

более быстрому восстановлению показателей тромбоэластографии после облучения, что, видимо, связано с активирующим влиянием гипоксической стимуляции на тромбоцитопоз облученных крыс. Пострадиационное нормобарическое гипоксическое воздействие не вызвало достоверного изменения постлучевых сдвигов содержания альбумина и креатинина в крови.

В результате проведенных исследований выявлена принципиальная возможность применения метода нормобарической гипоксической стимуляции для ускорения восстановительных процессов в системах кроветворения и гемокоагуляции организма, подвергнутого действию ионизирующей радиации.

A.A. Sobolev, R.B. Strelkov

EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIC ACTION ON THE DEVELOPMENT OF ACUTE RADIATION SICKNESS

The experiments on 260 male mice of colony SHK, 352 mongrel rats and 20 Wistar rats were carried out to study the ability of using the normobaric hypoxic stimulation method for acute radiation sickness. Hypoxic stimulation using gas mixture with 10 % of oxygen and 90 % of nitrogen was conducted for two weeks after irradiation for 30 min. every day. It is shown that under influence of ionizing radiation (7 and 5.5 Gy) the postirradiation hypoxic action increased the 30-day survival rate of mice, reduced disturbances of the qualitative composition of leukocytes in peripheral blood, promoted more rapid restoration of thromboelastography indices and caused no reliable changes in the postradial content of albumin and creatinine in blood.

All-Union Oncological Research Centre,
Academy of Medical Sciences of Russian
Federation, Moscow
Centre of Preventive Hypoxia,
Ministry of Public Health of Russian
Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьев А.Ю., Данияров С.Б. Влияние нормобарической гипоксической стимуляции на агрегационные свойства клеток крови облученного организма. // Радиобиология. — 1980. — 20, вып.1. — С. 114—117.
2. Кулиш О.П., Молдоташев Б.У., Галкина К.А. и др. Радиобиологические основы лучевой терапии. // Л.: Медицина, 1980. — Ч. II. — 90 с.
3. Стрелков Р.Б., Караш Ю.М., Чижов А.Я. и др. Метод повышения неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции: Метод. рекомендации. — М., 1985. — 230 с.
4. А.с. 950406 СССР, ИКИ⁴, А61G10/00. Способ повышения компенсаторных возможностей организма / А.Я. Чижов, Ю.М. Караш, В.Г. Филлимонов и др. // Открытия. Изобретения. — 1982. — № 30. — С. 33—34.

Всесоюз. онколог. науч. центр АМН,
Центр профилакт. гипоксии
М-ва здравоохранения Российской
Федерации, Москва

Материал поступил
в редакцию 15.05.92

УДК 577.391

А.Я.Чижов, Р.Б.Стрелков

Проявление кислородного эффекта в условиях нормобарической гипоксической гипоксии во внутриутробный и постнатальный периоды развития

В экспериментах на щурах показано, що газова гіпоксична суміш, яка складається з 10 % кисню та 90 % азоту (ГГС-10), у нормобаричних умовах виявляє високо достовірний радіозахисний ефект потомства при тотальному опромінюванні (⁶⁰Co, 20 Гр) тварин за строком вагітності 11 діб. На відміну від відомого радіопротектора мексаміну (5-метоксітрептамін), ГГС-10 виявляє ви-

© А.Я.ЧИЖОВ, Р.Б.СТРЕЛКОВ, 1992

ражений радіозахисний ефект протягом перших 1—5 діб після народження. Радіорезистентність новонароджених щурів корелює з рівнем pO_2 у тканинах, який прогресивно знижується при диханні ГГС-10 та не змінюється після введення мексаміну (10 мг/кг).

Введение

Впервые возможность модифицирования лучевого поражения кожи под действием кислорода установлена через 14 лет после открытия рентгеновских лучей — в 1909 г. Schwartz [10] отметил уменьшение радиопоражаемости тканей человека при развитии ишемии, искусственно создаваемой сдавливанием кожных покровов. Сам автор не связывал полученный эффект с изменением кислородного режима в коже, а отнес это за счет нарушения обмена веществ в тканях, подчеркнув, что «кислородная компонента обмена веществ при этом не играет существенной роли». В 1910 г. Schwartz [11] опубликовал материалы о локальной защите кожи предплечья, которая была получена путем создания разреженной атмосферы в присасывающей стеклянной банке, от поражающего действия 60 мг бромида радия. Эти два наблюдения и явились первыми данными о противолучевом защитном действии локального дефицита кислорода в тканях организма.

Сущность кислородного эффекта заключается в том, что поражающее действие редкоионизирующих излучений оказывается в значительной мере зависящим от концентрации кислорода в облучаемом объекте или окружающей его среде. При уменьшении кислорода (снижение pO_2) эффективность редкоионизирующих излучений снижается и, наоборот, с увеличением концентрации кислорода до определенного предела — повышается [6, 9]. Более значительное поражение клеток во время облучения при наличии O_2 можно объяснить тем, что под действием радиации в жидкой фазе организма, составляющей около 80 % массы тела, образуются соединения, которые активно вступают в химические реакции с биомолекулами клетки, вызывая их повреждение. Без кислорода повреждения макромолекул могут репарироваться за счет взаимодействия с веществами — донорами водорода, находящимися в клетках, с восстановлением функциональной активности пораженных структур. При взаимодействии радикалов с кислородом такая возможность исчезает, т.е. потенциальные поражения превращаются в химические изменения молекул [7].

Кислородный эффект отчетливо проявляется при действии излучений с малой плотностью ионизации и не проявляется при действии плотноионизирующих излучений. Если принять в качестве условной границы, выше которой кислородный эффект не проявляется, плотность ионизации 200 пар ионов на 1 микрон пути в тканях, то в группу излучений, при которых кислородный эффект еще отчетливо проявляется, войдут в основном γ - и β -излучения радиоуклидов и рентгеновское излучение. При действии нейтронов, α -частиц и некоторых других тяжелых частиц кислородный эффект начинает проявляться лишь при больших их энергиях, при которых эти частицы из-за большой скорости движения производят сами ионизацию с малой линейной плотностью [6]. Сравнительно недавно показана защита млекопитающих при облучении протонами, имеющими энергию 660 МэВ, с помощью протекторов, механизм действия которых связан с кислородным эффектом [8].

Перспективным направлением с позиций практического использования проявлений кислородного эффекта на уровне целого организма представляется исследование возможностей применения газовых гипоксических смесей, обеспечивающих, с одной стороны, переносимую человеком гипоксию, а с другой, — отчетливый радиозащитный эффект. Теоретические расчеты и клинко-физиологические исследования, проведенные нами, позволили прийти к заключению, что оптимальными для защиты организма человека от радиации могут являться смеси, концентрация кислорода в которых составляла $10\% \pm 1,0\%$.

В серии работ 1971—1983 гг. нами показано, что газовая гипоксическая смесь, состоящая из 10 % кислорода и 90 % азота (ГГС-10), обеспечивает радиозащитный эффект при облучении половозрелых животных различных видов — мышей, крыс, морских свинок, собак и обезьян, а также повышает радиорезистентность тканей

организма человека при их локальном облучении [4,5]. Представлялось также важным изучить радиозащитную эффективность ГГС-10 в зависимости от возраста экспериментальных животных — в период внутриутробного развития и в первые несколько суток после рождения.

В 1965 г. Богатыревым [1] было показано, что один из метаболитов серотонина — мексамин (5-метокситриптами) — не оказывает защитного противолучевого действия на новорожденных мышей и начинает повышать их радиорезистентность лишь после первой недели жизни. Полярнографический анализ действия мексамина позволил установить, что препарат не вызывает существенного снижения уровня pO_2 в тканях организма в течение первой недели после рождения животных. В связи с этим целью нашей работы было изучить противолучевые защитные свойства ГГС-10 в опытах на крысах в первые несколько суток после рождения и сравнить эффективность ГГС-10 с противолучевым действием мексамина, являющегося одним из наиболее активных радиопротекторов [2]. Результаты этих исследований могут дать дополнительные сведения о механизме действия ГГС-10, что важно для расширения теоретических представлений о сущности радиобиологического феномена — «кислородного эффекта» и подхода к решению практического вопроса — принципиально возможна ли защита организма от действия ионизирующей радиации в ранние сроки постнатального развития с помощью умеренной гипоксической гипоксии.

Методика

Опыты проведены на 282 беспородных крысах в возрасте от 1 до 15 сут, 30 беременных крысах линии Вистар и 261 их плоде, а также на 120 половозрелых животных-самцах массой $200 \text{ г} \pm 10 \text{ г}$. Облучение проводили с помощью аппарата РУП-200 (190 кВ, 15 мА, фильтры: 0,5 мм Cu, 1 мм Al, мощность дозы — 0,40 Гр/мин) и на установке ГУБЭ- ^{60}Co при мощности дозы 0,40 Гр/мин.

Значение pO_2 в подкожной клетчатке крыс определяли полярнографически с помощью пары электродов: амальгамированная медь — кадмий или с помощью золотого электрода закрытого типа. Амперометрические показатели тока деполяризации регистрировали на полярнографе ЛП-7 фирмы «Laboratory Pristroy» (Прага), ПА-3 (отечественного производства) и на установке с включением в схему микроамперметра М-95. Во время облучения и при полярнографических исследованиях температуру тела новорожденных животных поддерживали на уровне 37°C . Опытных и контрольных животных облучали «под одним лучом». Учитывали выживаемость животных в течение 30 сут после облучения и среднюю продолжительность (сут) жизни погибших животных, а также pO_2 в подкожной клетчатке при действии радиомодифицирующих средств.

Результаты и их обсуждение

Ранее были получены материалы, указывающие на то, что ГГС-10 при ее вдыхании у беременных крыс вызывает значительное снижение pO_2 в тканях внутриутробного плода. На основании этих результатов было высказано предположение о возможности получения противолучевого эффекта ГГС-10 у организма в период внутриутробного развития. Тотальное облучение ^{60}Co (2,0 Гр) крыс линии Вистар при сроке беременности 11 сут (начало органогенеза) показало высокую достоверность радиозащитного эффекта ГГС-10. Так, у 11 контрольных животных после облучения родилось 95 крысят, из которых к 30-м суткам выжило только 65, т.е. $68,4\% \pm 4,8\%$. В группе из 9 крыс, облученных с защитой ГГС-10, родилось 68 крысят, из которых к концу срока наблюдения выжило 66 животных, т.е. $97,1\% \pm 2,0\%$ ($P < 0,001$). В группе из 10 крыс без облучения (биологический контроль) родилось 98 крысят, к 30-м суткам выжило 95 животных, т.е. $96,9\% \pm 1,7\%$.

Исходные значения pO_2 в подкожной клетчатке крыс в 1, 5 и 15-е сутки после рождения колебались в небольших пределах и составляли в среднем $36,2 \pm 1,3$; $34,1 \pm 1,7$; $37,9 \text{ мм рт. ст.} \pm 1,9 \text{ мм рт. ст.}$ соответственно. Ингаляция ГГС-10 в эти сроки закономерно вызывала у животных отчетливую тканевую гипоксию.

Уже на 1-й минуте дыхания ГГС-10 pO_2 снижалось в подкожной клетчатке более чем на 50 % исходного и к 3-5-й минуте падало в среднем на 75 — 85 % первоначального значения, удерживаясь на уровне этих цифр в течение всего времени воздействия ГГС-10. После прекращения подачи ГГС-10 восстановление pO_2 до исходного значения происходило, как правило, за 1—2 мин.

Введение мексамина в радиозащитной дозе 10 мг/кг практически не снижало pO_2 у крыс как в 1-е, так и в 5-е сутки после рождения. В таблице приведены результаты опытов с облучением крыс в ранние сроки постнатального развития, а также половозрелых крыс в условиях применения ГГС-10 и мексамина. ГГС-10 оказывало статистически достоверное противолучевое защитное действие на крыс всех изучаемых возрастных групп. В сравнимых условиях эксперимента мексамин не защищал животных в 1 и 5-е сутки после рождения, даже при облучении в минимальной абсолютно летальной дозе — 5,0 Гр.

Влияние ГГС-10 и мексамина (10 мг/кг) на выживаемость крыс при общем облучении в разные сроки постнатального развития *

Период постнатального развития	Вариант опыта	Число животных	Доза облучения, Гр	Продолжительность жизни, сут	Относительная выживаемость животных к 30-м суткам после облучения, %
Новорожденные животные:					
1-е сутки	Контроль	10	6,5	$9,2 \pm 0,6$	0
	ГГС-10	20	6,5	$11,1 \pm 0,5$	$60,0 \pm 11,0$ (37,1 ± 82,9)
	Контроль	20	5,0	$19,0 \pm 0,9$	0
	Мексамин	29	5,0	$13,1 \pm 0,5$	$3,4 \pm 3,2$ (0—13,7)
5-е сутки	Контроль	25	6,5	$6,8 \pm 0,6$	0
	ГГС-10	25	6,5	$14,0 \pm 0,5$	$52,0 \pm 10,0$ (31,4 ± 72,6)
	Контроль	25	6,5	$12,5 \pm 0,4$	0
	Мексамин	24	6,5	$12,6 \pm 0,7$	0
15-е сутки	Контроль	27	6,5	$10,8 \pm 0,7$	$3,7 \pm 3,6$ (0—11,1)
	ГГС-10	28	6,5	$16,5 \pm 1,9$	$71,4 \pm 8,5$ (54,0—88,8)
Половозрелые животные					
	Контроль	20	8,5	$11,8 \pm 1,3$	0
	ГГС-10	20	8,5	$13,3 \pm 2,4$	$55,0 \pm 11,1$ (32,8 ± 77,2)
	Контроль	20	8,5	$12,9 \pm 1,5$	0
	Мексамин	30	8,5	$14,2 \pm 2,0$	$53,3 \pm 9,2$ (34,9 ± 71,7)

* Биологический контроль за 79 животными в течение 45 сут не обнаружил гибели животных.

Отсутствие противолучевого защитного действия мексамина и его способности снижать pO_2 в тканях крысят в первые несколько суток после рождения, как это показано и ранее [1], по-видимому, обусловлено несовершенностью в этот возрастной период серотонинергических структур ЦНС, заканчивающих свое формирование в более поздние сроки постнатального развития организма [3].

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что ГГС-10 оказывает выраженный противолучевой эффект на организм в период внутриутробного развития. В отличие от мексамина ГГС-10 обладает более универсальными противолучевыми свойствами и способностью защищать от действия ионизирующего излучения организм млекопитающих не только во взрослом состоянии, но и в ранние периоды постнатального развития.

A. Ya. Chizhov, R. B. Strelkov

BEHAVIOUR OF OXYGEN EFFECT UNDER CONDITIONS OF NORMOBARIC HYPOXIC HYPOXIA IN THE INTRAUTERINE AND POSTNATAL DEVELOPMENTAL PERIODS

The experiments on rats have shown that hypoxic gas mixture containing 10 % of oxygen and 90 % of nitrogen (HGM-10) under normobaric conditions exerts a highly reliable radioprotective effect on progeny when 11-day pregnant animals are exposed to total irradiation (^{60}Co , 20 Gy). As distinct from the known radioprotector,

mexamine, (5-methoxytryptamine), HGM-10 has a pronounced radioprotective effect during the first days (1—5) after birth. Radioresistance of new-born rats correlates with the level of pO₂ in the tissues which progressively decreases with respiration of HGM-10 and remains unchanged after mexamine (10 mg/kg) introduction.

Centre of Preventive Hypoxia,
Ministry of Public Health of Russian
Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богатырев А.В. Радиозащитный эффект мексamina в различные периоды постнатального развития животных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1965.— 24 с.
2. Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства инфмелалкиламинов.— М.: Атомиздат, 1971.— 199 с.
3. Маркова И.В. Вопросы общей и возрастной фармакологии.— Л.: Медицина, 1965.— 240 с.
4. Стрелков Р.Б., Зия А.В., Брянцева Л.А. О возможности защиты организма человека от действия ионизирующей радиации при лучевой терапии // IV Междунар. биофиз. конгр.: Тез. докл.— М., 1972.— Т.4.— С. 505.
5. Чижов А.Я. Механизмы противолучевого действия гипоксической гипоксии и экспериментально-клиническое обоснование ее использования для ослабления лучевого поражения при общем и локальном облучении организма.— Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Обнинск, 1983.— 48 с.
6. Щепотьева Е.С., Ардашиников С.Н., Лурье Г.Е. Кислородный эффект при действии ионизирующих излучений.— М.: Медгиз, 1959.— 186 с.
7. Эйдус Л.Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучений.— М.: Атомиздат, 1972.— 240 с.
8. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., Магдон Э. Кислородный эффект и лучевая терапия опухолей.— М.: Медицина, 1980.— 248 с.
9. Gray L.H., Conger A.D., Ebert M. et al. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy // Brit. J. Radiol.— 1953.— 26.— P. 638—648.
10. Schwartz G. Uber Desensibilisierung gegen Rontgen — und Radiumstrahlen // Munch. Med. Wschr.— 1909.— Bd. 24.— S. 1217—1218.
11. Schwartz G. Zur genaueren Kenntnis der Radiosensibilitat // Wien klin. Wschr.— 1910.— Bd. 11.— S. 397—398.

Центр профилактик. гипоксии
М-ва здравоохранения
Российской Федерации, Москва

Материал поступил
в редакцию 15.05.92

УДК 616—006.04—849.1—2

Т. Тачев, А. Вацек, В. Стрнад, О. Рашовска, А. А. Вайнсон

Использование дыхательной смеси, содержащей 8,0—8,5 % кислорода, при гипоксирadiотерапии опухолей шейки матки

Проведене комбіноване промене лікування хворих на рак шийки матки стадії ІІб та ІІІб. Гіпоксію (8,0—8,5 % О₂ в дихальній суміші) використовували під час дрібнофракціонованого (2 Гр) опромінювання зон метастазування. За гіпоксичних умов число фракцій опромінювання можна збільшити до 28 порівняно із 20 в контролі. Не дивлячись на підвищення дози на 40 %, інтенсивність проявів променевих реакцій та віддалених пошкоджень залишилися на тому ж рівні. Встановлено, що хворі добре переносили дихальну суміш протягом 6 хв, необхідних для опромінювання.

Введение

Накопленный к настоящему времени опыт использования гипоксических дыхательных смесей для защиты нормальных тканей при лучевой терапии опухолей основан на лечении более 1000 больных. Наибольший опыт накоплен в Онкологии-

© Т. ТАЧЕВ, А. ВАЦЕК, В. СТРНАД, О. РАШОВСКА, А. А. ВАЙНСОН, 1992