0+7* (0/14)	0+7* (0/14)
СПЖ, сут	–	10,5±3,7	12,3±3,3	10,5±1,2	9,6±4,2	10,3±2	8,1±1,3
Примечание: * – различия значимы по сравнению с только облученными в такой же дозе животными, p<0,05; (X/X) – количество выживших животных/животных в группе всего.							

Для оценки динамики гематологических показателей при КРХП животных подвергали рентгеновскому облучению в дозе 6,5 Гр, затем интоксикации при концентрации

СО 0,5LC₅₀. Было выявлено, что комбинированное радиационно-химическое воздействие сопровождалось более глубокой лейкопенией, чем действие только рентгеновского излучения (рис. 1). Так, количество лейкоцитов у животных с комбинированным поражением на 10 сут было на 50% меньше, чем у облученных. К 15 сут наблюдения, несмотря на увеличение уровня лейкоцитов в обеих группах, сохранялась разница, которая составляла 25%.

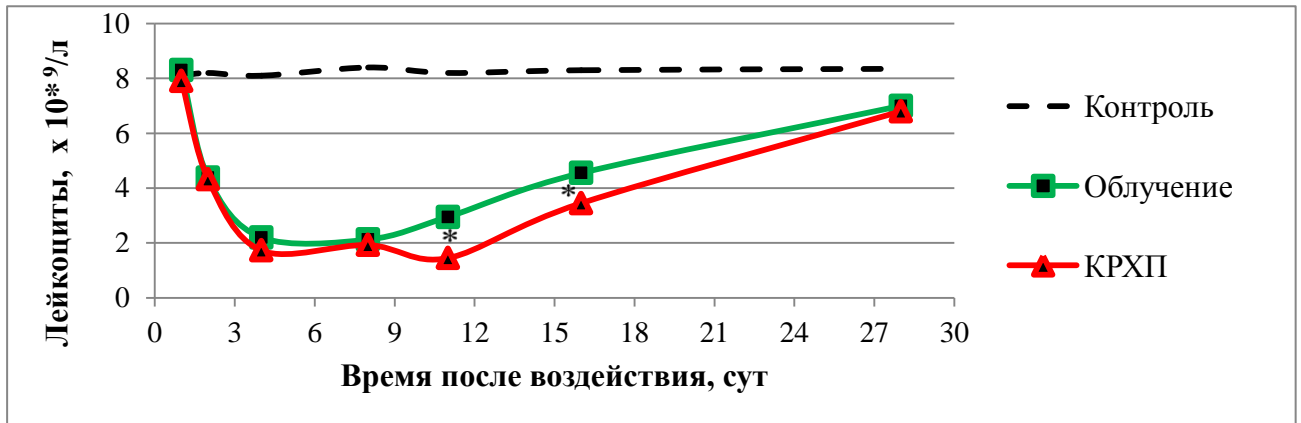


Рисунок 1 – Динамика общего количества лейкоцитов в периферической крови белых мышей после комбинированного действия рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр и монооксида углерода в концентрации 0,5LC₅₀ в течение 30 мин.

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$; $n = 14$ в каждой группе.

Снижение количества лейкоцитов в группе с КРХП происходило за счет более выраженной нейтропении (рис. 2). На 3 сут наблюдения количество нейтрофилов у мышей группы «КРХП» было меньше ($p < 0,05$) по сравнению с облученными на 50%. С 7 по 10 сутки эксперимента содержание нейтрофилов у мышей с комбинированным поражением снижалось в 3 раза по сравнению с только облученными. К 15 сут отмечали рост количества нейтрофилов в обеих группах, при этом в группе с КРХП их было в 1,3 раза меньше.

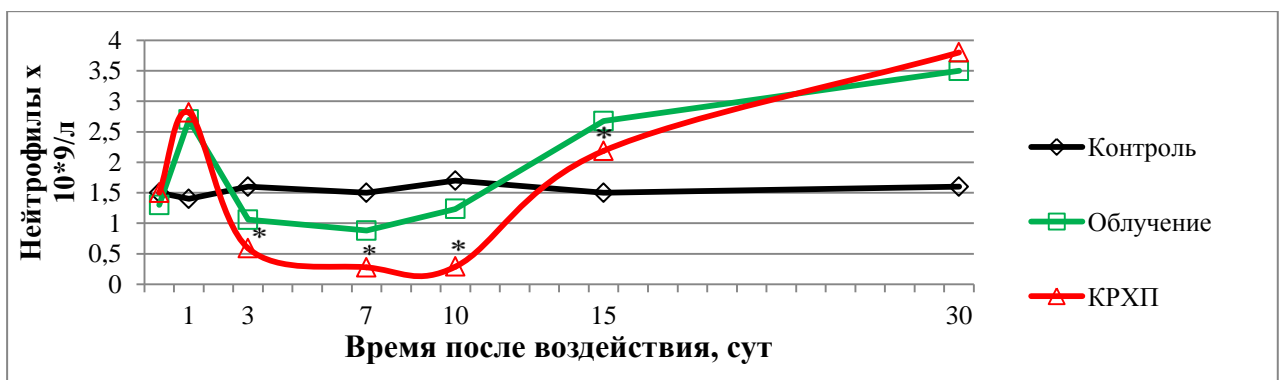


Рисунок 2 – Динамика нейтрофилов в периферической крови белых мышей после комбинированного действия рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр и монооксида углерода в концентрации 2100 ppm в течение 30 мин.

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$; $n = 14$ в каждой группе.

И облучение, и комбинированное поражение вызывало снижение количества лимфоцитов через 1 сут после воздействия в 5 раз (рис. 3). До 7 сут наблюдения значимых различий между группами не отмечалось. На 10 и 15 сутки в группе с КРХП лимфоцитов было в 1,3 раза меньше, чем у только облученных животных.

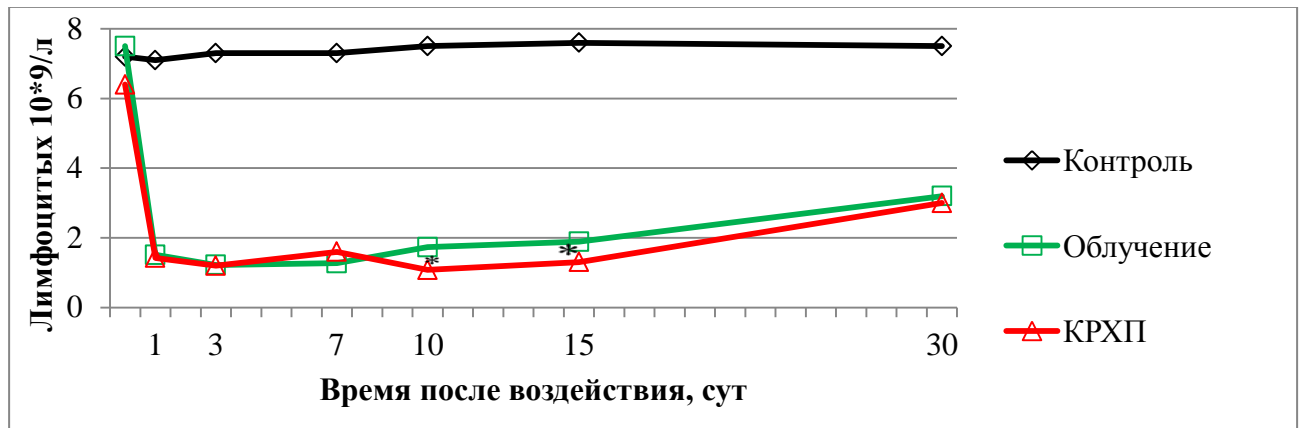


Рисунок 3 – Динамика лимфоцитов в периферической крови белых мышей после комбинированного действия рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр и монооксида углерода в концентрации 0,5LC₅₀ в течение 30 мин.

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$; $n = 14$ в каждой группе.

Выраженная лейкопения у животных с КРХП была обусловлена более глубоким угнетением гемопоэза. Так, количество миелокариоцитов у мышей на 9 сут при комбинированном радиационно-химическом воздействии было на 30% меньше ($p < 0,05$), чем у только облученных животных (рис. 4).

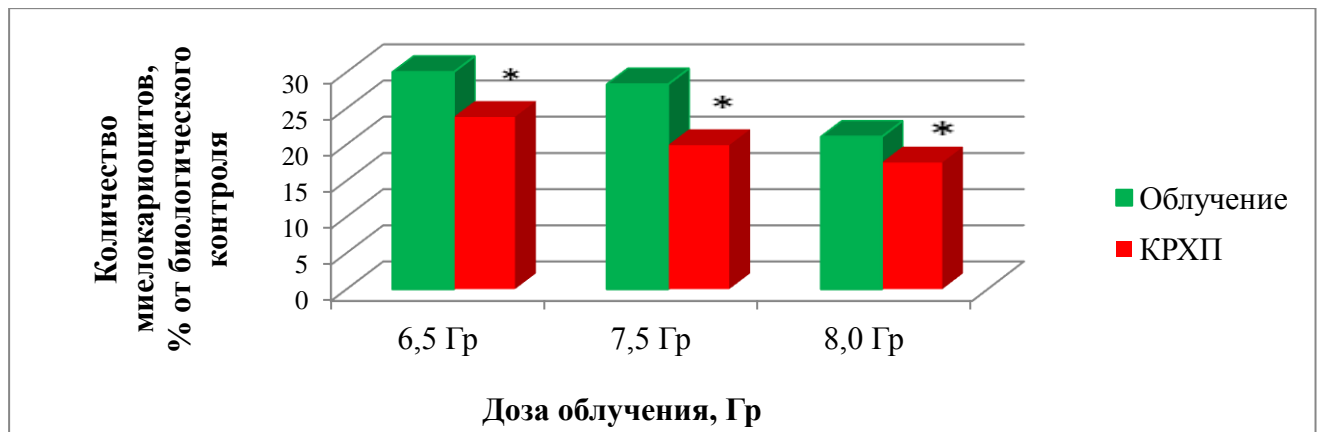


Рисунок 4 – Количество миелокариоцитов у облученных мышей на 9-е сут после комбинированного действия рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр и монооксида углерода в концентрации 0,5LC₅₀.

Примечания: количество миелокариоцитов у мышей биологического контроля составляло $108[106;109] \times 10^6$ мкц/бедро и было взято за 100%; * – различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$; $n = 14$ в каждой группе.

Количество эндогенных колоний у мышей при КРХП во всем диапазоне используемых доз рентгеновского облучения было значимо ($p < 0,05$) меньше, чем у только

облученных животных (табл. 3). При КРХП с лучевым компонентом в 6,5 Гр количество колоний у мышей снижалось в 2 раза, 7,5 Гр – в 1,4 раза по сравнению с действием только рентгеновского излучения. Количество эндогенных колоний у животных при КРХП с облучением в дозе 8,0 Гр уменьшалось в 10 раз по сравнению с изолированным лучевым поражением.

Таблица 3 – Количество эндогенных колоний у белых мышей при КРХП (облучение в дозах 6,5; 7,5; 8,0 Гр, и интоксикация CO 0,5LC₅₀)

Группа	Доза облучения, Гр		
	6,5 Гр	7,5 Гр	8,0 Гр
Облучение	20,0 [19,0;21,0]	11,0 [10,0;13,0]	5,0 [4,0;5,0]
КРХП	10,0* [9,0;11,0]	7,5* [6,0;10,0]	0,5* [0,0;2,0]

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$; $n = 14$ в каждой группе.

Известно, что интоксикация CO сопровождается увеличением концентрации лактата, который оказывает ингибирующее влияние на процессы репарации и синтеза ДНК (Kumar A. et al., 1985). В нашей работе изучали содержание лактата в плазме крови экспериментальных животных через 2 и 24 ч (рис. 5). При интоксикации монооксидом углерода концентрация лактата через 2 ч после воздействия увеличилась в 1,8 раза с последующим снижением до фоновых значений к концу 1 сут. Комбинированное действие рентгеновского излучения и CO приводило к увеличению содержания молочной кислоты через 2 ч в 1,4 раза, а через 24 ч в 2,1 раза по сравнению с контролем. Следует отметить, что при КРХП уровень лактата через 24 ч оставался достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при изолированном действии CO.

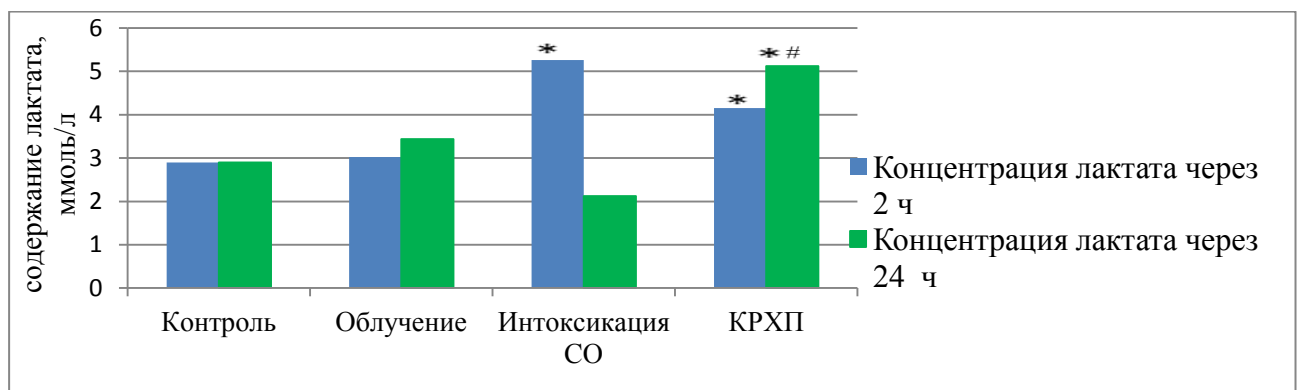


Рисунок 5 – Изменение концентрации лактата в плазме крови белых крыс-самцов при комбинированном действии рентгеновского излучения и монооксида углерода (облучение в дозах 6,5; 7,5; 8,0 Гр, и интоксикация CO 0,5LC₅₀).

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$; # – различия значимы по сравнению с группой «Интоксикация CO»; $p < 0,05$; $n = 14$ в каждой группе.

Таким образом, результаты, полученные на этом этапе исследований, позволили сделать вывод, что комбинированное воздействие рентгеновского излучения в диапазоне доз

$LD_{30-90/30}$ и последующая интоксикация СО средней степени тяжести приводят к выраженному угнетению костномозгового кроветворения. Угнетение гемопоэза, в свою очередь, сопровождается глубокой лейкопенией, и приводит к снижению выживаемости мышей в период преобладания лучевого компонента КРХП.

Последовательное действие рентгеновского излучения в диапазоне доз $LD_{30-90/30}$ и монооксида углерода в дозе $0,5 LC_{50}$ позволяло моделировать КРХП и использовалось для решения остальных задач исследования.

На втором этапе работы оценивали эффективность применения радиопротекторов – индралина и цистамина. Для этого животные были разделены на следующие группы: 1 – облучение, 2 – КРХП, 3 – индралин + КРХП, 4 – цистамин + КРХП.

При КРХП профилактическое введение индралина в дозе 200 мг/кг не сопровождалось увеличением выживаемости мышей, напротив, она была меньше, чем у животных без введения радиопротектора в 1,3 раза при дозе облучения 6,5 Гр (табл. 4). Профилактическое применение цистамина при КРХП уменьшало количество погибших животных в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группами животных без введения радиопротектора.

Таблица 4 – Выживаемость и СПЖ белых беспородных мышей-самцов, облученных в дозах 6,5, 7,5, и 8,0 Гр и подвергнутых интоксикации монооксидом углерода в концентрации $0,5 LC_{50}$ в течение 30 мин при профилактическом введении радиопротекторов

Доза, Гр	Группа животных	Выживаемость, %	СПЖ, сут
6,5	Облучение	71±13 (10/14)	12,5±0,8
	КРХП	44 ±14 (6/14)	10±0,6
	Индралин + КРХП	14±10*(2/14)	11,5±0,6
	Цистамин + КРХП	93±7*# (13/14)	11±1,5
7,5	Облучение	50±14 (7/14)	12,3±0,7
	КРХП	7±7 (1/14)	8±0,1
	Индралин + КРХП	0+7 (0/14)	10,1±0,2
	Цистамин + КРХП	86±10*# (12/14)	10±0,5
8,0	Облучение	7±1(1/14)	8,2±0,8
	КРХП	0+7 (0/14)	8±0,2
	Индралин + КРХП	0+7 (0/14)	9±0,1
	Цистамин + КРХП	50±12*# (7/14)	10±1,2
–	СО	100-7(14/14)	–
Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», $p < 0,05$; # – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», $p < 0,05$; (X/X) – количество выживших животных/животных в группе всего.			

Показатели СПЖ значимо не изменялись и соответствовали срокам гибели от костномозгового синдрома острой лучевой болезни.

КРХП на фоне введения индралина сопровождалось более выраженной лейкопенией относительно животных без лечения, при этом на 7 и 10 сут наблюдения количество лейкоцитов было в 1,4 раза меньше (табл. 5). При профилактическом применении цистамина снижение количества лейкоцитов было менее выраженным по сравнению с группой «КРХП», и к 10 сут эксперимента их было в 2,6 раза больше.

Таблица 5 – Динамика общего количества лейкоцитов у белых мышей, облученных в дозе 6,5 Гр и подвергнутых интоксикации монооксидом углерода в концентрации 0,5LC₅₀ в течение 30 мин при профилактическом применении индралина и цистамина, лейкоциты x10⁹/л

Группа	Исходный уровень	Сроки после воздействия, сут				
		1	3	7	10	15
Интактные	8,8 [8,5÷9,1]	8,9 [8,7÷9,1]	8,8 [8,4÷8,9]	7,9 [7,7÷8,1]	8,9 [8,5÷9,2]	8,7 [8,4÷9,0]
Облучение	8,9 [8,5÷9,2]	4,5 [4,0÷5,1]	1,5 [1,1÷2,1]	1,1 [1,0÷1,5]	1,6 [1,2÷1,7]	3,1 [3,0÷3,3]
КРХП	8,1 [7,6÷8,3]	2,8 [2,6÷2,9]	1,5 [1,4÷1,7]	1,7 [1,5÷1,8]	1,2 [1,1÷1,3]	
Индралин + КРХП	7,9 [7,6÷8,2]	3,5* [3,1÷3,7]	3,8* [3,2÷4,0]	1,2* [1,0÷1,5]	0,8* [0,8÷1,0]	
Цистамин + КРХП	7,9 [7,6÷8,3]	4,3* [3,8÷4,6]	2,3* [2,0÷2,5]	2,5*# [2,5÷2,6]	3,2*# [3,1÷3,25]	4,1 [4,0 ÷4,5]

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», p<0,05;
– различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», p<0,05;
n = 14 в каждой группе.

Лейкопения у мышей с КРХП на фоне профилактического введения индралина была обусловлена более глубокой нейтропенией (табл. 6). Так, на 7 сут наблюдения количество нейтрофилов в группе «Индралин + КРХП» было в 3 раза меньше, чем у животных без введения препаратов. К 10 сут у животных, получивших индралин, наблюдали агранулоцитоз. Цистамин оказывал защитное действие: при его введении количество нейтрофильных гранулоцитов на 7 сут было в 5 раз больше чем в группе животных «КРХП».

Таблица 6 – Динамика общего количества нейтрофилов у белых мышей, облученных в дозе 6,5 Гр и подвергнутых интоксикации монооксидом углерода в концентрации 0,5LC₅₀ в течение 30 мин, нейтрофилы x10⁹/л

Группа	Исходный уровень	Сроки после воздействия, сут				
		1	3	7	10	15
Интактные	2,0 [1,1÷2,2]	2,0 [1,2÷2,1]	2,0 [1,6÷2,2]	2,1 [1,7÷2,2]	1,8 [1,6÷2,0]	1,9 [1,9÷2,1]
Облучение	1,5 [0,9÷2,1]	2,2 [2,2÷2,5]	0,69 [0,51÷0,94]	0,54 [0,32÷0,81]	0,51 [0,37÷0,7]	1,9 [1,7÷2,2]
КРХП	2,0 [1,6÷2,1]	1,0 [8,2÷2,7]	0,56 [0,4÷0,64]	0,14 [0,12÷0,18]	0,32 [0,28÷0,35]	
Индралин + КРХП	1,5 [0,9÷2,1]	1,4 [0,84÷2,2]	0,88 [0,6÷1,0]	0,078 [0,06÷0,09]	0,04 [0,04÷0,04]	
Цистамин + КРХП	1,8 [1,7÷2,3]	2,3 [2,2÷2,8]	0,9 [0,8÷1,01]	0,93 [0,8÷0,9]	1,25 [1,1÷1,4]	1,86 [1,7÷1,9]

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», p<0,05;
– различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», p<0,05;
n = 14 в каждой группе.

Содержание лимфоцитов к 1 сут снизилось в 6 раз во всех экспериментальных группах (табл 7). На 7 сут наблюдали увеличение количества клеток у мышей в группах «КРХП» и «Цистамин + КРХП», причем при введении радиопротектора на 7 сут их было в 1,3 раза, а на 10 сут в 2,4 раза больше. В группе «Индралин + КРХП» до 10 сут наблюдения роста числа лимфоцитов не отмечали.

Таблица 7 – Динамика общего количества лимфоцитов у белых мышей, облученных в дозе 6,5 Гр и подвергнутых интоксикации монооксидом углерода в концентрации 0,5LC₅₀ в течение 30 мин, лимфоциты x10⁹/л

Группа	Сроки после воздействия, сут					
	Исходный уровень	1	3	7	10	15
Интактные	7,3 [6,5÷7,7]	7,4 [6,2÷8,3]	7,3 [6,4÷7,8]	7,3 [6,5÷7,7]	7,3 [6,4÷7,8]	7,5 [7,1÷8,0]
Облучение	7,1 [6,7÷7,3]	1,1 [0,6÷2,2]	0,8 [0,5÷1,1]	0,7 [0,6÷0,8]	1,0 [0,8÷1,2]	1,2 [1,0÷1,5]
КРХП	7,2 [6,5÷7,5]	1,7 [1,3÷1,9]	0,9 [0,7÷1,3]	1,5 [1,3÷1,8]	0,9 [0,6÷1,1] *	
Индралин + КРХП	7,4 [6,8÷7,8]	1,4 [1,1÷3,5]	2,7 [2,5÷3,0]	1,1 [0,9÷1,2]	0,76 [0,76÷0,96]	
Цистамин + КРХП	7,3 [6,4÷7,8]	1,42 [1,2÷1,5]	1,41* [#] [1,3÷1,5]	2,0* [#] [1,9÷2,0]	2,19* [#] [1,9÷2,2]	2,107* [#] [1,6 ÷2,2]

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», p<0,05;
[#] – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП»; p<0,05;
n = 14 в каждой группе.

Различия в количестве лейкоцитов у животных экспериментальных групп были обусловлены разной степенью угнетения пострадиационного гемопоэза. Так, при применении индралина на 9 сут после КРХП количество миелокариоцитов было наименьшим (табл. 8). В группах животных, получавших цистамин, число миелокариоцитов было самым высоким при всех используемых дозах облучения.

Таблица 8 – Количество миелокариоцитов у мышей на 9 сутки после комбинированного действия рентгеновского облучения и монооксида углерода в концентрации 0,5LC₅₀ при профилактическом введении радиопротекторов, % от биологического контроля

Группа	Содержание миелокариоцитов, % от биологического контроля		
	6,5 Гр	7,0 Гр	7,5 Гр
Облучение	31,9* [#]	28,3* [#]	21,06*
КРХП	23,8	19,9	17,5
Индралин + КРХП	24,14	18,5	16,09
Цистамин + КРХП	46,6* [#]	41,7* [#]	24,8* [#]

Примечания: количество миелокариоцитов у мышей биологического контроля составляло 108[106;109] x 10⁶ мкц/бедро и было взято за 100%; * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», p<0,05; [#] – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», p<0,05; n= 14 в каждой группе.

Защитный эффект цистамина подтверждался и исследованием состояния гемопоэза по методике эндогенного колониеобразования (табл. 8). Количество эндогенных колоний на селезенках при профилактическом введении цистамина было значимо ($p < 0,05$) больше относительно всех других экспериментальных групп животных.

Таблица 9 – Количество эндогенных колоний после комбинированного действия рентгеновского облучения и монооксида углерода в концентрации $0,5LC_{50}$ при профилактическом применении радиопротекторов, абс. ед.

Группа	Количество колоний		
	6,5 Гр	7,0 Гр	7,5 Гр
Облучение	20,0 [19,0÷21,0]	11,5 [10,0÷13,0]	5,0 [4,0÷5,0]
КРХП	10,0 [9,0÷11,0]	7,5 [6,0÷10,0]	0,5 [0,0÷2,0]
Индралин + КРХП	10,0 [#] [5,0÷11,0]	3,5* [2,0÷5,0]	1,5 [#] [0,0÷2,0]
Цистамин + КРХП	28,5* [#] [27,0÷31,0]	19,5* [#] [18,0÷21,0]	9,5* [#] [8,0÷11,0]

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», $p < 0,05$;
[#] – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», $p < 0,05$;
 n = 12 в каждой группе.

Введение цистамина не сопровождалось увеличением уровня лактата через 2 ч после КРХП, в отличие от групп животных без фармакоррекции и при введении индралина (рис.6).

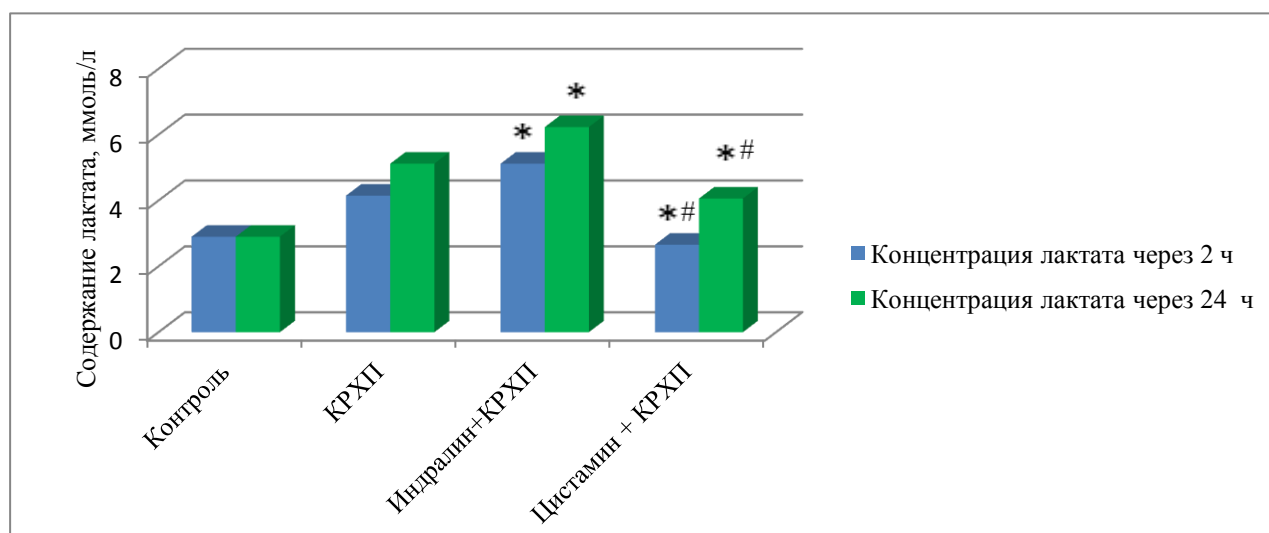


Рисунок 6 – Изменение концентрации лактата в плазме крови белых крыс-самцов при введении радиопротекторов перед комбинированным воздействием рентгеновского излучения 6,5 Гр и монооксида углерода в концентрации $0,5LC_{50}$.

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», $p < 0,05$;
[#] – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП»; n = 14 в каждой группе.

Учитывая, что в системе медицинской защиты для профилактики отравлений угарным

газом используется ацизол, не исключено его назначение при авариях на АЭС, сопровождающихся пожарами. Это послужило основанием для проведения исследований его радиомодифицирующих свойств как при изолированном введении, так и в сочетании с радиопротекторами.

При введении ацизола в дозе 60 мг/кг совместно с цистамином наблюдали плохую переносимость данной комбинации препаратов, проявляющуюся значительными нарушениями двигательной активности мышей. Уже через $3 \pm 0,2$ мин у животных отмечали проявления дискоординации движений. В течение $6 \pm 1,2$ мин атаксия сменялась гипокинезией вплоть до адинамии. Учитывая выраженные моторные нарушения у лабораторных животных при совместном введении ацизола и цистамина, в дальнейших экспериментах применяли ацизол только в сочетании с индралином.

При облучении мышей в различных дозах было установлено, что применение ацизола не сопровождалось изменением выживаемости и СПЖ мышей (табл. 10).

При профилактическом введении ацизола достоверных изменений показателей периферической крови (лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов) у облученных мышей, в сравнении с группой животных не получавших препарат, не наблюдалось

Таблица 10 – Выживаемость и СПЖ облученных белых мышей при профилактическом введении ацизола

Доза, Гр	Группа животных	Выживаемость, %	СПЖ, сут.
6,5	Облучение	86 ± 10 (12/14)	$11 \pm 4,41$
	Ацизол + облучение	$100 - 7$ (14/14)	$11 \pm 0,31$
	Индралин + облучение	$100 - 7$ (14/14)	$10 \pm 0,42$
	Индралин + ацизол + облучение	$100 - 7$ (14/14)	$9 \pm 0,81$
7,5	Облучение	36 ± 13 (5/14)	$10,5 \pm 0,07$
	Ацизол + облучение	28 ± 13 (4/14)	$11 \pm 0,81$
	Индралин + облучение	64 ± 13 (9/14)	$10 \pm 0,31$
	Индралин + ацизол + облучение	64 ± 13 (9/14)	$9 \pm 0,81$
8,0	Облучение	$21 + 7$ (0/14)	$12,3 \pm 0,9$
	Ацизол + облучение	21 ± 11 (3/14)	$9 \pm 0,21$
	Индралин + облучение	64 ± 13 (9/14)	$10 \pm 0,52$
	Индралин + ацизол + облучение	50 ± 14 (7/14)	$9 \pm 0,81$
Примечание: (X/X) – количество выживших животных/животных в группе всего.			

На следующем этапе оценивали защитную эффективность индралина при одновременном применении с ацизолом при КРХП.

Для проведения исследования животные были разделены на группы: 1 – интактные, 2 – КРХП, 3 – ацизол + КРХП, 4 – индралин + КРХП, 5 – индралин + ацизол + КРХП.

Совместное введение индралина с ацизолом приводило к увеличению выживаемости мышей в сравнении как с животными без введения препаратов, так и на фоне введения

только индралина (табл. 11).

Таблица 11 – Показатели 30-ти суточной выживаемости белых беспородных мышей-самцов на фоне введения индралина и ацизола при КРХП (облучение в дозах 6,5; 7,5; 8,0 Гр, и интоксикация CO 0,5LC₅₀), %

Группа	Доза, Гр		
	6,5	7,5	8,0
Облучение	64 ± 13 (9/14)	21 ± 11 (3/14)	7 ± 7 (1/14)
КРХП	28 ± 13 (4/14)	0 + 7 (0/14)	0 + 7 (0/14)
Ацизол + КРХП	64 ± 13* [#] (9/14)	14 ± 10 (2/14)	14 ± 10 (2/14)
Индралин + КРХП	21 ± 11(3/14)	0 + 7(0/14)	0 + 7 (0/14)
Индралин + ацизол + КРХП	86 ± 10* [#] (12/14)	71 ± 13* [#] (10/14)	44 ± 14* [#] (6/14)

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», p<0,05;
[#] – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», p<0,05;
 (X/X) – количество выживших животных/животных в группе всего.

При исследовании гематологических показателей в группе «Индралин + ацизол + КРХП» увеличение количества лейкоцитов наблюдали с 7 сут и к 10 сут наблюдения их уровень был самым большим из всех экспериментальных групп (табл.12).

Таблица 12 – Динамика лейкоцитов в периферической крови белых беспородных мышей, подвергнутых рентгеновскому облучению в дозе 6,5 Гр и воздействию монооксида углерода в концентрации 0,5LC₅₀, при профилактическом применении индралина (200 мг/кг) и ацизола (60 мг/кг), лейкоциты x10⁹/л

Группа	Исходный уровень	сроки после воздействия, сут				
		1	3	7	10	15
Интактные	8,8 [8,5÷9,1]	8,9 [8,7÷9,1]	8,8 [8,4÷8,9]	7,9 [7,7÷8,1]	8,9 [8,5÷9,2]	8,7 [8,4÷9,0]
Облучение	8,9 [8,5÷9,2]	4,5 [4,0÷5,1]	1,5 [1,1÷2,1]	1,1 [1,0÷1,5]	1,6 [1,2÷1,7]	3,1 [3,0÷3,3]
КРХП	8,1 [7,6÷8,3]	2,8 [2,6÷2,9]	1,5 [1,4÷1,7]	1,7 [1,5÷1,8]	1,2 [1,1÷1,3]	
Индралин + КРХП	7,9 [7,6÷8,2]	3,5 [3,1÷3,7]	3,8 [3,2÷4,0]	1,2 [1,0÷1,5]	0,8 [0,8÷1,0]	
Ацизол + КРХП	7,8 [7,5÷8,0]	3,05 [2,9÷3,5]	1,6 [1,5÷2,1]	1,3 [1,2÷1,4]	1,9* [1,7÷2,0]	4,0 [4,0÷4,1]
Индралин + ацизол + КРХП	8,3 [8,0÷8,5]	3,05 [2,9÷3,3]	2,1 [1,2÷2,8]	1,4 [1,2÷1,5]	1,7 [1,6÷1,9] *	4,2 [4,1÷4,3]

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», p<0,05; n = 14 в каждой группе.

При исследовании состояния пострадиационного гемопоэза установлено, что введение индралина совместно с ацизолом при КРХП сопровождалось увеличением количества миелокариоцитов в 1,5-2 раза по сравнению с группами животных «КРХП» и

«Индралин + КРХП» (табл. 13).

Таблица 13 – Количество миелокариоцитов в костном мозге мышей на 9 сутки после комбинированного действия рентгеновского облучения и монооксида углерода в концентрации $0,5LC_{50}$ при профилактическом введении индралина и ацизола

Группа	Содержание миелокариоцитов, % от биологического контроля		
	6,5 Гр	7,5 Гр	8,0 Гр
Облучение	31,9* [#]	28,3* [#]	21,06*
КРХП	23,8	19,9	17,5
Индралин + КРХП	24,14	18,5	16,09
Индралин + ацизол + КРХП	45,58* [#]	42,4* [#]	23,77* [#]

Примечания: количество миелокариоцитов у мышей биологического контроля составляло $108 [106;109] \times 10^6$ мкц/бедро и было взято за 100%; * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», $p < 0,05$; [#] – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», $p < 0,05$; n = 14 в каждой группе.

При исследовании по методике эндогенного колониеобразования выявлено, что количество колоний в группе «Индралин + ацизол + КРХП» было значимо ($p < 0,05$) больше, чем у мышей групп «КРХП» и «Индралин + КРХП» (табл.14). Эти результаты свидетельствуют о менее выраженной постлучевом угнетении гемопоэза при профилактическом применении радиопротектора и антидота СО.

Таблица 14 – Количество эндогенных колоний на селезенках мышей на 9-е сут после комбинированного действия рентгеновского облучения и монооксида углерода в концентрации $0,5LC_{50}$ при профилактическом введении индралина и ацизола, абс. ед.

	Количество колоний		
	6,5 Гр	7,5 Гр	8,0 Гр
Облучение	20,0* [19,0÷21,0]	11,5 [10,0 ÷13,0]	5,0 [4,0 ÷ 5,0]
КРХП	10,0* [9,0 ÷ 11,0]	7,5 [6,0÷ 10,0]	0,5 [0,0 ÷ 2,0]
Индралин + КРХП	10,0 [#] [5,0 ÷11,0]	3,5* [2,0÷5,0]	1,5 [0,0 ÷ 2,0]
Индралин + ацизол + КРХП	20,5* [#] [19,0÷21,0]	13,5* [#] [10,0÷15,0]	8,5* [#] [7,0 ÷ 9,0]

Примечания: *– различия значимы по сравнению с группой «КРХП», $p < 0,05$;
[#] – различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП», $p < 0,05$;
n = 14 в каждой группе.

Введение индралина совместно с ацизолом перед КРХП приводило к уменьшению концентрации молочной кислоты в плазме крови крыс (рис. 8).

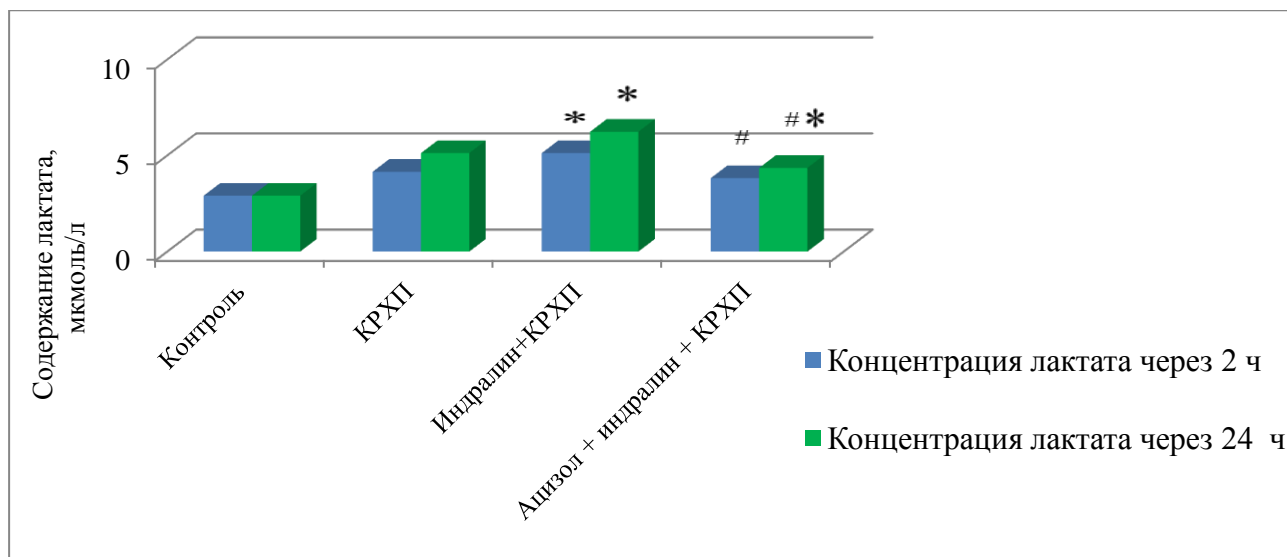


Рисунок 8 – Изменение концентрации лактата в плазме крови белых крыс-самцов после комбинированного действия рентгеновского облучения и монооксида углерода в концентрации $0,5LC_{50}$ при профилактическом введении индралина и ацизола.

Примечания: * – различия значимы по сравнению с группой «КРХП», $p < 0,05$;
– различия значимы по сравнению с группой «Индралин + КРХП»; $n = 14$ в каждой группе.

Меньшая концентрация лактата может свидетельствовать о менее выраженной гипоксии вследствие реализации антидотных свойств ацизола.

Таким образом, интоксикация СО после облучения утяжеляет поражение, СВО при этом проявляется в глубоком угнетении пострадиационного гемопоэза. Индралин оказывал защитное действие при КРХП только в сочетании с ацизолом. Также высокую защитную эффективность показало профилактическое введение цистамина. Это связано, по-видимому, с меньшей выраженностью гипоксии непосредственно после КРХП при применении данных препаратов и, вследствие этого, более эффективной пострадиационной репарации.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное радиационно-химическое поражение, развивающееся при последовательном воздействии рентгеновского излучения и монооксида углерода, протекало более тяжело, чем изолированное поражение лучевым или химическим фактором. Облучение в диапазоне доз $LD_{30-90/30}$ и интоксикация монооксидом углерода в концентрации $0,7LC_{50}$ сопровождалась гибелью 70-80 % животных непосредственно во время проведения интоксикации, в то время как гибель при изолированном действии монооксида углерода в той же концентрации не наблюдалась.

2. При КРХП у лабораторных животных развивался синдром взаимного отягощения, проявляющийся в более глубокой лейкопении по сравнению с только облученными животными. При лучевом компоненте в 6,5 Гр количество лейкоцитов у мышей с КРХП на 10 сут было меньше на 50%, по сравнению с только облученными животными. Лейкопения была обусловлена более выраженной нейтропенией, количество нейтрофилов после комбинированного радиационно-химического воздействия с 3 по 10 сут было в 3 раза меньше, чем у только облученных животных.

3. Введение индралина внутривенно в дозе 200 мг/кг за 20 мин до моделирования КРХП не оказывало защитного действия, сопровождалось уменьшением выживаемости лабораторных животных в 1,3 раза и более выраженным угнетением пострадиационного гемопоэза. Количество миелокариоцитов при дозах облучения 6,5 и 7,5 Гр было в 1,5 раза, а число эндогенных колоний на селезенках мышей было в 2 раза меньше в сравнении с аналогичными показателями у животных, не получавших радиопротектор.

4. Профилактическое применение цистамина внутривенно в дозе 225 мг/кг за 20 мин до моделирования КРХП оказывало выраженное защитное действие и характеризовалось увеличением выживаемости лабораторных животных на 50-70 %, более ранним началом восстановления гемопоэза по сравнению с животными без фармакологической коррекции. На 10 сут количество лейкоцитов у животных, получавших с профилактической целью цистамин, было выше на 50%, содержание миелокариоцитов на 9 сут эксперимента при введении цистамина было в 1,9 раз выше, количество колоний при дозах облучения 6,5 и 7,5 Гр было в 2,5, а при 8,0 Гр в 4 раза выше, чем у животных без введения радиозащитного средства.

5. При изолированном рентгеновском облучении животных в дозах $LD_{30-90/30}$ профилактическое внутривенное введение ацизола в дозе 60 мг/кг за 20 мин не оказывало радиомодифицирующего эффекта по показателям выживаемости и гематологических исследований (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты).

6. Профилактическое применение индралина в сочетании с ацизолом при КРХП оказывало защитное действие, выживаемость была на 40 % выше по сравнению с животными, получавшими только индралин. Наблюдалось раннее восстановление костномозгового кроветворения, сопровождающееся ростом количества лейкоцитов, начиная уже с 7 сут и на 10 сут количество лейкоцитов у животных с комбинированным поражением, получавших индралин и ацизол, было на 50 % больше, чем у пораженных животных без введения средств профилактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная модель комбинированного радиационно-химического поражения при действии рентгеновского излучения и монооксида углерода может быть использована для изучения особенностей патогенеза, а также оценки эффективности фармакологических средств.
2. Выявленная эффективность сочетания радиозащитного средства (индралина) и ацизола позволяет рекомендовать данную комбинацию для дальнейшего изучения с целью возможности применения в клинической практике.
3. Учитывая многообразие токсикантов с различными механизмами действия, образующихся при пожарах, целесообразно продолжить изучение комбинированных радиационно-химических поражений, вызванных ионизирующими излучениями и продуктами горения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Завирский, А.В. Особенности течения комбинированных радиационно-химических поражений, возникающих при остром внешнем облучении и отравлении угарным газом / А.В. Завирский, В.В. Зацепин, В.А. Башарин // Актуальные вопросы безопасности жизнедеятельности и медицины чрезвычайных ситуаций: Межвузовская научно-практическая конференция, посвященная 260-летию Сеченовского университета: сборник тезисов. – М: изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. – 2018. – С. 7-8.
2. Завирский, А.В. Влияние монооксида углерода на выживаемость и среднюю продолжительность жизни белых мышей-самцов, подвергнутых рентгеновскому облучению / А.В. Завирский, В.В. Зацепин, В.А. Башарин, П.Г. Толкач // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – №. S1. – С. 63-64.
3. Башарин, В.А. Состояние нормативно-правовой базы в области радиационной гигиены и радиационной безопасности в Военно-морском флоте /А.В. Завирский, В.А. Башарин, В.В. Зацепин, А.О. Остапенко// Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Т.38, № 2. – С. 3-5.
4. **Башарин, В.А. Комбинированное действие ионизирующих излучений и токсикантов / В.А. Башарин, М.А. Карамуллин, В.В. Зацепин, А.В. Завирский // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т.65, №. 1. – С. 225-229.**
5. **Завирский, А.В. Экспериментальная модель комбинированного радиационно-химического поражения в результате воздействия рентгеновского излучения и монооксида углерода / А.В. Завирский, В.В. Зацепин, В.А. Башарин, П.Г. Толкач, С.А. Мешков // Медлайн.ру.– 2019. – Т. 21.– №. 2. – С. 11-22. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom21/art2.html>.**
6. **Башарин, В.А. Биологическая дозиметрия – современные возможности и перспективы диагностики радиационных поражений / В.А. Башарин, В.В. Зацепин, М.А. Карамуллин, А.В. Завирский // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т.68, №. 4. – С. 228-234.**
7. Башарин, В.А. Профилактическая эффективность индралина и ацизола при комбинированном воздействии рентгеновского излучения и монооксида углерода / В.А. Башарин, В.В. Зацепин, А.В. Завирский, П.Г. Толкач // Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы: материалы конф., посвящ. 50-летию Науч.-исслед. испытательного центра (мед.-биол. защиты) ГНИИИ ВМ МО РФ, под ред. С.В. Чепура.– СПб, 2019.– С. 203-204.
8. **Завирский, А.В. Оценка эффективности профилактического применения Б-190 и ацизола у белых беспородных мышей при комбинированном воздействии рентгеновского излучения и монооксида углерода / А.В. Завирский, В.В. Зацепин, В.А. Башарин, П.Г. Толкач // Радиационная биология, радиоэкология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 396-403.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЭС	—	атомная электростанция
АОХВ		аварийно-опасные химические вещества
КРП	—	комбинированное радиационное поражение
КРХП	—	комбинированное радиационно-химическое поражение
ОЛБ	—	острая лучевая болезнь
СВО	—	синдром взаимного отягощения
ЧС	—	чрезвычайная ситуация
СПЖ	—	средняя продолжительность жизни
СО	—	оксид углерода, угарный газ