УДК 617—001.28—092.9—085.272.6:576.963.32

Ф. О. АИРАПЕТЯН, Н. Г. АВЕТЯН, **М. И. АЛАВЕРДЯН**

ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ У МЫШЕЙ, ОБЛУЧЕННЫХ СУБЛЕТАЛЬНЫМИ ДОЗАМИ

Анализ многочисленных исследований, посвященных изучению патогенеза и клиники острых лучевых поражений человека [5, 6, 8], экспериментальных исследований, выполненных на разных видах животных (от мышей до обезьян) [2, 4, 7, 9, 10, 13, 17], а также наши собственные экспериментальные данные свидетельствуют о чрезвычайной сложности патогенеза лучевой болезни, о поражении всех органов и систем организма, о многообразии клинических проявлений этого заболевания.

Противолучевая терапия должна быть терапией комплексной, направленной на основные симптомокомплексы болезни, купирующей патологические процессы в наиболее жизненно важных органах и системах [1, 3].

Изучение защитного действия аминсахаров и более сложных их производных—соответствующих дисахаридов и мукополисахаридов (особенно их сочетание с другими средствами)—представляет значительный интерес, но, как известно, в этой области еще не предложено рациональных терапевтических схем. Исследований, посвященных лечению комбинированным влиянием L-цистеина, хондритинсерной кислоты (хонсурида), сигмамицина, колимицина и витамина B₆ экспериментальной острой лучевой болезни, в доступной нам литературе мы не встречали.

Исходя из вышесказанного, мы попытались повлиять на течение и исход экспериментальной острой лучевой болезни путем введения в организм животных веществ, способствующих защитным эффектам и восстановлению обменных процессов.

Материал и методы. Исследования проведены на 550 белых мышах со средним весом 18—20 г., подвергшихся однократному общему облучению в дозе 500 р на рентген-терапевтическом аппарате РУМ-11 при следующих условиях: напряжение тока—187 кв, сила тока—15 мА, мощность дозы—30 р/мин, фокусное расстояние—40 см, фильтры—0,5 меди+1 мм алюминия. Леченые и контрольные животные во всех экспериментах по биологическим и клиническим показателям были равноценны и содержались на одном и том же рационе.

В серии опытов с изучением защитного действия L-цистеина вещество вводили внутривентриально за 10 мин до облучения: каждая мышь получала 0,5 мл цистеина, затем тотчас после облучения ежедневно подкожно в течение 20 дней животным вводилась хондритинсерная кислота по 0,5 мл. В других группах, помимо цистеина и хонсурида, получали также 2 г сигмамицина, 10000 ЕД колимицина, 4 мл 5% витамина B₆, еже-

дневно в течение 20 дней. В контроле животные только облучались. Наблюдения велись в течение 28—30 дней. О результатах опытов судили по выживаемости животных и по клиническим проявлениям заболевания—состояние шерстного покрова, поведение понос, общее количество лейкоцитов, процентное содержание гемоглобина в периферической крови, вес тела и макроскопическая картина патологоанатомических изменений внутренних органов. Помимо всего, в условиях хронического эксперимента изучался вопрос о влиянии вышеуказанных препаратов на динамику лучевой бактериемии. На 3, 7, 10, 14, 21 и 28 дни после воздействия рентгеновскими лучами производился количественный анализ выросших колоний, что и позволяло судить о характере влияния использованных нами препаратов на динамику постраднационного аутоинфекционного процесса.

Обсуждение результатов. Среди многочисленных химических соединений, испытывавшихся с целью профилактики лучевой болезни, хороший эффект был получен при введении в организм до облучения L-цистеина. Профилактическое действие цистеина, по литературным данным [15], зависит от способа введения и степени чистоты препарата. Высокие защитные качества этого препарата были подтверждены рядом других исследователей.

Некоторые авторы [11, 14] отмечают, что химически чистый L-цистеин дает наиболее хорошие результаты—из 10 крыс, получивших до облучения дозой 600 р цистеин, к 30 дню были все живы. При введении цистеина за 30 мин до облучения мышей дозой 700 р выживаемость животных повысилась на 70—80% [16]. Основные результаты наших опытов приведены в табл. 1, из сравнительного анализа данных которой следует, что комбинированное использование цистеина, хонсурида, витамина B₆ и антибиотиков приводит к положительному профилактическому и лечебному эффекту при лечении животных, облученных в дозе 500 р. Однако, как и следовало ожидать, процент выживаемости в опытах составлял 80—82 (в контрольных исследованиях—22%).

В табл. 2 дана динамика лучевой бактериемии у облученных (500 р) мышей, подвергшихся противолучевой терапии. Из данных этой таблицы вытекает ряд интересных, с нашей точки зрения, закономерностей. Во-первых, следует указать, что у большинства мышей после облучения развилась бактериемия, которая, как и следовало ожидать, была значительно более резко выражена у нелеченых мышей. Наибольшей интенсивности у леченых мышей бактериемия достигала в стадии разгара лучевой болезни, а в контроле до конца наблюдений она удерживалась на высоком уровне. Однако надо отметить, что наиболее эффективными являются комбинации хонсурида с цистеином, антибиотиками и витаминами. Это естественно: хонсурид, как препарат мукополисахаридного ряда, снижает проницаемость стенок кишечника и легочной ткани, препятствуя тем самым проникновению микробов в кровь, а антибиотики оказывают бактериостатическое действие; вместе они усиливают эффект угнетения лучевой бактериемии.

Так, у контрольных и подопытных животных после облучения развивалась типичная лучевая болезнь, однако у мышей, получивших разные комбинации лечебных инъекций хонсурида, цистеина, антибиотиков и ви-

Таблица 1

Лечебное влияние хондроитинсерной кислоты, сигмамицина, колимицина, витамина В₆ и L-цистеина на выживаемость облученных рентгеновскими лучами (500 р) белых мышей

Условия опыта	Число животных	Выжили	Процент выживаемости	Статистические показатели
Только облучение (контроль)	50	11	22	—
0,5 мл L-цистеина—за 10 минут до облучения	50	25	50	$m_1 = \pm 7,07\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,01$
10 мл хондроитинсерная кислота—тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	26	52	$m_1 = \pm 7,06\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,01$
2 г сигмамицина—тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	22	44	$m_1 = \pm 7,0\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,02$
10000 ЕД колимицина—тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	23	46	$m_1 = \pm 6,92\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,02$
4 мл 5% витамина В ₆ —тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	23	46	$m_1 = \pm 6,92\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,02$
0,5 мл L-цистеина—за 10 мин до облучения и 10 мл хондроитинсерная кислота—тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	32	64	$m_1 = \pm 6,80\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,001$
10 мл хондроитинсерная кислота и 2,0 г сигмамицина—тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	36	72	$m_1 = \pm 6,58\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,001$
10 мл хондроитинсерная кислота и 10000 ЕД колимицина—тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	35	70	$m_1 = \pm 6,48\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,001$
10 мл хондроитинсерная кислота и 4 мл 5% витамин В ₆ —тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	30	60	$m_1 = \pm 6,93\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,001$
0,5 мл L-цистеина—за 10 мин до облучения, 10 мл хондроитинсерной кислоты, 2,0 г сигмамицина, 10000 ЕД колимицина и 4 мл витамина В ₆ —тотчас после облучения, в течение 20 дней	50	41	82	$m_1 = \pm 5,43\%$ $m_2 = \pm 5,86\%$ $P < 0,001$

Витамин В₆, симптомы болезни были более мягкими, жизненный тонус выше, а последующее восстановление здоровья происходило значительно быстрее, чем у контрольных животных. В период наблюдений за животными мы провели у них динамические исследования периферической крови.

Восстановление количества лейкоцитов у выживших мышей началось с 7—10 суток, тогда как у контрольных наблюдалась глубокая

Таблица 2

Картина лучевой бактериемии у облученных (500 р) нелеченых мышей и у животных, подвергшихся лечению различными комбинациями некоторых препаратов

Условия опыта	Число жи- вотных	Дни лучевой болезни						
		до облу- чения	3	7	10	14	21	28
Контроль (без лечения)	50	0	30	37	45	60	82	97
Цистеин	50	0	25	31	39	54	50	46
Хондроитинсерная кислота	50	0	16	24	38	45	38	25
Сигмамицин	50	0	10	14	5	6	0	0
Колимицин	50	9	6	8	10	2	0	0
Витамин В ₆	50	0	24	23	36	25	30	30
Цистеин+хондроитинсерная кислота	50	0	15	18	24	12	10	6
Хондроитинсерная кислота+сигмамицин	50	0	4	6	2	0	0	0
Хондроитинсерная кислота+колимицин	50	0	6	9	2	1	0	0
Хондроитинсерная кислота+витамин В ₆	50	0	14	20	24	11	6	0
Цистеин+хондроитинсерная кислота+сиг- мамицин+колимицин+витамин В ₆	50	0	1	3	0	0	0	0

нарастающая лейкопения. Но вместе с тем наш секционный материал свидетельствует о том, что во внутренних органах мышей, подвергшихся комбинированному лечению, было значительно меньше кровоизлияний, чем у контрольных.

Таким образом, применение названных в настоящей работе препара- тов хондроитинсерной кислоты и их сочетаний с цистеином, сигмамици- ном, колимицином и витамином В₆ в целях лечения экспериментальной лучевой болезни оказывает благоприятное нормализующее влияние глав- ным образом на лучевые нарушения тканевой проницаемости—ослабля- ется как развитие пострадиационных геморрагий, так и активация луче- вых аутоинфекционных процессов.

Обобщая, следует сказать, что ввиду сложности патогенеза острой лучевой болезни и многообразия патологических изменений, развиваю- щихся в организме под влиянием облучения в летальных дозах, терапия острой лучевой болезни должна носить характер комплексного лечения и включать средства, воздействующие на основные синдромы заболева- ния: поражения кроветворения, геморрагический желудочно-кишечный и инфекционный синдромы.

Комплексное лечение белых мышей, облученных в дозе 500 р (цис- теин, хонсурид, сигмамицин, колимицин и витамин В₆), оказалось весьма эффективным, увеличивающим выживаемость и обеспечивающим более быстрое восстановление нормальной картины периферической крови и обменных процессов.

Разработке схемы комплексного лечения острой лучевой болезни должно предшествовать изучение эффективности отдельных ингредиен- тов предполагаемого комплекса и их сочетаний.

Ֆ. Չ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ն. Գ. ԱՎԵՏՅԱՆ, Մ. Ի. ԱԼԱՎԵՐԳՅԱՆ

ՍՈՒՐ ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՅԻՆ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅԱՆ ՔԻՄԻԱԿԱՆ
ՊԱՇՏՊԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԲՈՒԺՈՒՄԸ ՌԵՆՏԳԵՆՅԱՆ
ՃԱՌԱԳԱՅԹՆԵՐԻ ԵՆԹԱՄԱՀԱՑՈՒ ԳՈՉԱՆՆԵՐՈՎ
ՃԱՌԱԳԱՅԹԱՀԱՐՄԱՆ ԳԵՊՔՈՒՄ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. մ.

Հետազոտությունները կատարվել են 550 սպիտակ մկների վրա, որոնք ճառագայթահարվել են ռենտգենյան ճառագայթների ենթամահացու (500 r) դոզաներով: Ստացված արդյունքները ցույց են տվել, որ ճառագայթահարումից 10 րոպե առաջ քիմիական պաշտպանության նպատակով ցիստեին ստացած և անմիջապես տարրեր սխեմաներով բուժված սպիտակ մկների մոտ ապրելունակության տոկոսը գրեթե 2—2,5 անգամ բարձր է, քան կենդանիների ստույգիչ խմբում:

Դեռ ավելին, երբ վերը նշված ղեղանյութերը ներարկվում են համակրցված, ճառագայթահարումից անմիջապես հետո, ապա ապրելունակության բարձր տոկոսի հետ մեկտեղ այդ կենդանիների մոտ հիվանդությունն անցնում է ավելի մեղմ, հետճառագայթային բախտերիեմիան լինում է շատ թույլ կամ գրեթե բոլորովին չի զարգանում, վերականգնողական պրոցեսները ընթանում են արագ և ավելի շուտ: Արյունաղեղումներ բուժված կենդանիների մոտ քիչ են արտահայտվում և, վերջապես, զործածված ղեղանյութերի կանխարգելիչ ու բուժական արդյունավետությունը ցայտուն է արտահայտվում: Իսկ ստույգիչ խմբում, որտեղ կենդանիները ղեղանյութերի ազդեցությանը չեն ենթարկվել, վերոհիշյալ բոլոր երևույթները շատ խիստ են արտահայտվում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Багдасаров А. А. 37 пленум Ученого совета Центрального института гематологии и переливания крови. Тез. докл., М., 1958, 57.
2. Бак З. В., Александр П. А. В кн.: Основы радиобиологии, М., 1963.
3. Гемпельман Л. Л. и др. Острый лучевой синдром (перевод с английского), М., 1954.
4. Горизонтов П. Д. В кн.: Биологическое действие излучений и клиника лучевой болезни, М., 1954, 107.
5. Горизонтов П. Д. В кн.: Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни, М., 1960, 235.
6. Гускова А. К. и Байсагулов Г. Д. Материалы международной конференции по мирному использованию атомной энергии, состоявшейся в Женеве 8—20 августа 1955 г. Биологическое действие излучений. М., 1958, т. II, 49.
7. Киселев П. Н. Медицинская радиология, 1957, т. 3, 260.
8. Куришаков Н. А. В кн.: Биологическое действие излучений и клиника лучевой болезни. Сб. статей под редакцией А. Игнатева, М., 1954, 137.
9. Петров Р. В. Успехи современной биологии, 1957, т. 43, 82.
10. Протасова Т. И., Рогозкин В. Д. В кн.: Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М., 1960, 310.

11. Романцев Е. Ф., Савич Л. В. Химическая защита от ионизирующей радиации, М., 1958, 43.
12. Фарбер В. Б. Медицинская радиология, 1957, т. 2, 3, 40.
13. Фриц-Нигли Г. Радиобиология, ее основы и достижения. Атомиздат, М., 1961.
14. Яковлев В. Г., Исупов Л. С. Сб. рефератов по радиационной медицине за 1957, т. II, М., 1959, 6.
15. Холендер А. Б. В кн.: Основы радиобиологии, 1960.
16. Patt H. *Physiol. Rev.*, 1953, 33, 1, 35.
17. *Praslicka. Ceskosl.*, 1957, 6, 170.