

УДК 612.1

**Влияние комплексов меди  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  и  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  на организм крыс, облученных радиоизотопным технецием**

**А.Г. Карапетян<sup>1</sup>, А.М. Даллакян<sup>1</sup>, М. Порчия<sup>2</sup>, К. Сантини<sup>3</sup>,  
Г.Г. Хачатрян<sup>1</sup>, В.С. Григорян<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Национальный ожоговый центр  
0054, Ереван, Давидашен, п/я 25,*

<sup>2</sup> *Институт химии конденсированных сред и технологий  
для энергетики ISMATE (Падуя),*

<sup>3</sup> *Университет города Камерино (Италия)*

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, хромосомные аберрации, полиплоидные клетки, митотический индекс, выживаемость

Известно, что главным инициирующим событием после облучения организма является повреждение ДНК, на основании которого одним из первых и прямых признаков воздействия ионизирующего излучения (ИИ) на клетку рассматривается дестабилизация хромосом [4]. Радиационно-индуцированные повреждения кариотипа являются важным показателем как для биологической индикации тяжести лучевых поражений, так и для прогнозирования развития отдаленных неблагоприятных эффектов ИИ.

Одной из приоритетных задач современной радиобиологии является поиск новых, эффективных радиозащитных соединений. В этой области особый интерес представляют металлоорганические комплексы, обладающие высокой антиоксидантной активностью.

Возможность защитить организм от поражающего действия ионизирующей радиации у подобных комплексов была отмечена как в научных трудах некоторых авторов [5,6], так и в наших работах [1-3,7].

### **Материал и методы**

С целью исследования возможного благоприятного радиопротекторного действия комплексных соединений меди  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  и  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  на облученный организм, мы изучили цитогенетические показатели в 4 группах экспериментальных животных (белые, беспородные, половозрелые крысы-самцы средней массой 180 г, по 10 крыс в

каждой группе). Цитогенетическое обследование включало анализ хромосом с окраской Гимза.

В I группу вошли интактные животные; II группу составили животные, находившиеся под воздействием радиоизотопа технеция (Tc), которым внутривентриально вводили изотоп активностью 4,8 мКи в объеме 2 мл – «чистое облучение»; III группу составили животные, которым внутривентриально вводили комплекс меди  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  дозой 50мг/кг в объеме 2 мл за час до введения изотопа Tc («облучение + соединение меди  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ »). В IV группу были вовлечены животные, которые до облучения получили соединение  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  дозой 50мг/кг в объеме 1мл.

Изучали выживаемость и цитогенетические параметры (по методу Форда-Воллама), определяли митотический индекс (МИ), хромосомные aberrации (ХА) и полиплоидные клетки (ПК) в костномозговых клетках бедренной кости (подсчет в 1000 клетках в каждом препарате).

Анализ данных проводился с помощью ряда специализированных статистических пакетов: Statsoft и SPSS-10.0. Использовали регрессионный и корреляционный методы анализа.

### Результаты и обсуждение

Были рассчитаны выживаемость и средняя продолжительность жизни (СПЖ) животных. Выживаемость II группы составила 40% (СПЖ=13,8). В III группе, при инъекции соединения  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ , и в группе интактных животных выживаемость составила 100% (СПЖ=30), а в IV – 80% (СПЖ=24,7). Динамика выживаемости была описана регрессионными уравнениями:

$$y_1 = 77,5018 - 30,38 \lg(x),$$

$$y_2 = 94,04 - 11,14 \lg(x),$$

$$y_3 = 100 + 0 \lg(x),$$

где  $y_1$  – выживаемость при «чистом облучении»,  $y_2$  – при «облучении + инъекция  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ » и  $y_3$  – при «облучении + инъекция  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ ». Приведенные регрессионные уравнения дают возможность с помощью экстраполяции определять изменение процента выживаемости в отдаленных сроках эксперимента и прогнозировать дальнейший исход эксперимента.

Анализируя кариотип и пролиферативную активность вышеуказанных клеток, мы получили цитогенетические показатели этих групп, результаты которых приведены в таблице. Приведены только достоверные значения изменений цитогенетических показателей.

Таблица

Цитогенетические показатели у 4 групп: «норма», «чистое облучение»,  
«облучение +  $[Cu(PTA)_4]BF_4$ » и «облучение +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ »  
на 30-е сутки эксперимента

| Показатели               | Норма<br>(I группа) | Tc<br>(II группа)                       | Tc+ $[Cu(PTA)_4]BF_4$<br>(III группа)   | Tc+ $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$<br>(IV группа)              |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Митотический индекс, %   | 20,1±2,8            | 10,9±0,35<br>0,01<p <sub>n2</sub> <0,02 | 14,2±0,96<br>0,01<p <sub>23</sub> <0,02 | 17,2±1,9<br>0,002<p <sub>24</sub> <0,01                        |
| Хромосомные aberrации, % | 3,0±0,22            | 6,2±0,5<br>p <sub>n2</sub> <0,001       | 4,8±0,42<br>0,002<p <sub>n3</sub> <0,01 | 4,8±0,5<br>0,002<p <sub>n4</sub> <0,01                         |
| Полиплоидные клетки, %   | 0.001±0.0001        | 3,5±0,44<br>p <sub>n2</sub> <0,05       | 3,4±0,47<br>p <sub>n3</sub> <0,05       | 2,0±0,2<br>p <sub>n4</sub> <0,05<br>0.01<p <sub>24</sub> <0.02 |

p<sub>n2</sub> – при сравнении показателей II и I групп животных,

p<sub>n3</sub> – при сравнении показателей III и I групп животных,

p<sub>n4</sub> – при сравнении показателей IV и I групп животных,

p<sub>23</sub> – при сравнении показателей II и III групп,

p<sub>24</sub> – при сравнении показателей II и IV групп

При анализе результатов групп животных «чистое облучение», «облучение +  $[Cu(PTA)_4]BF_4$ » и «облучение +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ », мы обнаружили значительную разницу в цитогенетических показателях между этими группами. Так, по всем 3 показателям наблюдается достоверное различие между интактными и облученными животными, т.е. эти показатели могут рассматриваться как маркеры облучения Tc. По показателю митотического индекса (пролиферативная активность) обнаружено достоверное различие у облученных по сравнению с группами: «облучение +  $[Cu(PTA)_4]BF_4$ » и «облучение +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ », что свидетельствует о радиопротекторном свойстве обоих соединений. По количеству полиплоидных клеток обнаружено достоверное различие между группами: «чистое облучение» и «облучение +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ », что также доказывает благотворное влияние этого соединения.

На рисунке приведены результаты мультирегрессионных зависимостей взаимовлияния цитогенетических показателей при инъекции  $[Cu(PTA)_4]BF_4$  (а) и  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$  (б).

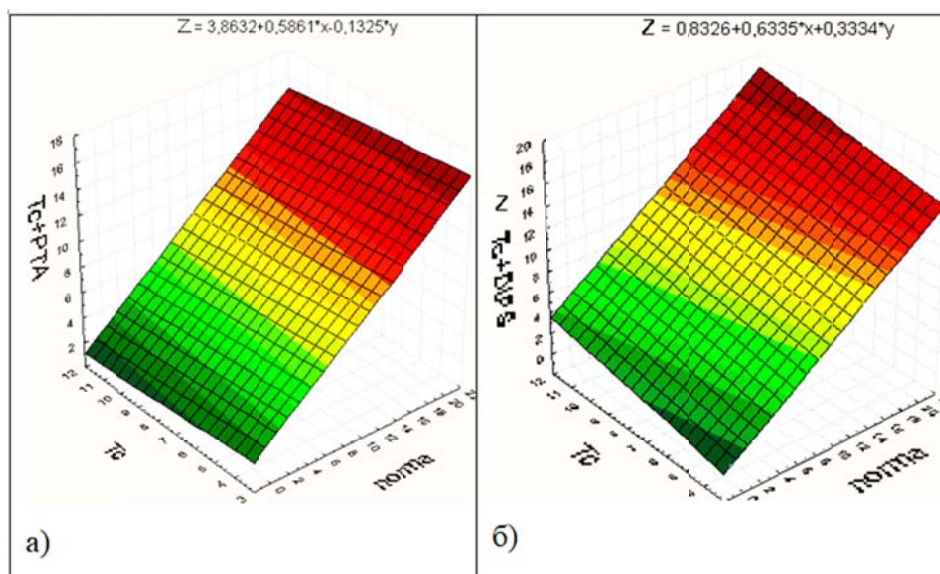


Рисунок. Результаты мультирегрессионного анализа взаимовлияния цитогенетических показателей при инъекции  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  (а) и  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  (б)

Мультирегрессионный анализ цитогенетических показателей, наряду со стандартными статистическими методами, подтвердил наибольшую эффективность соединения  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  относительно  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ .

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости продолжения работ в направлении поиска средств, обладающих терапевтическим воздействием при радиационных поражениях.

Поступила 10.05.21

**$[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  և  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  պղնձե համալիրների ազդեցությունը ռադիոիզոտոպ տեխնեցիումով ճառագայթահարված առնետների օրգանիզմի վրա**

**Ա.Գ. Կարապետյան, Ա.Մ. Դավաթյան, Մ.Պոռչիա, Կ. Սանտինի, Գ.Հ. Խաչատրյան, Վ.Ս. Գրիգորյան**

Ճառագայթահարումով պայմանավորված կարիոտիպի վնասումները համարվում են ճառագայթային վնասվածքների կենսաբանական ինդիկացիայի կարևոր ցուցանիշ: Ժամանակակից ճառա-

գայթային կենսաբանության արդի խնդիրներից է նոր, արդյունավետ ռադիոպաշտպանիչ միացությունների որոնումը: Այդ բնագավառում հատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում մետաղ-օրգանական համալիրները:

Ճառագայթահարված օրգանիզմի վրա  $[Cu(PTA)_4]BF_4$  և  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$  միացությունների հնարավոր դրական ռադիոպաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրության նպատակով մենք հետազոտեցինք բջջագենետիկ ցուցանիշները փորձարարական կենդանիների 4 խմբերում. I խումբ՝ ինտակտ կենդանիներ, II խումբ՝ տեխնեցիումով ճառագայթված կենդանիներ, III խումբ՝ «ճառագայթում +  $[Cu(PTA)_4]BF_4$ », IV խումբ՝ «ճառագայթում +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ »:

Ուսումնասիրվել են ապրելունակությունը և բջջագենետիկ ցուցանիշները՝ միտոտիկ ինդեքսը, քրոմոսոմային աբերացիաները և պոլիպլոիդային բջիջները:

Հաշվարկվել է կենդանիների ապրելունակության և կյանքի միջին տևողությունը (ԿՄՏ): Գոյատևման դինամիկան նկարագրվել է ռեգրեսիոն հավասարումների միջոցով, որոնք հնարավորություն են տալիս, օգտագործելով էքստրապոլյացիա, փորձի երկարաժամկետ ժամանակահատվածում գոյատևման տոկոսի փոփոխությունը որոշելու և փորձի հետագա արդյունքը կանխատեսելու:

«Մաքուր ճառագայթում», «ճառագայթում +  $[Cu(PTA)_4]BF_4$ » և «ճառագայթում +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ » կենդանիների խմբերի արդյունքները վերլուծելիս մենք գտել ենք էական տարբերություն բջջագենետիկական ցուցանիշների այս խմբերի միջև: Միտոտիկ ինդեքսի առումով ճառագայթահարման մեջ զգալի տարբերություն է հայտնաբերվել՝ համեմատած հետևյալ խմբերի հետ. «ճառագայթում +  $[Cu(PTA)_4]BF_4$ » և «ճառագայթում +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ », ինչը վկայում է երկու միացությունների ռադիոպրոտեկտիվ հատկությունների մասին: Պոլիպլոիդային բջիջների քանակով զգալի տարբերություն է հայտնաբերվել այս խմբերի միջև. «մաքուր ճառագայթում» և «ճառագայթում +  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ », ինչը նույնպես ապացուցում է այս միացության դրական ազդեցությունը: Բջջագենետիկ ցուցանիշների մոլտիռեգրեսիոն վերլուծությունը, ինչպես նաև ստանդարտ վիճակագրական մեթոդները հաստատեցին  $[Cu(PTA)_4]BF_4$ -ի առավել արդյունավետությունը համեմատած  $Cu(II)_2(3,5-DIPS)_4(H_2O)_3$ -ի հետ:

## **Influence of Copper Complexes $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ and $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ on the Organism of the Rats Radiated by Radioisotope Technetium**

**A.G. Karapetyan, A.M. Dallakyan, M. Porchia, C. Santini,  
G.H. Khachatryan, V. S. Grigoryan**

Radiation induced damage to the karyotype is an important indicator of biological indication of radiation injuries. One of the priority tasks of modern radiobiology is the search for new, effective radioprotective compounds. In this area, metal-organic complexes are of particular interest.

In order to study the possible beneficial radioprotective effect of copper complex compounds  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  and  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$  on an irradiated organism, we studied cytogenetic parameters in 4 groups of experimental animals: group I - intact animals, II - animals radiated with technetium, in group III - animals with "radiation + compound  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ ". In group IV - animals with "radiation + compound  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ ".

There were studied viability and cytogenetic parameters: mitotic index, chromosomal aberrations and polyploid cells.

The viability and average life expectancy of animals were calculated. The dynamics of viability were described by regression equations that allow to determine changes in survival rate over the long term and to predict the future outcome of the experiment by means of extrapolation.

When analyzing the results for the groups of animals "pure radiation", "radiation +  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ " and "radiation +  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ ", we found out considerable distinction in cytogenetic indicators between these groups. In terms of mitotic index, a significant difference was found in radiation compared to the following groups: "radiation +  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ " and "radiation +  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ ", which indicates the radioprotective properties of the two compounds. A significant difference in the number of polyploid cells was found between these groups: "pure radiation" and "radiation +  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ ", that also proves beneficial influence of this compound. Multiregression analysis of cytogenetic indicators along with standard statistical methods confirmed the most efficiency of  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  compared to  $\text{Cu}(\text{II})_2(3,5\text{-DIPS})_4(\text{H}_2\text{O})_3$ .

### **Литература**

1. Даллакян А.М., Петросян Ж.Г., Арутюнян Н.К., Карапетян А.Г. Изменение показателей периферической крови и цитогенетических показателей при применении соединений медь-органических комплексов:  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$  и  $[\text{Cu}(\text{PCN})(\text{HBP}_{23})]\text{BF}_4$  до облучения, Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX, 1, с. 76-85.

2. *Карапетян А.Г., Сантини К., Малакян М.Г.* Оценка длительности и эффективности радиозащитного действия новых синтезированных соединений. Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX, 2, с.12-19.
3. *Карапетян А.Г., Даллакян А.М., Тоноян В.Д.* Цитогенетическая оценка радиозащитных свойств Cu и Mn хелатов Шиффовых оснований Никотинил-L-аминокислот. Мед. наука Армении НАН РА, 2019, т. LIX, 3, с.34-40.
4. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение. Радиобиология и радиоэкология, 2001, т.41, 3, с.272-289.
5. *Малакян М.Г., Баджиян С.А., Матосян В.А., Тоноян В.Дж, Бабаян К.Н., Егиазарян Д.Э.* Аминокислотные Шиффовы основания и их Cu(II) хелаты – новые высокоэффективные радиопротекторы. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии, 2008, 3(23), с.219.
6. *Малакян М.Г., Баджиян С.А., Матосян В.А. и др.* Исследование радиозащитной и антирадикальной активности Шиффовых оснований, производных никотинальдегида и L-аминокислот. В Сб.мат. Международного научно-практического междисциплинарного семинара «Новые технологии в медицине и экспериментальной биологии», 2007, Бангкок-Паттайя, с.44-46.
7. *Oganesyan N.M., Santini C., Karapetyan A.G., Tisato F., Porchia M., Dallakyan A.M. et al.* Changes in peripheral blood and cytogenetic indicators during the application of compounds of the copper-organic complexes to irradiation, Archiv Euromedica, Hannover, Germany, 2019, v.9, №2, p.68-71