

Протипроменевий вплив галатів в умовах опромінення дозою в 1000 рентгенів

В. А. Барабой

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

При вивченні протипроменевих впливів різних хімічних препаратів важливе значення мають доза опромінення і пов'язані з нею інтенсивність розвитку і частота перебігу променевої хвороби. При опроміненні експериментальних тварин мінімальною, абсолютно летальною дозою радіації (за нашими даними, 600 *p* для мишей і собак і 750 *p* для щурів) розвивається типова картина гострої променевої хвороби. Після короткого періоду пригнічення настає період прихованого перебігу захворювання тривалістю трьох — шести діб, протягом якого при відсутності видимих зовнішніх проявів хвороби знижується вага тварин і виникають типові гематологічні зміни. Період розгорнутого перебігу хвороби характеризується прогресивним падінням ваги тварин, глибоким пригніченням кровотворення, розвитком геморагічного синдрому, ураженням життєво важливих органів і масовою загибеллю тварин. Як видно з рис. 1, на 15-у добу після опромінення (за даними вивчення 250 контрольних тварин) гине 85,6% опромінених мишей. Під час наступного періоду реконвалесценції, поряд з частковим відновленням ваги і гематологічних показників, триває загибель тварин від вторинної інфекції, що весь час розвивається. На 30-у добу після опромінення в більшості груп гинуть усі тварини, а в середньому виживає 1,6% мишей. Середня тривалість життя загинувших тварин після опромінення становить $9,9 \pm 0,39$ дня.

Така експериментальна модель гострої променевої хвороби найчастіше застосовується при вивченні ефективності хімічних захисних засобів, бо на фоні розгорнутої картини захворювання і порівняно великої тривалості життя тварин протипроменевий ефект встигає проявитись досить виразно. Однак при цьому мають деяке значення індивідуальні, статеві, вікові, породні особливості радіорезистентності, які проявляються у більш тривалому виживанні частини тварин.

На фоні сублетальних опромінювань захисний ефект може проявитись ще яскравіше, але індивідуальні відмінності в сталості проти променевого фактора набувають у цих умовах важливого, іноді вирішального значення; такі експерименти, навіть виконані на великій кількості тварин і при наявності паралельних контролів, звичайно недосить переконливі і статистично не цілком вірогідні.

Застосування абсолютно летальних доз, які значно перевищують мінімальну, дозволяє звести до мінімуму відмінності в реакції тварин на опромінення, але на фоні масивного променевого ураження і швидкої загибелі тварин захисний ефект багатьох засобів не встигає виявитись (Боне-Морі і Патті; Бак і Ерв; Лучник).

У раніше опублікованих дослідженнях (Городецький, Барабой і Чернецький, 1960, 1961; Городецький і Барабой, 1961) гостру променевою хворобу тварин спричиняли мінімальною абсолютно летальною дозою радіації, що дозволило одержати цілком переконливі і статистично вірогідні дані, які характеризують захисну і лікувальну протирадіаційну дію ряду похідних галової кислоти. Однак особливий інтерес становить вивчення ефективності галатів в умовах опромінювання тварин дозами радіації, які значно перевищують мінімальну летальну, бо

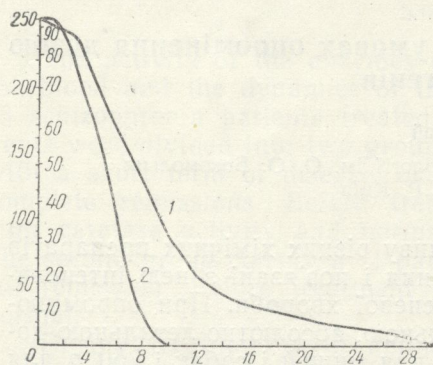


Рис. 1. Динаміка загибелі контрольних тварин, опромінених дозами 600 і 1000 рентгенів.

1 — загибель мишей, опромінених дозою 600 р; 2 — загибель мишей, опромінених дозою 1000 р. По вертикалі — кількість мишей (ліворуч — 600 р, праворуч — 1000 р); по горизонталі — дні після опромінення

ся масова загибель тварин, яка завершується через 8—11 днів після опромінення. Як видно з рис. 1 і табл. 1, максимум загибелі контрольних тварин припадає на четверту — сьому добу після опромінення; середня тривалість життя загинувших становить $5,6 \pm 0,21$ дня, тобто майже вдвоє менше, ніж при опроміненні дозою 600 рентгенів.

Ефективність захисного впливу галатів
(доза опромінення 1000 рентгенів)

Препарати	Доза препарату в мг на 1 кг ваги	Кількість тварин у групі	Кількість тварин, що лишилися живими	Прцент тварин, які вижили	Середня тривалість життя загинувших у днях $M \pm m$
Пропілгалат	60	30	0	0,0	$7,5 \pm 0,42$
Прспілгалат	150	30	1	3,3	$9,2 \pm 0,95$
Бутилгалат	60	30	0	0,0	$5,5 \pm 0,22$
Натрійгалат	60	30	1	3,3	$8,0 \pm 0,30$
Натрійгалат	300	30	0	0,0	$4,8 \pm 0,38$
Цистеамін	150	30	0	0,0	$7,0 \pm 0,91$
Контроль	—	30	0	0,0	$5,6 \pm 0,21$

Найбільш фундаментальні дослідження захисного ефекту в умовах опромінення тварин дозою 1000 рентгенів виконані Н. В. Лучником. В експерименті на мишах різних ліній він встановив, що породні відмінності все ж мають деякий вплив на резистентність тварин до опромінення дозою 1000 рентгенів: середня тривалість життя тварин різних

штамів (ліній) до уваги, що б до впливу буди можна вважати жання (порівняння) типпроменевої д

Препарати вва рН 7,2 в об'ємі 0,2 ника. Як еталон за ваний в радіобіоло Ф. Ю. Рачинським, з

За літературу 150 мг на 1 кг в

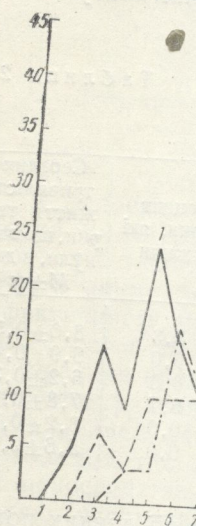


Рис. 2. Загибель мишей при опроміненні дозою 1000 рентгенів і захисна дія галатів. 1 — контрольні тварини, 2 — тварини, що отримували галат. По вертикалі — кількість мишей, що загинули; по горизонталі — дні після опромінення

до виживання 63,3% тварин — $10,1 \pm 1,45$ днів. У першій серії експерименту при опроміненні тварин дозою 1000 рентгенів краще проявлялися захисні властивості препаратів цієї групи порівняно з іншими. Найбільш ефективним виявився натрійгалат (Городецький, 1961). Характерно, що при опроміненні тварин дозою 1000 рентгенів галати галової кислоти підвищують її резистентність до опромінення дозою 1000 рентгенів: середня тривалість життя тварин різних

штамів (ліній) коливалася в межах від 3,45 до 5,7 дня. Якщо взяти до уваги, що безпородні тварини, як правило, більш сталі, ніж лінійні, до впливу будь-яких шкідливих факторів, у тому числі і до радіації, можна вважати, що наша експериментальна модель придатна для одержання (порівнюваних з літературними) даних про ефективність протипроменевої дії галатів.

Препарати вводили внутріочеревинно на фосфатному $M/15$ буферному розчині з рН 7,2 в об'ємі 0,2 мл. Контрольним тваринам вводили аналогічну кількість розчинника. Як еталон захисної дії нами було використано цистеамін хлоридрат, синтезований в радіобіологічній лабораторії ВМА ім. С. М. Кірова і люб'язно даний нам Ф. Ю. Рачинським, за що автор і приносить йому щирю подяку.

За літературними даними (Бак, 1959), цей препарат у кількості 150 мг на 1 кг ваги, в обчисленні на основу, вдвоє зменшує результа-

тивність дози опромінення, а при мінімальній абсолютно летальній дозі сприяє виживанню до 80—100% тварин. За нашими даними, цистеамін, введений за 5—15 хв до опромінення дозою 600 рентгенів, приводить

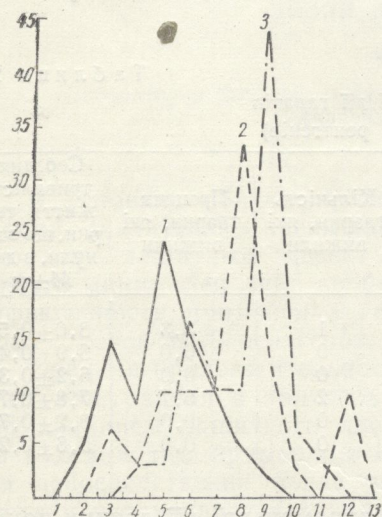


Рис. 2. Загибель мишей під впливом опромінення дозою 1000 рентгенів і захисна дія галатів.

1 — контрольні тварини (1000 р); 2 — перед опроміненням введено пропілгалат (60 мг на 1 кг ваги); 3 — перед опроміненням введено натрійгалат (60 мг на 1 кг ваги). По вертикалі — кількість загиблих мишей в процентах до вихідної; по горизонталі — дні після опромінення.

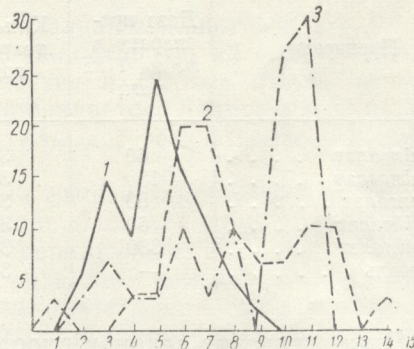


Рис. 3. Загибель мишей під впливом опромінення дозою 1000 рентгенів і лікувальна дія галатів.

1 — контрольні тварини (1000 р); 2 — безпосередньо після опромінення введено пропілгалат (60 мг на 1 кг ваги); 3 — безпосередньо після опромінення введено натрійгалат (300 мг на 1 кг). По вертикалі — кількість загиблих мишей в процентах до вихідної, по горизонталі — дні після опромінення.

до виживання 63,3% мишей (середня тривалість життя загиблих тварин — $10,1 \pm 1,45$ дня).

У першій серії експериментів було досліджено захисну дію галатів при опроміненні тварин дозою 1000 рентгенів (рис. 2). З вивчених раніше препаратів цієї групи було обрано найбільш ефективні, які в умовах опромінення дозою 600 рентгенів зберігали життя 43—51% мишей (Городецький, Барабой, 1961).

Характерно, що бутілгалат, який захищає від загибелі 50% мишей, опромінених дозою 600 рентгенів, зовсім неефективний при опроміненні дозою 1000 рентгенів. Оскільки в усіх випробуваних препаратах голової кислоти діючим началом є іон або радикал галату, таку своєрідність захисної дії бутілгалату ми схильні цілком пояснити його гіршою розчинністю. Очевидно, в умовах опромінення дозою 1000 рентгенів вільнорадикальні самоприскорені біохімічні реакції, які лежать в основі патогенезу променевої травми, відбуваються не тільки

інтенсивніше, а й швидше, і всмоктування погано розчинного бутілгалату, введеного внутріочеревинно, не встигає за їх розвитком, і не дає належного ефекту. У більш жорстких умовах опромінювання переваги добре розчинних препаратів галової кислоти проявляються виразніше.

В експериментах по вивченню лікувальної дії галатів препарати вводили негайно після опромінення. Результати цих досліджень підсумовано в табл. 2 та на рис. 3.

Дуже важливо, що і в цих умовах застосування натрійгалат і пропілгалат роблять чіткий і цілком достовірний протипроменевий вплив, який проявляється в збільшенні середньої тривалості життя опромінених тварин на 2,4—2,6 дня, тобто приблизно в півтора раза. Одержані нами дані дозволяють охарактеризувати лікувальну дію натрійгалату і пропілгалату як значну, тоді як ефект бутілгалату статистично непевний.

Таблиця 2

Ефективність лікувальної дії галатів
(доза опромінення 1000 рентгенів)

Препарати	Доза препарату в мг на 1 кг ваги	Кількість тварин у групі	Кількість тварин, які вижили	Процент тварин, які вижили	Середня тривалість життя тварин, що загинули, в днях $M \pm m$
Пропілгалат	60	30	1	3,3	$8,0 \pm 0,54$
Пропілгалат	150	30	0	0,0	$5,9 \pm 0,45$
Бутілгалат	60	30	0	0,0	$6,2 \pm 0,35$
Натрійгалат	60	30	2	6,7	$7,8 \pm 0,70$
Натрійгалат	300	30	0	0,0	$8,2 \pm 0,75$
Контроль	—	30	0	0,0	$5,6 \pm 0,21$

Отже, вивчення закономірностей протипроменевої дії деяких похідних галової кислоти в умовах опромінення дозою рентгенівського проміння, яка значно перевищує мінімальну абсолютно летальну дозу радіації, дозволило встановити, що і в таких умовах спостерігається чіткий і незаперечний захисний і лікувальний ефект.

Висновки

1. Опромінення мишей дозою 1000 рентгенів у наших умовах експерименту викликає розвиток тяжкої форми гострої променевої хвороби, яка призводить до загибелі всіх тварин через 8—10 діб після опромінення (середня тривалість життя $5,6 \pm 0,21$ дня).

2. Введення цистеаміну за 5—15 хв до опромінення не зробило вираженого захисного впливу на перебіг променевої травми.

3. Введення перед опроміненням пропілгалату і натрійгалату викликає цілком певне збільшення середньої тривалості життя мишей на 2—3,5 дня, тобто приблизно в 1,3—1,7 раза.

4. Пропілгалат і натрійгалат дають чіткий лікувальний ефект при введенні їх негайно після опромінення і продовжують життя мишей на 2,4—2,6 дня, тобто приблизно в півтора раза.

5. Бутілгалат, який має значну протипроменеву дію в умовах опромінення мінімальною абсолютно летальною дозою радіації, не вплинув на перебіг променевої травми, викликаній опроміненням дозою 1000 рентгенів, що пов'язано, очевидно, з його низькою розчинністю.

1. Bonet-Maugu
2. Vasc Z. M., Ne
3. Bak Z. M., Pri
4. Лучник Н. В.,
5. Городецкий
6. Городецкий

Противолучевое

Лаборатория

В условиях
диагии, значител
ную дозу, защит
средств минимал
эффективность п
мышей дозой 100

Средняя прод
рентгенов, равная
под влиянием за
2,0—3,5 дня, т. е.
тов непосредств
среднем увеличив
Защитное введ
не оказало в наш
вого действия.

Anti-ray Effect

Laboratory of biophysic

The author est
after irradiation wi
The average li
gens, equal to 5.6
effect of defensive
2.0—3.5 days, i. e.
rations immediately
on the average 2.4—
Defensive inject
body weight) had r
experiments.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bonet-Maury P., Patti F., J. Radiol., Electrol., 31, 1950, p. 286.
2. Bacc Z. M., Herve A., Brit. J. Radiol., 24, 1951, p. 617.
3. Бак З. М., Природа, № 7, 1959, с. 33.
4. Лучник Н. В., Труды ин-та биологии УФ АН СССР, т. 13, 1960, с. 57.
5. Городецкий А. А., Барабой В. А., Чернецкий В. П., Материалы научной конфер. по вопр. биофизики и механизма действия ионизир. радиации. Киев, 1960, с. 44; Доповіді АН УРСР, № 12, 1960, с. 1635; № 6, 1961, с. 812—815; Радио-биология, 1, 5, 1961, с. 781—788.
6. Городецкий А. А., Барабой В. А., Фізіол. журн. № 5, 1961, с. 617—625.

Надійшла до редакції
7.XI 1962 р.

Противолучевое действие галлатов в условиях облучения дозой в 1000 рентгенов

В. А. Барабой

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

Резюме

В условиях облучения экспериментальных животных дозами радиации, значительно превышающими минимальную абсолютно летальную дозу, защитный эффект большинства известных противолучевых средств минимален либо вообще не проявляется. Автором установлена эффективность применения галлатов как до, так и после облучения мышей дозой 1000 рентгенов.

Средняя продолжительность жизни мышей, облученных дозой 1000 рентгенов, равная в контрольной группе $5,6 \pm 0,21$ дня, увеличивается под влиянием защитного введения пропилгаллата и натрийгаллата на 2,0—3,5 дня, т. е. примерно в 1,3—1,7 раза. При введении этих препаратов непосредственно после облучения длительность жизни мышей в среднем увеличивается на 2,4—2,6 дня, т. е. примерно в полтора раза.

Защитное введение хлоргидрата цистеамина (150 мг на 1 кг веса) не оказало в наших условиях эксперимента достоверного противолучевого действия.

Anti-ray Effect of Gallates under Conditions of Irradiation with 1000 Roentgens

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 author established the efficacy of using gallates both before and after irradiation with a dose of 1000 roentgens.

The average lifetime of mice irradiated with a dose of 1000 roentgens, equal to 5.6 ± 0.21 days in the control group, increases under the effect of defensive injection of propyl gallate and sodium gallate by 2.0—3.5 days, i. e. about 1.3—1.7 times. On administering these preparations immediately after radiation the lifetime of the mice increased on the average 2.4—2.6 days, i. e. by 50 p. c.

Defensive injection of cysteamine chlorhydrate (150 mg per kg of body weight) had no anti-ray effect under the conditions of the author's experiments.