

Хіміопротекція і хіміотерапія експериментальної гострої променевої хвороби

А. А. Городецький, В. А. Барабой

Лабораторія біофізики Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
Академії наук УРСР, Київ

Науково обґрунтовані і практично ефективні протекція і терапія гострої променевої хвороби можуть бути побудовані лише на основі правдивого уявлення про її патогенез.

Якщо теорія «мішені» в її первинному вигляді не містила ніяких теоретичних передумов, що сприяли б відшукуванню захисних і лікувальних антипроменевих засобів, то теорія непрямого впливу радіації, яка виникла на противагу їй, дозволила вже намітити деякі шляхи протекції променевих пошкоджень. Оскільки, за цією теорією, в основі патогенезу променевої травми лежить радіоліз води з утворенням у присутності кисню активних радикалів HO_2 , $-\text{OH}$ і перекисів та з наступним непрямым пошкодженням біологічних структур, остільки всім засобам, що зменшують вихід цих активних продуктів або зв'язують їх, має бути властива захисна дія (при умові, що самі вони не токсичні для організму в ефективних захисних дозах). Підсумком численних досліджень і було відкриття великої групи захисних препаратів, зокрема ряду амінокислот і пептидів, які містять сірку: цистеїну, цистину, глютаміну; їх амінів: цистеаміну, цистаміну; препаратів, що прямо або опосередковано знижують концентрацію молекулярного кисню в тканинах: нітритів натрію, метиленової синьки, ціанідів, азиду натрію, окису вуглецю тощо. Захисна дія властива також препаратам, які легко реагують з окислювачами, спроможні зв'язувати активні радикали. Це глюкоза, деякі спирти, жирні кислоти, деякі амінокислоти, що не містять сірки (триптофан, тирозин) і аміни (глюкозамін, триптамін, серотонін та ін.).

Незважаючи на серйозні відмінності в хімічній будові, різні групи захисних препаратів мають дещо спільне щодо механізму антипроменевих ефектів. Такою спільною ланкою є тканинна гіпоксія, яка не тільки зменшує вихід активних радикалів при опромінюванні, а й знижує інтенсивність обмінних процесів і, отже, радіочутливість окремих органів, систем і всього організму.

Що ж до препаратів для лікування променевої хвороби, то концепція непрямого впливу радіації в її первісному вигляді не дає, по суті, будь-яких вказівок для їх шукання. Після реакції вільних радикалів з молекулами клітинних колоїдів терапевтичне втручання, очевидно, може бути спрямоване лише на прискорення репаративних процесів, на полегшення і пом'якшення окремих симптомів променевої хвороби. Результатом деякої вузькості теоретичних уявлень про патогенез променевих пошкоджень і була майже цілковита відсутність ефективних

патогенетичних лікувальних препаратів (до яких можна віднести лише препарати крові та її замінників, деякі вітаміни й антибіотики).

За останні роки здобуто факти, які дозволяють уже тепер уточнити погляди на патогенез променевої хвороби. Насамперед стає все яснішою важлива роль безпосередніх, прямих радіаційних пошкоджень біологічних структур (А. М. Кузін, Н. П. Дубінін та ін.).

Дослідженнями Л. Х. Ейдуса показано, що під впливом опромінення молекули біоколоїдів приходять в особливий «збуджений» стан, який при відсутності кисню може тривати години і навіть дні, зовнішньо не виявляючись. В присутності кисню або під впливом деяких інших факторів (наприклад, ультрафіолетового проміння) це збудження реалізується у вигляді інактивації, денатурації, пошкодження клітинних структур. За даними Я. Л. Шехтмана (1959), пошкодження, заподіяні в живій клітині опроміненням, можуть через деякий час повністю відновитися, якщо клітина перебуває в спокійному стані. Коли ж процес репарації не встигає закінчитися до моменту поділу клітини, — пошкодження стає необоротним і призводить до загибелі клітини або її потімства. Інші автори (Н. В. Лучник і Л. С. Царапкін; Л. С. Царапкін і І. М. Шапіро, 1960; Г. С. Стрелін, 1934) показали, що пригнічення мітотичної активності опромінених клітин полегшує відновлення їх пошкоджень, посилює терапевтичну дію цистеїну.

Ці дані свідчать про поступову, розтягнуту в часі реалізацію променевих пошкоджень, отже, припускають можливість зменшення розміру цих пошкоджень при цілеспрямованому втручанні і в пізніші строки після опромінення, а також намічають можливі шляхи такого втручання. Отже, терапія гострої променевої хвороби має ставити перед собою завдання не тільки репаративного і симптоматичного лікування, а й зменшення розміру радіаційних пошкоджень біологічних структур.

Як один із засобів профілактики і терапії експериментальної гострої променевої хвороби ми вивчали препарати галоїдів та їх похідних, які, поряд з деякими фенолами, нафтолами, амінами, належать до групи інгібіторів вільнорадикальних окисних процесів. Синтез препаратів для цього дослідження провадив старший науковий співробітник Інституту органічної хімії АН УРСР В. П. Чернецький. Галати (особливо пропілгалат), в зв'язку з їх малою токсичністю, вже давно застосовують у харчовій і парфюмерній промисловості для консервації масел (Б. Зігфрід і Р. Шнайдер; А. Таппель), молока (П. Свартлінг і Е. Самуельсон), свинячого сала (Р. Мейон і Р. Чемпен, І. Вурцигер і Е. Ліндеман), деяких вітамінів (Є. Ф. Шамрай) тощо.

Виходячи з концепції вільнорадикальної етіології злоякісних новоутворень, Н. М. Емануель із співробітниками успішно застосовував пропілгалат для лікування гострого лейкозу у мишей. Потім було показано, що пропілгалат у певних дозах гальмує активність системи дегідрази і цитохромоксидази, знижує інтенсивність гліколізу і кількість вільних радикалів у ракових клітинах, гальмує синтез рибонуклеїнової кислоти (Н. М. Емануель та ін., С. М. Гершензон, І. К. Кок). Пізніше було встановлено гальмування пропілгалатом радіаційної деполімеризації дезоксирибонуклеїнової кислоти (Н. М. Емануель, К. Є. Круглякова та ін.), придушення мітотичної активності клітин (Л. П. Ліпчина та ін.).

Ці дані дозволяли розраховувати на ефективність застосування галатів при променевій хворобі, в патогенезі якої істотна роль належить вільним радикалам, порушенням нуклеїнового обміну і поділу клітин. Передусім було досліджено захисну дію при гострій променевій хворобі найдокладніше вивченого раніше пропілгалату. Експерименти з профілактичною дією галатів були проведені на 920 білих мишах-самцях ва-

гою 20—24 г і їм вводили внутрішньо буфері з рН 7,2, з яких найбільш ефективною виявилася РУМ-11, 180 кв, кількість дози 24,5—25 кв, що не смертельною.

Пропілгалат Найвищі показники отримані при дозі 1 кв (43%), тоді за 150 мг була отримана виживаність в дозі 60 мг на 10 тварин (додаток до картини гострої променевої хвороби, опромінення, уповільнює сприяло значному збільшенню виживаності).

Важливою є роль нуклеїнового обміну в пропілгалаті на мишах. Ми провели дослідження на 150 білих щурах, у перші дні після опромінення, з якого рівня, (очевидно, внаслідок опромінення пропілгалату). Кислот в органах значно перевищує і досягає нормального рівня. В пізніші строки в органах щурів під впливом пропілгалату вихідних тварин, при опроміненні нової кислоти.

Оскільки нуклеїновий обмінний життєдіяльний пропілгалат має захисну дію щодо опромінення.

Істотний вплив опромінення на сечі опромінених тварин, опромінення нуклеаза. Профілактика нуклеазу активності як прояв обміну.

Цікаві закономірності впливу на опроміненні (В. А. Барабой) що негайно після опромінення як у контролі, це зниження мащення активності після опромінення виявляється виживаності з якого рівня. Профілактична активність при опроміненні тварин.

гою 20—24 г і 145 білих щурах-самцях вагою 140—170 г. Пропілгалат вводили внутріочеревинно в 0,75%-ному розчині на М/15 фосфатному буфері з рН 7,2 за 30 хв. перед опроміненням (такий інтервал виявився найбільш ефективним). Умови опромінення: апарати РУМ-3 і РУМ-11, 180 кВ, 10 ма, відстань 40 см, фільтри 0,5 Cu і 1,0 Al, потужність дози 24,5—25,4 р/хв. Тварин опромінювали мінімальною абсолютно смертельною дозою радіації: мишей — 600 р, щурів — 750 р.

Пропілгалат вводили в дозах 30, 60 і 150 мг на 1 кг ваги тварин. Найвищі показники виживання були одержані при введенні 60 мг на 1 кг (43%), тоді як доза 30 мг на 1 кг виявилась малоефективною, а доза 150 мг була вже токсичною. Пропілгалат при профілактичному введенні в дозі 60 мг на 1 кг також збільшував тривалість життя опромінених тварин (див. нижче таблицю 1), відсував період розпаду клінічної картини гострої променевої хвороби з 6—10 дня до 9—15 дня після опромінення, уповільнював пострадіаційне падіння ваги тварин; все це сприяло значному збільшенню виживання опромінених мишей.

Важливою особливістю пропілгалату є його здатність впливати на нуклеїновий обмін у тваринному організмі. Досліди по вивченню впливу пропілгалату на нуклеїновий обмін в опроміненому і здоровому організмі були проведені (М. Ф. Ліпкан, В. А. Барабой і Р. Г. Лукашова) на 150 білих щурах-самцях. При введенні пропілгалату перед опроміненням у перші дні кількість нуклеїнових кислот падає не тільки нижче нормального рівня, а й нижче рівня у контрольних опромінених тварин (очевидно, внаслідок підсумування ефекту радіації з першою фазою дії пропілгалату). Через 7—13 днів після опромінення вміст нуклеїнових кислот в органах піддослідних тварин починає поступово наростати, значно перевищуючи їх вміст в органах опромінених контрольних щурів і досягає нормального рівня приблизно на 30-й день після опромінення. В пізніші строки (на 50-у добу) кількість нуклеїнових кислот в органах щурів піддослідної групи виявляється навіть вищою, ніж у здорових тварин, причому особливо збільшується вміст дезоксирибонуклеїнової кислоти.

Оскільки нуклеїновий обмін відіграє найважливішу роль у нормальній життєдіяльності клітин, тканин і організмів, вплив на цей обмін пропілгалату має істотне, можливо, вирішальне значення в механізмі захисної дії цього препарату.

Істотний вплив пропілгалат здійснює на полінуклеазну активність сечі опромінених тварин. Встановлено (Н. І. Кєрова), що в сечі опромінених тварин з'являється в значній кількості фермент дезоксирибонуклеаза. Профілактичне введення пропілгалату знижує дезоксирибонуклеазну активність сечі в два-чотири рази, що також можна розглядати як прояв нормалізуючого впливу пропілгалату на нуклеїновий обмін.

Цікаві закономірності встановлені методом полярографії при вивченні впливу пропілгалату на активність білків сироватки крові (В. А. Барабой і С. А. Берштейн). В дослідях на 120 щурах показано, що негайно після опромінення висота полярографічної хвилі знижується як у контрольних, так і у піддослідних тварин, причому в останніх це зниження майже вдвоє більше. Потім відзначається поступове підвищення активності сироваткових білків, і вже наприкінці першої доби після опромінення висота полярографічної хвилі у піддослідних тварин виявляється вищою, ніж у контрольних, і на 8—12-у добу досягає нормального рівня. У контрольних тварин короткочасне підвищення полярографічної активності змінюється новим падінням, яке триває до моменту загибелі тварин.

Поряд з докладним вивченням різних сторін антипроменевого впливу пропілгалату провадилося вивчення ефективності інших похідних галоїдів галоїдів. Відомо (Є. Т. Денисов і Н. М. Емануель), що інгібіторний ефект кислоти та її ефірів залежить від наявності у третього, четвертого і п'ятого атомів вуглецю в бензольному кільці трьох гідроксильних груп. Спиртовий радикал, який вступає в ефірний зв'язок з молекулою галоїдів галоїдів, може впливати на поляризацію гідроксильних груп і, отже, на інгібіторний ефект галату. До того, першорядне значення має розчинність препарату в рідині організму, яка визначає швидкість надходження препарату до органів і клітин, що найбільше потребують захисту. Галоїдів кислота погано розчиняється в холодній воді, але в міру нагрівання її розчинність підвищується. Ефіри її розчиняються ще гірше, причому з подовженням спиртового радикалу розчинність знижується.

Ми вивчали профілактичну дію самої галоїдів кислоти, а також її ефірів: метил-, пропіл-, і бутилгалату. З числа добре розчинних препаратів була обрана натрійова сіль галоїдів кислоти. Одержані дані підсумовані в табл. 1, з якої видно, що з подовженням спиртового радикалу антипроменева ефективність галатів підвищується, досягаючи при введенні бутилгалату виживання 50% опромінених мишей. Приблизно такий же процент виживання дає і натрійгалат (51,5%), особливістю дії якого є найбільший (в ряді проведених нами експериментів) зсув праворуч максимуму загибелі мишей і, як наслідок цього, — максимальна тривалість життя загиблих тварин (19,8 дня).

Таблиця 1
Ефективність захисної дії галоїдів кислоти і різних її похідних

Назва препарату	Кількість піддослідних тварин	Кількість тварин, що лишилися живими	% виживання	Середня тривалість життя загиблих тварин в днях
Галоїдів кислота	30	9	30,0	11,4
Метилгалат	30	7	23,3	9,0
Пропілгалат	260	112	43,1	11,7
Бутилгалат	30	15	50,0	11,7
Натрійгалат	96	49	51,5	19,8
Контроль	100	2	2,0	8,3

Одержані результати дозволяють вважати пропілгалат, бутилгалат і натрійгалат дуже перспективними антипроменевими препаратами.

Ми вивчали ефективність цих препаратів і при введенні їх після опромінення (О. О. Городецький, В. А. Барабой, В. П. Чернецький).

Для вивчення лікувального впливу галатів тварин опромінювали за тих же умов, що й в раніше викладеній частині роботи. Всього в експерименті було 780 білих мишей-самців вагою 20—23 г.

У першій серії дослідів вивчали порівняльну терапевтичну ефективність різних галатів при їх введенні відразу після опромінення.

Бутилгалат виявився найбільш токсичним з усіх трьох препаратів і давав найменший терапевтичний ефект. Певну роль в цьому відіграє погана розчинність бутилгалату. Більш ефективним і менш токсичним препаратом виявився пропілгалат, якому властива краща розчинність. Натрійгалат (з найвищим показником розчинності), на нашу думку,

є найбільш придатним для терапії гострої

Як видно з таблиці, до ефекту при п'ятиразовому збільшенні з позицій тривалості життя прискорюється. В результаті його введення здійснюється продуктів опромінення, а ефект не

Слід відзначити, що при профілактичному введенні до захисної дії. При

Таблиця 2

Терапевтичний ефект галової кислоти і різних її похідних

Назва препарату	Доза препарату в мг/кг	Кількість піддослідних тварин	Кількість тварин, що вижили	% виживання	Середня тривалість життя загиблих тварин у днях
Пропілгалат	60	30	4	26,7	11,9
	150	45	8	17,8	9,8
Бутілгалат	60	30	11	36,7	10,8
	150	29	1	3,4	4,7
Натрійгалат	60	30	6	20,0	13,1
	150	30	7	23,3	13,7
	300	30	14	46,7	20,6
Контроль	—	30	0	0	7,0

є найбільш придатним препаратом (у групі похідних галової кислоти) для терапії гострої променевої хвороби.

Як видно з табл. 3, терапевтичний ефект натрійгалату, близький до ефекту при профілактичному його введенні, досягається при п'ятиразовому збільшенні дози препарату. Цю обставину можна пояснити з позицій трактування променевого ураження, як процесу, що прискорюється. Втручання галату в цей процес при терапевтичному його введенні здійснюється на пізнішій стадії, коли кількість активних продуктів опромінення більша; природно, що для досягнення терапевтичного ефекту необхідна більша кількість препарату.

Таблиця 3

Профілактика і лікування гострої променевої хвороби рівними дозами натрійгалату

Момент введення препарату	Доза препарату в мг/кг	Кількість піддослідних тварин	Кількість тварин, що вижили	% виживання	Середня тривалість життя загиблих тварин у днях
За 30 хвилин до опромінення	60	30	14	46,7	19,7
	300	30	8	26,7	17,8
Відразу після опромінення	60	30	6	20,0	13,1
	150	30	7	23,3	13,7
	300	30	14	46,7	20,6
	500	30	3	10,0	9,6
Відразу і через дві години після опромінення	300	30	12	40,0	9,5
	200				
Контроль	—	20	2	6,7	10,6

Слід відзначити, що найбільш ефективна лікувальна доза 300 мг/кг при профілактичному введенні виявляється менш ефективною, близькою до захисної дії. Повторне введення натрійгалату (200 мг/кг) через дві

години після опромінення і введення оптимальної лікувальної дози (300 мг/кг) не приводить до збільшення проценту виживання, але, на нашу думку, є більш доцільним, ніж введення всієї дози (500 мг/кг) одноразово.

Таблиця 4

Лікувальна дія натрійгалату при введенні в різні строки після опромінення

Доза препарату в мг/кг	Момент введення препарату	Кількість піддослідних тварин	Кількість тварин, що вижили	% виживання	Середня тривалість життя тварин, що загинули, в днях
300	Відразу після опромінення	30	14	46,7	20,6
	Через одну годину	30	3	10,0	15,4
	Через дві години	30	5	16,7	18,6
500	Відразу після опромінення	30	3	10,0	9,6
	Через одну годину	30	5	16,7	10,0
	Через дві години	30	7	23,3	15,3
	Через чотири години	30	5	16,7	12,2
	Через 24 години	30	3	10,0	11,4
	Контроль	30	0	0	7,0

Із збільшенням інтервалу між опроміненням і введенням натрійгалату ефект оптимальної дози препарату (300 мг/кг) помітно зменшується. Збільшення дози препарату до 500 мг/кг лише частково компенсує зниження антипроменевої ефективності, що настає в результаті наступного терапевтичного втручання.

Таблиця 5

Лікування гострої променевої хвороби повторними введеннями натрійгалату і пропілгалату

Назва препарату	Доза препарату	Кількість піддослідних тварин	Кількість тварин, що вижили	% виживання	Середня тривалість життя тварин, які загинули, в днях
Пропілгалат	100+50	15	6	40,0	18,9
	100+50+10+10+10	15	5	33,3	15,4
Натрійгалат	100+50	15	7	46,7	13,1
	100+50+10+10+10	15	3	20,0	12,7
Натрійгалат	200 відразу+100 через добу	30	6	20,0	11,0
Натрійгалат+пропілгалат	300 відразу+100 через дві години	43	23	53,5	10,8
Натрійгалат+пропілгалат	300 через одну годину+100 через дві години	30	11	36,7	15,2
Натрійгалат+пропілгалат	300+100+200+60	30	4	13,3	10,1

В табл. 5 наведені дані про лікування променевої хвороби повторним введенням галатів. В цих дослідках вивчали підвищення виживання тварин при введенні галатів невеликими дозами в різні строки після опромінення.

30 мишам відразу після опромінення вводили пропілгалат в дозі 100 мг/кг і за добу — ще 50 мг/кг. Потім група була поділена на дві частини (по 15 мишей в кожній). Мишам однієї з підгруп пропілгалат

вводили по 10 мг/кг підгрупи препара проведено з натр введення галатів виживання мише натрійгалатом (3 дві доби) і пропі ня і 60 мг/кг чере рядок 6), незваж великих, терапев гативний результ певтичної дози н мінення і через д процент вижива тієї самої або на мінення.

Отже, при л має здійснювати застосовувати ко латів. Комбінаці і пропілгалату (тивний ефект, пі ного натрійгалат

Проведені е стей антипромен тьох інших захи значною токсичн відразу після оп

Отже, засто до виживання 50 денні препарату натрійгалату зм ту лише частков введенні препар

Комбінован ші години після пізніші строки дальше вивченн ми засобами лі кровозамінники починати з введ ту з групи похі

Белокопс
Белокопс
Гершензо
т. 131, № 2, 1960, с.
Городець
АН УРСР, № 12, 19
Городець
АН УРСР, № 1, 196
Денисов Б
Дубинин Б
1960, с. 221.
Кок И. П., Д
Крюкова.

вводили по 10 мг/кг на 5, 10 і 15 добу після опромінення; мишам другої підгрупи препарат більше не вводили. Аналогічне дослідження було проведено з натрійгалатом. Як видно з табл. 5 (рядки 1, 2), повторне введення галатів у порівняно пізні строки після опромінення підвищує виживання мишей. Комбіноване лікування гострої променевої хвороби натрійгалатом (300 мг/кг відразу після опромінення і 200 мг/кг через дві доби) і пропілгалатом (100 мг/кг через дві години після опромінення і 60 мг/кг через чотири доби) також виявилось неефективним (табл. 5, рядок 6), незважаючи на те, що галати вводили повторно в достатньо великих, терапевтично ефективних дозах під час латентного періоду. Негативний результат спостерігався також при введенні оптимальної терапевтичної дози натрійгалату (300 мг/кг) у два прийоми — після опромінення і через добу після нього (табл. 5, рядок 3). І в цьому випадку процент виживання мишей був нижчим, ніж у дослідях з введенням тієї самої або навіть меншої дози, застосованої одноразово після опромінення.

Отже, при лікуванні гострої променевої хвороби введення галатів має здійснюватися у перші години після опромінення. Необхідно також застосовувати комбіновану терапію, яка включає введення кількох галатів. Комбінація натрійгалату (300 мг/кг відразу після опромінення) і пропілгалату (100 мг/кг через дві години після опромінення) дає позитивний ефект, підвищуючи виживання в порівнянні з застосуванням одного натрійгалату (300 мг/кг) на 5—6%.

Проведені експерименти дозволили виявити ряд істотних особливостей антипроменевої дії галатів. Галати вигідно відрізняються від багатьох інших захисних засобів простотою виготовлення і зберігання, незначною токсичністю і особливо високою ефективністю при застосуванні відразу після опромінення.

Отже, застосування натрійгалату з лікувальною метою приводить до виживання 50% опромінених тварин, як і при профілактичному введенні препарату. Подовження інтервалу між опроміненням і введенням натрійгалату зменшує ефективність лікування, а збільшення дози галату лише частково компенсує зниження його ефективності при пізнішому введенні препарату.

Комбіноване застосування галатів ефективно і показано лише в перші години після опромінення. Повторне введення галатів у відносно пізніші строки негативно впливає на остаточне виживання. Доцільне дальше вивчення ефективності застосування галатів у комплексі з іншими засобами лікування гострої променевої хвороби (препарати крові і кровозамінники, вітаміни, антибіотики). Лікування в усіх випадках слід починати з введення найбільш розчинного і швидко діючого препарату з групи похідних галоїдів — натрійгалату.

ЛІТЕРАТУРА

- Белокопский И. С., Мед. радиол., № 4, 1958, с. 21.
 Белокопский И. С. и Русев Г., Биофизика, т. 4, в. 2, 1959, с. 204.
 Гершензон С., Брезгунова Т. Г., Чернецкий В. П., ДАН СССР, т. 131, № 2, 1960, с. 442.
 Городецкий О. А., Барабой В. А., Чернецкий В. П., Доповіді АН УРСР, № 12, 1960.
 Городецкий О. А., Барабой В. А., Чернецкий В. П., Доповіді АН УРСР, № 1, 1961.
 Денисов Е. Т., Эмануэль Н. М., Успехи химии, т. 27, № 4, 1958, с. 365.
 Дубинин Н. П., Сидоров Б. Н., Соколов Н. Н., ДАН СССР, т. 133, № 1, 1960, с. 221.
 Кок И. П., ДАН СССР, т. 130, № 5, 1960, с. 1141.
 Крюкова Л. М., Кузин А. М., Биофизика, т. 5, в. 4, 1960, с. 450.

- Кузин А. М., Известия АН СССР, серия биол., № 3, 1960, с. 355.
 Кузнец Е. И., ДАН СССР, т. 130, № 3, 1960, с. 657.
 Липчина Л. П., Шиятая О. К., Афанасьев Г. Г., Эмануэль Н. М., ДАН СССР, т. 131, № 3, 1960, с. 667.
 Лучник Н. В., Царапкин Л. С., ДАН СССР, т. 124, № 1, 1959, с. 213.
 Стрелин Г. С., Вестник рентгенол. и радиол., т. 13, в. 1—2, 1934, с. 98.
 Царапкин Л. С., ДАН СССР, т. 128, № 1, 1959, с. 190.
 Шамрай Е. Ф., Гуде З. Ж., Укр. біохім. журн., т. 24, № 1, 1952, с. 102.
 Шапиро И. М., ДАН СССР, т. 131, № 6, 1960, с. 1437.
 Шапиро И. М., Биофизика, т. 3, в. 4, 1958, с. 466.
 Шапиро Н. И., Богарова Е. М., Белицина Н. В., ДАН СССР, т. 126, № 1, 1959, с. 191.
 Шехтман Я. Л., Известия АН СССР, серия биол., № 2, 1959, с. 172.
 Эйдус Л. Х. и Ганасси Е. Э., Биофизика, т. 4, в. 2, 1959, с. 215.
 Эмануэль Н. М., Круглякова К. Е., Захарова Н. А., Сапегинский И. И., ДАН СССР, т. 131, № 6, 1960, с. 1451.
 Эмануэль Н. М. и Липатова Т. Э., ДАН СССР, т. 130, № 1, 1960, с. 221.
 Эмануэль Н. М., Липчина Л. П., Пелевина И. И., ДАН СССР, т. 125, № 2, 1959, с. 411.
 Эмануэль Н. М., Липчина Л. П., Пелевина И. И. и Липатова Т. Э., ДАН СССР, т. 124, № 5, 1959, с. 1157.
 Эмануэль Н. М. и Нейфах Е. А., ДАН СССР, т. 130, № 2, 1960, с. 453.
 Bacq Z. M., Dechamp G., Fiesher P., Rayet P., Herve A., Le Bihan H., Lecomte J., Purotte M., Science, 117, 3049, 1953, p. 633.
 Cole L. I., Bond V. R., Fiesher M. C., Science, 115, 2998, 1952, p. 644.
 Mahon J. H., Chapman R. A., J. Amer. Oil Chemists, 30, 1, 1953, p. 34.
 Siegfried B., Schneider R., Pharmac. acta Helv., 28, 5, 1953, p. 139.
 Swartling P., Samuelsson E. G., Svenska Mejeritidn., 45, 1953, p. 215.
 Tappel A. L., Food Res. (Chicago) 18, 6, 1953, p. 560.
 Wurziger J., Lindemann E., Fette und Seifen 55, 3, 1953, p. 190.

Надійшла до редакції
20.XII 1960 р.

Химиопрофилактика и химиотерапия экспериментальной острой лучевой болезни

А. А. Городецкий и В. А. Барабой

Лаборатория биофизики Института физиологии им. А. А. Богомольца
Академии наук УССР, Киев

Резюме

Изучалось защитное и лечебное действие ряда производных галловой кислоты на течение экспериментальной острой лучевой болезни. Экспериментальные животные облучались минимальной абсолютно летальной дозой радиации.

Установлено, что введение за 30 минут до облучения ряда галлатов существенно снижает размер радиационных повреждений. Пропилгаллат, бутилгаллат и натрийгаллат в дозе 60 мг на 1 кг веса животных способствуют выживанию 43—50% облученных мышей.

Введение пропилгаллата перед облучением вызывает двухфазные изменения содержания нуклеиновых кислот в органах. Начальное снижение их количества, по сравнению с облученным контролем, сменяется затем более быстрым и полноценным восстановлением их количества на 13—30 сутки после облучения.

Методом полярографии установлены аналогичные фазные сдвиги активности белков сыворотки крови крыс, которым перед облучением вводился пропилгаллат. Ингибиторный эффект пропилгаллата, проявляющийся вначале в снижении полярографической активности сывороточных белков, защищает последние от необратимой радиационной

инактивации и спос
тивности на 8—12 су

Введение галлат
При введении натри
стичь такого же уро
введении. Пропилгал
оказались менее при

Увеличение инте
приводит к быстрому
тервале 2 часа и вы
личение дозы препа
эффективности за сч

Введение галлат
(ки), так и в течение
результаты. Комбини
в первые часы после

Chemioprophylaxis

Laboratory of Bio
of the Ac

The results are
survival of mice and

It was found tha
reduce the extent of r
when introduced befo
action is possessed b
doses of 60 mg per k
effect is possessed b
weight.

As the interval b
paration increases, th
dosage only partially
tion.

Combined gallate
hours after irradiatio
later periods exerted
sickness.

инактивации и способствует восстановлению нормальных величин активности на 8—12 сутки облучения.

Введение галлатов после облучения также оказалось эффективным. При введении натрийгаллата в дозе 300 мг на 1 кг веса удалось достичь такого же уровня выживаемости, как и при профилактическом введении. Пропилгаллат и бутилгаллат, ввиду их слабой растворимости, оказались менее пригодными для целей терапии лучевой травмы.

Увеличение интервала между облучением и введением препарата приводит к быстрому снижению антилучевого эффекта, который при интервале 2 часа и выше практически уже отсутствует. Дальнейшее увеличение дозы препарата лишь частично компенсирует это снижение эффективности за счет более позднего введения.

Введение галлатов как в поздние сроки после облучения (5—15 суток), так и в течение скрытого периода (2—4 сутки) дало отрицательные результаты. Комбинированная терапия галлатами целесообразна лишь в первые часы после облучения.

Chemioprophylaxis and Chemiotherapy of Experimental Acute Radiation Sickness

A. A. Gorodetsky and V. A. Baraboi

Laboratory of Biophysics of the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology
of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

The results are presented of a study of the effect of gallates on the survival of mice and rats irradiated with lethal doses of X-rays.

It was found that a number of ethers and sodium gallate considerably reduce the extent of radiational lesions induced by X-raying mice and rats, when introduced before or after irradiation. The most effective defensive action is possessed by propyl gallate, butyl gallate and sodium gallate in doses of 60 mg per kg of weight of the animal. The maximum therapeutic effect is possessed by sodium gallate in doses of 300 mg per kg of body weight.

As the interval between irradiation and the administration of the preparation increases, the efficacy of the latter is decreased. An increase in dosage only partially compensates for the fall in efficacy of the preparation.

Combined gallate administration is indicated only during the first few hours after irradiation. Repeated administration of gallates at relatively later periods exerted an unfavourable effect on the course of the radiation sickness.