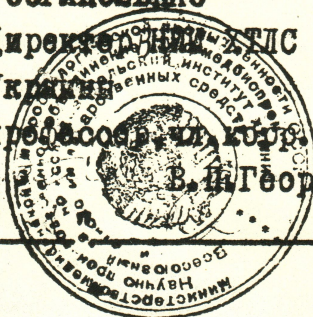


Министерство здравоохранения Украины
ХАРЬКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
(ХНИИМР)

УДК
616-001.28-036.81-06
№ Гос. регистрации
Инв. №

"СОГЛАСОВАНО"

Директор НИИ МЗ
Украины
профессор ч.к.б.н. АИИ
В. И. Георгиевский
" 1991 г.



"ПРИНЯТО"

Директор ХНИИМР МЗ
Украины
д.м.н., профессор
Н. И. Пилипенко



" 28 " декабрь 1991 г.

ОТЧЕТ

о научно-исследовательской работе "Экспериментальное
изучение противорадиационной эффективности препарата

альгигель
(заключительный)

Шифр темы: ХД.34.00.0001.91.

Зам. директора по науч. работе,
д.м.н. *Губский*

" 28 " декабрь 1991 г. В. И. Губский

Зав. лабораторией радиационной
биохимии, к.б.н., ст.н.с. *Френкель*

" 28 " декабрь 1991 г. Л. А. Френкель

Научный руководитель темы,
к.б.н., ст.н.с. *Френкель*

" 28 " декабрь 1991 г. Л. А. Френкель

Харьков 1991 г.

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

- Руководитель, зав. лабораторией
 радиационной биохимии,
 к.б.н., с.н.с. 28 декабря 1991 *А.А.* Л.А. Френкель (Введение,
 I.1., I.2.,
 I.2.4., I.3.
 Заключение)
- Ответственный исполнитель
 научный сотр. лаборатории
 радиационной биохимии 28 декабря 1991 *С.Н.* С.Н. Бекетова (I.2., I.2.1.,
 I.2.4., I.3.)
- Зав. клинко-диагностической
 лабораторией, ведущий сотр.
 к.м.н., с.н.с. 28 декабря 1991 *В.Г.* В.Г. Тимченко (I.2.2.)
- Врач-лаборант клинко-диагно-
 стической лаборатории 28 декабря 1991 *В.А.* В.А. Павленко (I.2.2.)
- Ведущий научный сотр. лаборатории
 радиационной биохимии, к.б.н.
 с.н.с. 28 декабря 1991 *Е.М.* Е.М. Мамотюк (I.2.1.)
- Старший научный сотрудник
 лаборатории радиационной
 биохимии, к.б.н. 28 декабря 1991 *О.П.* О.П. Лукашова (I.2.3.)
- Научный сотрудник лаборатории
 радиационной биохимии 28 декабря 1991 *Н.И.* Н.И. Боймова (I.2.1.)
- Старший научный сотрудник
 лаборатории радиационной
 биохимии 28 декабря 1991 *Н.Е.* Н.Е. Узленкова (I.2.1.)
- Инженер лаборатории
 радиационной биохимии 28 декабря 1991 *И.А.* И.А. Леонова (I.2.4.)
- Ст. лаборант лаборатории
 радиационной биохимии 28 декабря 1991 *Е.Л.* Е.Л. Масленникова (I.2.4.)
- Инженер ФТИ АН Украины 28 дек. 1991 *В.В.* В.В. Костенец (I.3.)

1.3. Изучение адептных свойств препарата альгигель по отношению к катионам стронция.

Проведение исследований специфического селективного связывания и выведения из организма ионов стронция было проведено на модели интактных животных, которым предварительно вводился препарат альгигель. Эта модель, как показано в ряде работ [14, 15, 17] является вомочной для подобных испытаний адептных свойств альгинатов, поскольку катионы Sr^{2+} вне зависимости от того, стабильный это элемент или радиоизотоп, обладают одинаковым специфическим избирательным сродством к этим препаратам. Поскольку в основе биологического механизма Sr^{2+} в организме лежат процессы всасывания в ЖКТ, переход в костную ткань, а затем выведение с мочой и экскрементами, в данной постановке были проведены исследования содержания этого элемента в системе кость-кровь-моча.

Известно, что ионы Sr^{2+} внедряются во внутреннюю структуру кристаллитов оксианатита костной ткани, вытесняя из нее ионы Ca^{2+} , что делает их особо опасными для организма в условиях инкорпорации радиоактивного изотопа. Переход Sr^{2+} из кровяного русла в костную систему происходит достаточно быстро - через 24 часа в кости обнаруживается до 30% введенного элемента. С мочой в норме выводится от 2 до 5% введенного стабильного радиоактивного изотопа стронция, при этом снижение экскреции с мочой количества этого элемента является свидетельством уменьшения его перехода из ЖКТ в кровь.

Этот эффект объясняется тем, что уникальное сродство к катионам Sr^{2+} альгинатов обуславливает уже на уровне ЖКТ селективное их связывание взамен отдачи катионов Ca^{2+} и затем выведение их с экскрементами. Кроме того, установлено, что адептное действие альгинатов проявляется и на уровне костной системы, из которой они переносят Sr^{2+} в кровь и затем секретируются из ЖКТ с экскрементами, а также по-

ным путем с мочой.

Проведенные в работе исследования, результаты которых представлены в табл. I2 показали, что в результате введения в организм живых стабильного изотопа стронция спустя 48 часов в костной ткани обнаружено повышение его содержания до 135% от контроля.

При этом суточная экскреция элемента с мочой увеличилась на $60 \pm 36\%$.

В условиях предварительного введения в организм крыс альгигеля содержание стронция в костной ткани снизилось с 1,500 до 1,212 на золу. Выявленная разница уровней элемента (0,288%) соответствует снижению связывания стронция костью на 73,8%. Учитывая при этом снижение экскретируемого количества стронция с мочой, можно сделать заключение об уменьшении перехода его из ЖКТ в костную систему, с одной стороны, и возможное усиление выхода из последней с последующим выведением с экскрементами.

Таким образом, на основании полученных результатов, можно резюмировать, что испытанный препарат альгигель, введенный в организм профилактически до повышения эндогенного фонда стронция, обладает активным селективным адептным действием к последнему, обеспечивая снижение его в органе-мишени на 73,8%. Эта величина соизмерима со значениями, полученными для препаратов на основе альгинатов в других работах.

Выявленные специфические свойства альгигеля указывают на перспективность его использования не только в условиях внешнего облучения организма, но и при наличии инкорпорации радионуклидов.

Таблица 13

Влияние альгигеля на содержание стронция в кости, крови и моче крыс

Воздействия	Костная ткань % на золу	Плазма крови мг %	Суточная моча, мг/сут
Биологический контроль, $n=10$	$1,110 \pm 0,046$	$5,0 \pm 1,8$	$5,0 \pm 2,0$
Введение $\delta\gamma \text{Cl}_2$ в дозе 25 мг/100 г (I серия), $n=6$	$1,500 \pm 0,062^*$	$6,2 \pm 0,9$	$9,0 \pm 1,8^*$
Введение альги- геля в дозе 100 мг/кг + $\delta\gamma \text{Cl}_2$ в дозе 25 мг/100 г, $n=6$	$1,212 \pm 0,034^{**}$	$4,8 \pm 1,2$	$4,2 \pm 1,6^{**}$

* -- достоверные различия, $P \leq 0,05$ (контроль)

** -- " " " " (I - II)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с требованиями Методических указаний /8/ на этапе первичного отбора проведены экспериментальные испытания профилактически-лечебной противорадиационной активности препарата альгигель в двух дозах (100 и 500 мг/кг) в условиях общего внешнего рентгеновского облучения в дозе 600 р (СД₈₅). Оценка специфической активности препарата альгигель проводилась по основным критериям: 30-суточной выживаемости, средней продолжительности жизни, частоте проявлений характерных признаков лучевого поражения.

Впервые установлено, что гель альгината натрия (альгигель) оказывает существенное профилактически-лечебное противорадиационное действие в условиях внешнего воздействия на организм ионизирующего излучения. Противорадиационная эффективность препарата проявляется в достоверном повышении выживаемости облученных животных, увеличении средней продолжительности их жизни, снижении частоты проявления основных признаков поражения.

Выявлено, что в наибольшей степени эта эффективность проявляется при введении препарата альгигель в дозе 100 мг/кг в течение 5 суток до и 30 суток после воздействия ионизирующей радиации.

На основании анализа и сопоставления данных по течению лучевого поражения в контрольной группе (облучение) и опытных групп с введением препарата установлено, что с помощью альгигеля в оптимальной схеме достигается достоверное повышение 30-суточной выживаемости в 3,3 раза, а средней продолжительности жизни - на 37%, начало пострadiационной гибели отодвигалось с 4-х на 8-е сутки после облучения. Фактор уменьшения дозы (ФУД) составил 1,25.

Значительно модифицируется профиль пиков лучевой гибели животных: полностью исчезает пик ранней кишечной гибели, в 2 раза снижается доля погибших в период кроветворной гибели и нет гибели исто

щения кроветворения и иммунитета. Данные подтверждены результатами пробит-анализа, а также достоверным снижением частоты развития кишечного синдрома (от 2,8 до 5,6 раз по сравнению с контролем) в период с 5 по 7 сутки.

Установлено также, что под влиянием препарата снижается частота проявлений геморрагического постлучевого синдрома, в особенности в случае введения больших доз альгигеля.

При проведении углубленных исследований влияния альгигеля в дозе 100 мг/кг на состояние наиболее радиопоражаемых систем организма (гемопоз и кишечник) использованы показатели гемограмм периферической крови, миелограмм костного мозга и электронно-микроскопические параметры ультраструктуры слизистой оболочки кишечника. Согласно полученным результатам выявлено, что препарат альгигель обладает гемостимулирующим эффектом в условиях внешнего облучения организма даже при такой жесткой радиобиологической модели (СД₈₅).

В соответствии с утвержденными методическими требованиями /8/ к гемостимулирующим средствам в условиях лучевого поражения, эффективность препарата на крысах может быть оценена как существенная в случае выявления не менее двукратного достоверного увеличения содержания лейкоцитов или нейтрофилов в периферической крови и двукратном повышении миелокарицитов в костном мозге в один или два срока лучевой болезни.

При введении препарата альгигель в разгаре острой лучевой болезни (14 сутки) число лейкоцитов в периферической крови превышало значения в контрольной группе (облучение) в 4 раза, а к исходу 30 суток отмечались активные процессы восстановления всех ростков кроветворения при возрастании числа миелокарицитов в костном мозге до 147% исходного уровня (контроль 50%) - т.е. превышение в 3 раза.

Таким образом, согласно полученным данным гематологических исследований, гемостимулирующее действие альгигеля может быть оценено как существенное.

Эти свойства препарата на основе альгината натрия выявлены в опытах и открывают несомненные перспективы в использовании препарата в качестве профилактически-лечебного гемостимулирующего средства при радиационных поражениях разной степени тяжести.

Анализ данных ультраструктуры слизистой кишечника в условиях введения препарата облученным крысам указывает на наличие выраженного действия на пострadiационные эффекты.

Это проявляется в нормализации формы и расположения ворсинок и в стимуляции функциональной активности клеток слизистой оболочки (возрастание активности бокаловидных экзокриноцитов, переполняющихся глыбками секрета, увеличение клеток Панета с гранулами лизоцима, стимуляция плазматических клеток, вырабатывающих иммуноглобулины). Кроме того выявлено, что альгигель вызывает резкое расширение сосудов соединительнотканной стромы ворсинок, что может лежать в основе механизмов действия альгигеля в ЖКТ, направленного на активацию выведения ионов двухвалентных металлов.