

ФИЗИОЛОГИЯ
ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

УДК 599.323.45:57.084.1:591.11:539.16:[614.876:54]

СПОСОБНОСТЬ НОВЫХ ДИАМИНОАЛКАНОВ И ИХ АДДИТИВНЫХ
СОЛЕЙ, ЭФФЕКТИВНЫХ ПО ТЕСТУ ВЫЖИВАНИЯ МЫШЕЙ,
К ЗАЩИТЕ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ КОСТНОМОЗГОВОЙ
ФОРМЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

© 2021 г. Э. А. Тарахтий*, @, Р. И. Ишметова**

*Институт экологии растений и животных УрО РАН, ул. 8 Марта, 202, Екатеринбург, 620144 Россия

**Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20, Екатеринбург, 620137 Россия

@E-mail: tar@ipae.uran.ru

Поступила в редакцию 25.05.2019 г.

После доработки 03.09.2019 г.

Принята к публикации 10.05.2020 г.

Изучен комплекс показателей системы крови мышей линии BALB/c с применением симметрично и несимметрично замещенных гетероциклическими аминами алканов, защитивших 85–100% особей после тотального воздействия γ -излучения ^{137}Cs в минимально летальной дозе. Установлена способность веществ разной структуры защищать кроветворную ткань в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Выявлены различия постлучевой репопуляции клеток системы крови у защищенных мышей, имеющие связь с выживанием организма. Установлено, что ответная реакция на воздействие исследуемых веществ на уровне организма (острая токсичность, противолучевая активность, потребление кислорода организмом) и кроветворной ткани (изменение клеточности в кроветворных органах и периферической крови) зависит от структуры вещества (длины алифатической цепи, кислотной составляющей).

DOI: 10.31857/S0002332921030152

Система крови чутко реагирует на различные воздействия, играет важную роль в реакциях защиты организма, воздействуя на его реактивность и резистентность. При этом особенно важна оценка количественных изменений одновременно в разных ее отделах, что позволяет судить о реакции крови как единой целостной системы. Выраженность изменений показателей системы крови зависит от силы, длительности и специфического воздействия. В современном мире высокую опасность представляет влияние ионизирующих излучений. Мощнейший стрессогенный фактор для организма — лучевая болезнь. Биологическая сущность повреждения при лучевой болезни заключается в угнетении процессов клеточного обновления. В основе клеточно-тканевой патологии лежит повреждение прежде всего радиочувствительных быстро обновляющихся тканей. Степень поражения и темп восстановления кроветворения обуславливают шанс на выживание организма, а потому изучение пострадиационных гематологических показателей важно для оценки воздействия ионизирующих излучений на здоровье человека. Более полные сведения о процессах, происходящих в системе крови, могут быть получены

при одновременном исследовании периферической крови и кроветворных органов, поскольку количественные изменения любого элемента системы крови невозможны без вовлечения в процесс других компонентов (Физиология..., 1979; Горизонтов и др., 1983; Козинец и др., 2007).

В настоящее время для профилактики и лечения радиационных поражений не существует идеальных индивидуальных средств защиты. Несмотря на достигнутый прогресс в создании и изучении средств защиты (Ушаков, Васин, 2017; Финашов, Рафиков, 2017), требуются дальнейшие разработки, направленные на создание радиозащитных веществ, близких по своим показателям к “идеальному радиопротектору” (Гудков и др., 2015). Так называемый идеальный радиопротектор должен обладать высоким радиозащитным действием, обеспечивать наилучшие условия пострадиационного восстановления радиочувствительных тканей организма. При этом следует учитывать его молекулярную структуру, метаболические функции, терапевтические показатели.

Много ценных лекарственных веществ и радиозащитных соединений было выявлено в ряду азотсодержащих гетероциклов (Беленькая и др.,

1978; Владимиров и др., 1989; Abele *et al.*, 2010), но практически не рассматривались производные N,N-дипиперидилалканов (Ермакова и др., 1987; Голомолзин и др., 1990).

Цель работы – установить способность ряда новых симметрично и несимметрично замещенных гетероциклическими аминами алканов, проявивших высокую (85–100%) противолучевую активность по тесту выживания мышей при костно-мозговой форме гибели острой лучевой болезни, защитить систему крови в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, определить пути радиозащитного действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили мыши BALB/c 3–4-месячного возраста, массой тела 22.5 ± 2.1 (линейное разведение в виварии лаборатории радиобиологии Института экологии растений и животных УрО РАН). Изучали способность защищать систему крови мышей новых диаминоалканов и их аддитивных солей, эффективных по тесту выживания в экспериментах *in vivo* и *in vitro* при костно-мозговой форме острой лучевой болезни (ЛД_{98–100/30} или К1, а также ЛД_{50/30} или К2) на примере 1,3-дипиперидинопропан диаскорбината (I), 1,3-дипиперидинопропан диаскорбата (II), 1,3-дипиперидинопропан дисалицилата (III), 1-(азепан-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)-пропан-2-ола (IV), синтезированных в лаборатории детоксицирующих средств Института химии УНЦ АН СССР (сейчас лаборатория гетероциклических соединений, Институт органического синтеза УрО РАН). Эталонном сравнения служил гамма-фос или меркамин.

Предварительно оценивали острую токсичность: вещества вводили в дозах от переносимых до летальных внутрибрюшинно в объеме 0.2 мл/20 г массы тела. Мышей и органы взвешивали на торсионных весах (тип WT, Метронекс, Польша) с точностью до одной десятой. По данным зависимости гибели мышей от дозы вещества с помощью пробит-метода (Finney, 1971) вычисляли дозы, составляющие ЛД_{16, 50, 84} (табл. 1).

Облучение контрольных и защищенных мышей проводили на установке Игур-1 (Россия), снабженной четырьмя источниками ¹³⁷Cs, мощность дозы 1.21 Гр/мин. Для контрольных мышей по данным о зависимости гибели мышей от дозы облучения вычисляли ЛД_{16, 50, 84} (для самок – 7.3, 7.5, 7.7, самцов – 6.8, 7.3, 7.5 Гр), на основе которых экспериментальным путем находили максимально переносимую дозу (ЛД_{98–100/30}, 8 Гр), используемую для оценки противолучевой активности веществ. Вещества вводили внутрибрюшинно или перорально первоначально в дозе 1/2 ЛД₁₆. Эффект оценивали по доле выживших мышей на 30-е сут

после воздействия γ -излучения ¹³⁷Cs в дозе 8 Гр (табл. 1), а также по значению фактора уменьшения дозы (ФУД) – отношению полулетальных доз (ЛД₅₀) с введением веществ и без введения, вычисленных с помощью пробит-метода.

Эффект веществ I–IV на системе крови сравнивали при сопоставимых условиях применения: в эквимолярных количествах – 1/2 ЛД₁₆ (844, 455, 365 и 227 мг/кг) внутрибрюшинно за 60 мин до воздействия γ -излучения ¹³⁷Cs в дозе 8 Гр, мощность дозы 1.18 Гр/мин. На 1, 4, 10, 16, 24, 30-е сут после облучения определяли концентрацию лейкоцитов и эритроцитов в крови на гемоанализаторе (Celloscope 401, Lars Ljungberg & Co, Швеция) по прилагаемым методикам. Готовили мазки крови, после окрашивания методом Паппенгейма определяли состав форменных элементов (Тодоров, 1966). Далее мышей умерщвляли дислокацией шейных позвонков, извлекали костный мозг бедренной кости, селезенку, тимус, паховый лимфатический узел, готовили суспензию (Тарахтий, 1968), подсчитывали число ядерных клеток в камере Горяева, полученные данные пересчитывали на орган.

Определяли способность клеток костного мозга к образованию колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕс) в опытах *in vivo* и *in vitro*. При воздействии *in vivo* донорами костного мозга служили контрольные и защищенные мыши. Последним внутрибрюшинно вводили вещества в дозе 1/2 ЛД₁₆ (844, 455, 365 и 227 мг/кг) за 60 мин до воздействия γ -излучения ¹³⁷Cs в дозе 8 Гр (мощность дозы 1.14 Гр/мин). На 1, 4, 10, 16, 22, 30-е сут после облучения у доноров забирали костный мозг и готовили суспензию. В опытах *in vitro* готовили суспензию костного мозга интактных мышей, добавляли вещества в дозе 1/2 ЛД₁₆ (84.4, 45.5, 36.5 и 22.7 мг/мл), подвергали воздействию γ -излучения ¹³⁷Cs в дозе 3 Гр (мощность дозы 1.14 Гр/мин). В обоих вариантах опыта суспензию готовили на холоду на основе среды 199. Суспензию, содержащую 10⁶ клеток в объеме 0.5 мл, вводили внутривенно реципиентам (13–15 особей) через 1 ч после облучения в дозе 8 Гр. На 9-е сут мышшей умерщвляли дислокацией шейных позвонков, извлекали селезенку, фиксировали в жидкости Буэна, подсчитывали число КОЕс, данные выражали на 1×10^6 клеток (Till, McCulloch, 1961).

Чтобы выявить пути радиозащитного действия веществ, исследовали в динамике (5, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 300 мин) поглощение кислорода организмом (Трегубенко и др., 1984) при введении внутрибрюшинно веществ I–IV необлученным мышам в дозе 1/2 ЛД₁₆ (844, 455, 365 и 227 мг/кг соответственно). Каждую мышь помещали в замкнутую систему прибора на 5 мин и фиксирова-

Таблица 1. Токсичность и радиозащитная активность веществ

Вещество	Токсичность, ммоль/кг (мг/кг)			Противолучевая активность				
	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	доза, ммоль/ кг (мг/кг)	время, мин	выживан ие, %	СПЖ, сут	число живот ных
1,3-дипиперидилпропан диаскорбинат (I)	3.29 (1851)	3.66 (2059)	4.07 (2290)	1.5 (844)	60	100	>30	46
				1.65 (928)	90	95	15	21
				1.65 (928)	120	90	23.5	20
				30	100	>30	20	
				60	97.8	18	40	
				120	100	>30	20	
1,3-дипиперидилпропан ол-2 диаскорбинат (Ia)	3.27 (1892)	3.35 (1938)	3.46 (2002)	1.5 (868)	30	70	9.2	20
				45	100	>30	20	
				60	95	17	40	
				120	60	17.1	20	
1,5-дипиперидилпентан диаскорбинат (II)	1.54 (910)	1.80 (1063)	2.08 (1228)	0.77 (455)	15	92.9	11.4	28
				30	95	10	40	
				60	91.7	12.4	60	
				120	100	>30	20	
				180	80	19.3	20	
1,3-дипиперидилпропан дисалицилат (III)	>0.41 (предел раство- римости/ 1 мл)	>0.75 нет гибели	0.75 (365)	30	85	8	20	
				45	100	>30	20	
				60	100	>30	20	
				60	90	24	20	
1-(азепан-1-ил)-3-(пирро лидин-1-ил)-пропан-2-ол (IV)	1.51 (452)	1.78 (533)	1.99 (596)	0.76 (227)	60	85.4	18.8	41
				90	73.7	16.0	19	
Гаммафос		4.17 (1119)		1.49 (400)	30	100	>30	50
Меркамин				(150)	30	88.9	17.3	39
K1 8 Гр (ЛД _{98-100/30})	Физиологический раствор				30 и 60	0–2.5	9.7 ± 0.8	485
K2 7.5 Гр (ЛД _{50/30})	0.2 мл/20 г массы тела							

Примечание. ЛД – летальная доза, K1 и K2 – контрольные мыши при воздействии летальной и полублетальной доз облучения соответственно, СПЖ – средняя продолжительность жизни опытных мышей.

ли поглощение кислорода. Результаты (от 4–7 мышей на точку) выражали в процентах исходного значения, принятого за 100%.

Данные исследований анализировали с помощью методов многомерной статистики (*STATISTICA*, 2001), используя пакет программ “Statistica for Windows”, версия 6 (дискриминантный и дисперсионный методы). Значения *F*-критерия в дискриминантном анализе указывают на статистическую значимость дискриминации между совокупностями переменных, в дисперсионном – на различия параметров контрольных и опытных особей,

для оценки использован Tukey-тест для разного числа животных при $p < 0.05$. Квадрат расстояния Махаланобиса в дискриминантном анализе определяет принадлежность точек переменной к центру их множества.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Токсичность и противолучевая активность веществ I–IV представлены в табл. 1. По сравнению с широко изученным меркамином радиозащитный эффект испытуемых веществ при введении

Таблица 2. Результаты дискриминантного анализа совокупности показателей облученных и защищенных мышей ($p < 0.05$)

Группа опыта	I	II	IV	Меркамин	K2	K1	И	III
I		7.842	14.312	11.285	11.450	6.907	12.325	17.353
II	17.446		9.493	12.033	7.836	8.896	9.436	14.168
IV	11.749	22.730		16.509	21.997	15.330	20.109	30.392
Меркамин	6.889	26.279	12.881		24.977	13.703	20.810	22.863
K2	6.503	16.781	16.230	13.170		6.624	21.393	7.954
K1	4.168	19.367	11.855	7.711	3.447		26.470	6.314
Исход	6.278	19.654	13.658	9.752	9.118	12.221		33.809
III	11.298	31.518	24.951	13.956	4.518	3.810	17.220	

Примечание. Над диагональю $F_{11, 279}$ – значения, под диагональю – квадрат расстояния Махаланобиса, исход – интактные мыши.

внутрибрюшинно за 3 ч выше (до 100% выживших мышей против 60% у меркамина). Из исследованных веществ менее токсичен диаскорбинат I, содержащий в алифатической цепи 3 C-атома, чем диаскорбинат II с 5 C-атомами, а также вещества III и IV.

Потребление кислорода организмом испытуемые соединения снижают в разной степени. В большей степени на потребление кислорода воздействует вещество I. Значение показателя уменьшается до 20% исходного ($p < 0.05$) и удерживается на этом уровне в период 15–90 мин, составляет 40% к 120-й мин. Эффект вещества I в первые 30 мин не отличается от такового меркамина ($p > 0.05$), у которого значение 40% достигает к 60-й мин, в течение 60–120 мин удерживается на уровне 50%, к 300-й мин медленно приближается к исходному значению. Динамика изменения исследуемого показателя у мышей, защищенных веществом II, сходна с таковой вещества I, но протекает на более высоком уровне (50–60% исходного в течение 120 мин). Потребление кислорода у защищенных веществами III и IV снижается кратковременно (в первые 15 мин) и в меньшей мере (50–60% исходного), к 30-й мин достигает контрольных значений (80–100%). Испытанные нами сосудосуживающие адреналин (10 мг/кг) и мезатон (10 мг/кг) снижают потребление кислорода соответственно до 58 и 48% и кратковременно (15–30 мин). В условиях нашего эксперимента значения радиозащитной активности мезатона и меркамина составили 57 и 89% (табл. 1). Как видно, вклад сосудосуживающего действия в изменчивость потребления кислорода организмом и радиозащитную активность невелик.

Защищают ли испытуемые вещества кроветворную систему при костномозговой форме острой лучевой болезни? Биологическая сущность повреждения при острой лучевой болезни заключается в угнетении процессов клеточного обновления. В ос-

нове клеточно-тканевой патологии лежит повреждение прежде всего радиочувствительных быстро обновляющихся тканей. Наиболее важную роль играет кроветворная система, степень поражения и темп восстановления которой обуславливают шанс на выживание организма, что повлияло на выбор кроветворной ткани в качестве объекта для решения поставленной задачи.

Для установления связи между радиозащитным действием веществ и вкладом исследуемых показателей в выживание организма с помощью дискриминантного анализа по комплексу параметров облученных и защищенных животных были установлены различающиеся группы ($p < 0.05$) защищенных и облученных незащищенных (K1 и K2) мышей (табл. 2). Параметры, включенные в дисперсионный анализ, приведены в табл. 3 и 4. Значимые в дискриминации веществ показатели в плоскости двух главных компонент сформировали группы, отражающие различия эффектов веществ. В первую каноническую дискриминантную функцию (КДФ 1, объясняет 42.4% дисперсии) наибольший вклад вносят число клеток костного мозга, содержание миелоцитов, юных и сегментоядерных нейтрофилов, во вторую (КДФ 2, объясняет 23.3% дисперсии) – число лимфоцитов и моноцитов. Менее значим вклад массы тела и селезенки, числа лейкоцитов. Согласно квадрату расстояния Махаланобиса защищенные веществом I максимально приближены к группе интактного контроля (табл. 2). Схожие результаты были получены при дискриминантном анализе только форменных элементов крови.

С помощью дисперсионного анализа установлена изменчивость показателей системы крови в зависимости от применения испытуемых веществ ($R-P_{0.05, 193} = 7.845$, $p < 0.0001$) и сроков исследования ($R-P_{0.05, 20, 233} = 9.158$, $p < 0.0001$, где $R-P_{0.05}$ – критерий, использующий F -статистику для аппроксимации λ -Уилкса).

Таблица 3. Изменчивость показателей системы крови, массы тела и селезенки мышей под воздействием γ -излучения ^{137}Cs и веществ I–IV

Вещество	Срок, сут	Масса тела, г	Масса селезенки, мг	Спленоциты, млн	Кариоциты, млн	Лейкоциты, тыс.
Исходное	0	22.3 ± 0.2	139.6 ± 2.9	227.9 ± 6.8	17.8 ± 0.6	8.3 ± 0.4
I	1	20.7 ± 1.5	60.2 ± 5.8	41.8 ± 8.8*	6.5 ± 1.2*	1.5 ± 0.8*
	4	18.8 ± 0.9	31.5 ± 3.0*	18.0 ± 5.6*	1.2 ± 0.2*	0.9 ± 0.3*
	10	17.9 ± 1.3	35.7 ± 2.4	16.0 ± 3.6*	2.5 ± 0.9*	0.3 ± 0.2*
	16	19.4 ± 2.6*	192.5 ± 83	211.5 ± 123*	5.5 ± 2.1*	1.7 ± 1.1*
	24	21.7 ± 1.5	180.3 ± 97	244 ± 53.8*	12.7 ± 2.6	10.7 ± 4.6*
	30	21.2 ± 1.3	159.5 ± 4.7*	212.3 ± 9.4*	15.7 ± 3.8*	10.5 ± 4.4*
II	1	20.3 ± 0.7	66.8 ± 3.8'	38.5 ± 3.5'	4.6 ± 0.2'	2.8 ± 0.3'
	2	21.1 ± 1.0	51.3 ± 2.2	19.4 ± 1.5*	1.6 ± 0.2	3.5 ± 0.4
	4	20.0 ± 0.4	45.2 ± 1.8	16.3 ± 2.9'	1.0 ± 0.1'	0.4 ± 0.1*'
	10	19.5 ± 0.4'	39.9 ± 2.3'	13.0 ± 1.2'	1.6 ± 0.3	0.4 ± 0.03
	16	19.3 ± 0.7'	180.5 ± 4.2'	208.6 ± 2.2'	9.6 ± 1.9'	3.5 ± 0.4*'
	24	21.3 ± 0.8	199.9 ± 20'	202.2 ± 8.7'	19.1 ± 6.0*	7.2 ± 0.6*
	30	22.2 ± 1.1	158.5 ± 4.2'	159.3 ± 4.1'	17.1 ± 0.9'	9.3 ± 4.1
III	1	20.7 ± 1.5	55.1 ± 3.8	60.3 ± 9.7'	5.6 ± 2.6'	4.0 ± 2.1
	4	17.4 ± 1.6	37.8 ± 6.0	38.1 ± 8.5°	1.9 ± 0.7°	0.7 ± 0.3*°
	10	17.8 ± 2.5	44.6 ± 10.2	45.5 ± 1.3°	2.0 ± 1.3°	0.6 ± 0.1°
	16	16.2 ± 2.1'	100.3 ± 52'	149.9 ± 81*°	2.0 ± 1.1*'	1.8 ± 0.3°
	24	21.2 ± 2.1	274.9 ± 40°	373.4 ± 62°	11.4 ± 0.9	13.6 ± 3.7°
	30	21.6 ± 1.9	245.3 ± 46'	480.4 ± 49*°	10.6 ± 2.8*°	13.8 ± 3.6*°
IV	1	19.9 ± 1.3	51.8 ± 4.8'	37.9 ± 11.5°	6.7 ± 1.8	7.7 ± 0.8*°
	4	18.4 ± 0.5	31.1 ± 3.0"	11.4 ± 5.0°"	1.0 ± 0.3"	0.7 ± 0.2*°
	16	14.9 ± 1.2 *°"	100.4 ± 32°"	75.9 ± 41.4°"	3.7 ± 2.7'	0.4 ± 0.3*°"
	30	21.2 ± 1.1	178.7 ± 38°"	180.2 ± 44.4°	18.5 ± 8.1	8.1 ± 5.8
Меркамин	1	20.5 ± 0.9	56.3 ± 8.2	30.8 ± 5.2°	9.8 ± 4.1°	2.5 ± 1.2°
	4	20.5 ± 1.1	43.5 ± 5.4"	32.7 ± 10.6°"	6.8 ± 4.0*° "	1.6 ± 0.9*°
	10	19.7 ± 0.3	51.8 ± 6.2	36.3 ± 18.2'	12.8 ± 0.5*°	3.1 ± 1.1*°
	16	20.7 ± 1.3°"	105.0 ± 12.9	66.6 ± 35.5'	12.9 ± 12.4*	4.9 ± 0.5*°"
	24	20.3 ± 1.1	110.0 ± 6.6°	174.3 ± 24°	12.9 ± 4.9	7.0 ± 2.6°
	30	19.6 ± 0.5	125.4 ± 12.4°"	87.5 ± 12.9°"	20.1 ± 4.7°	5.4 ± 2.4°
K1	4	18.4 ± 1.3	36.1 ± 8.4	35.4 ± 9.7°"	1.2 ± 0.5	4.6 ± 1.1*°"
	10	14.2 ± 1.7*°	47.3 ± 12.4	19.7 ± 4.5°	2.7 ± 0.2*'	4.1 ± 1.3*°
	16	14.1 ± 0.5*°"	137.4 ± 81.2	167.3 ± 71°"	2.3 ± 1.3°"	0.5 ± 0.4°
K2	1	20.4 ± 1.0	59.6 ± 4.2	46.2 ± 4.0	6.2 ± 1.0*	4.5 ± 0.8*°"
	4	20.2 ± 1.1	44.0 ± 5.4*°"	31.1 ± 5.3°"	1.6 ± 0.3	2.9 ± 0.5*°"
	10	17.8 ± 1.5	38.8 ± 15.3	32.1 ± 2.8'	2.7 ± 0.8*	4.5 ± 1.2*°
	16	19.3 ± 2.2° "	231.1 ± 7.7°"	294.4 ± 6.7°"	5.4 ± 3.9°"	7.2 ± 4.5*°"
	24	20.8 ± 1.1	257.8 ± 30'	334.2 ± 51'	16.4 ± 2.9*	7.7 ± 4.2
	30	20.4 ± 1.2	156.21 ± 21°	190.2 ± 32°	14.9 ± 8.6*	12.1 ± 4.0

Примечание. Приведены среднеарифметические значения и ошибки среднего, здесь и в табл. 4; $p < 0.05$ в сопоставимые сроки исследования: * – I, ' – II, ° – III, " – IV, ° – K1. Исходное – интактный контроль.

Таблица 4. Содержание форменных элементов крови в динамике у мышей под воздействием ^{137}Cs и веществ I–IV

Вещество	Срок, сут	Состав форменных элементов крови, %										лимфоциты	n
		миелоциты	метамиелоциты (юные)	палочкоядерные	сегментоядерные	эозинофилы	моноциты	лимфоциты	n				
I	Исходное	0.27 ± 0.06	0.88 ± 0.12	3.13 ± 0.27	24.03 ± 1.29	2.00 ± 0.23	2.88 ± 0.27	66.79 ± 1.94	83				
	1*	0.73 ± 0.20	0.92 ± 0.2	4.04 ± 0.41	22.57 ± 1.63*	0.73 ± 0.16	1.83 ± 0.41	69.17 ± 0.82*	6				
	1	4.44 ± 0.33*	7.08 ± 0.41*	6.42 ± 0.20*	40.13 ± 1.47	0.75 ± 0.16*	2.64 ± 0.12*	38.53 ± 1.14*	6				
	4	2.99 ± 0.12*	0.30 ± 0.07*	1.24 ± 0.16*	24.68 ± 1.06*	0 ± 0	1.24 ± 0.12*	69.55 ± 2.45*	6				
	10	4.47 ± 0.16*	0.33 ± 0.07*	0 ± 0*	20.04 ± 1.59*	0.33 ± 0.07*	2.28 ± 0.12*	72.55 ± 1.92*	6				
	16	4.28 ± 0.20*	2.9 ± 0.33*	1.56 ± 0.20*	32.78 ± 0.65	2.27 ± 0.12*	4.68 ± 0.33*	51.51 ± 1.35*	6				
II	24	2.30 ± 0.41*	1.37 ± 0.61*	2.58 ± 0.24	67 ± 6.12	1.53 ± 0.2	1.21 ± 0.24*	24.01 ± 2.04*	6				
	30	2.54 ± 0.53	0.76 ± 0.08	0.93 ± 0.41*	65.49 ± 0.94	1.27 ± 0.08	1.52 ± 0.25*	28.14 ± 2.86*	6				
	1	4.36 ± 0.7*	7.05 ± 0.99**	6.49 ± 0.62'	40.08 ± 3.16	0.77 ± 0.37'	2.67 ± 0.28'	38.57 ± 2.63**	6				
	4	3.19 ± 0.51'	0.19 ± 0.19'	1.17 ± 0.55'	25.32 ± 3.50	0 ± 0	1.11 ± 0.38'	69.01 ± 3.88	6				
	10	4.96 ± 0.98	0.19 ± 0.19*	0 ± 0	17.75 ± 3.18'	0.19 ± 0.19'	2.24 ± 0.52	74.67 ± 3.16	6				
	16	4.29 ± 0.7	3.03 ± 1.40**	1.58 ± 0.23'	32.88 ± 1.95	2.29 ± 0.53'	4.79 ± 1.13'	51.14 ± 2.23'	6				
III	24	2.31 ± 0.52	1.28 ± 0.77**	2.56 ± 0.35'	65.38 ± 5.57	1.53 ± 0.25'	1.18 ± 0.31	25.75 ± 5.59'	6				
	30	2.37 ± 0.34	0.84 ± 0.20**	0.92 ± 0.27'	62.87 ± 4.42	1.39 ± 0.21'	1.62 ± 0.34'	30.00 ± 4.37'	6				
	1	0 ± 0**	0 ± 0**	2.48 ± 0.42**	74.00 ± 3.08*	1.66 ± 0.22** ^o	1.17 ± 0.40**	20.70 ± 2.79** ^o	6				
	4	0.33 ± 0.3**	0 ± 0*	0 ± 0**	31.83 ± 2.55*	0 ± 0	0.83 ± 0.30	67.00 ± 2.58	6				
	10	3.79 ± 0.77*	0.41 ± 0.26*	0 ± 0	29.23 ± 3.28'	0 ± 0**	1.45 ± 0.61*	65.12 ± 3.44	6				
	16	3.87 ± 0.37	12.30 ± 1.3** ^o	7.71 ± 1.4** ^o	35.38 ± 3.69	0 ± 0**	3.97 ± 0.52	36.77 ± 2.57** ^o	6				
IV	24	1.88 ± 0.94	12.01 ± 2.37**	25.41 ± 2.65**	52.25 ± 5.66	0 ± 0'	1.26 ± 0.19	7.19 ± 2.67**	6				
	30	2.92 ± 0.70	7.54 ± 0.86** ^o	12.15 ± 2.1** ^o	64.08 ± 0.92	0.31 ± 0.20'	2.70 ± 0.29** ^o	10.29 ± 2.20**	6				
	1*	1.00 ± 0.50	0.50 ± 0.50'	0.50 ± 0.30	7.25 ± 2.30	0.50 ± 0.30*	0 ± 0*	92.80 ± 2.70	6				
	1	0 ± 0**	0 ± 0*	2.72 ± 0.2**	44.61 ± 3.67	0.25 ± 0.1** ^o	0.75 ± 0.1**	53.13 ± 3.9** ^o	6				
	4	6.28 ± 1.63**	0 ± 0**	5.03 ± 0.16**	20.16 ± 4.49	0 ± 0	2.04 ± 0.53**	71.02 ± 7.75	6				
	16	1.88 ± 0.41*	0 ± 0**	15.11 ± 1.6** ^o	19.21 ± 3.27	0 ± 0**	0 ± 0**	63.46 ± 7.7** ^o	6				
Меркамин	30	0.77 ± 0.31	1.80 ± 0.24** ^o	5.67 ± 0.39** ^o	53.89 ± 3.27	4.64 ± 0.53'	1.29 ± 0.2** ^o	31.94 ± 2.85	6				
	1	3.27 ± 0.70*	1.91 ± 0.34**	6.08 ± 1.00*	56.95 ± 5.39*	2.00 ± 0.54*	0.73 ± 0.24*	29.07 ± 5.29*	11				
	4	3.74 ± 1.03	3.00 ± 1.47*	5.74 ± 1.11*	36.90 ± 2.75*	0.25 ± 0.25	4.24 ± 1.89*	46.14 ± 4.84*	4				
	10	3.33 ± 0.64	3.49 ± 0.86*	9.50 ± 1.03*	54.13 ± 4.24*	2.50 ± 0.51	1.25 ± 0.35*	25.81 ± 2.90*	12				
	16	5.33 ± 0.88	4.67 ± 0.67	8.00 ± 3.0*	33.67 ± 2.60	3.00 ± 1.00	1.33 ± 0.67*	44.00 ± 0.58	3				
	24	2.50 ± 0.49	1.25 ± 0.63	4.24 ± 0.93*	59.72 ± 3.81	4.01 ± 0.83	0.75 ± 0.25	27.53 ± 3.22*	4				
K2	30	3.36 ± 1.35	5.37 ± 1.47	6.71 ± 1.33*	34.56 ± 5.39	6.38 ± 1.36	1.34 ± 0.67	42.29 ± 0.71*	3				
	1	0 ± 0	0.33 ± 0.33	1.41 ± 0.40*	81.60 ± 3.71*	0.17 ± 0.17*	0.91 ± 0.35*	15.59 ± 3.04*	12				
	4	2.17 ± 0.54	4.17 ± 1.08	2.33 ± 0.33*	18.50 ± 2.51*	0 ± 0	2.83 ± 0.54	70.00 ± 2.97	6				
	10	2.47 ± 0.44	3.97 ± 0.70	5.00 ± 0.50*	17.10 ± 1.67	0.27 ± 0.10	2.56 ± 0.45	67.36 ± 2.1*1	23				
	16	2.45 ± 0.52	6.23 ± 0.71	8.81 ± 1.0*	35.64 ± 4.35	0.15 ± 0.08*	1.76 ± 0.53*	44.03 ± 5.35	11				
	24	0.66 ± 0.17*	4.31 ± 0.52*	9.67 ± 0.70*	64.99 ± 2.83	0.32 ± 0.32	2.53 ± 0.52*	17.40 ± 2.70	12				
30	1.11 ± 0.22	3.16 ± 0.40	8.23 ± 1.42*	63.53 ± 2.51	1.53 ± 0.43	1.67 ± 0.42	20.60 ± 2.69*	12					

Примечание. $p < 0.05$ между группами веществ в соответствующие сроки: * – I, * – II, ° – III. Исходн – интактный контроль. 1* – влияние веществ на показатели крови необлученных мышей.

Анализируя в динамике изменчивость показателей у защищенных и контрольных мышей, выявлено резкое снижение числа клеток в кровеносных органах и крови на 1-е и 4-е сут, возрастание в последующие сроки у защищенных, у незащищенных (K1) восстановления нет (табл. 3). На 4-е сут больше клеток в костном мозге только у защищенных меркамином относительно других веществ ($p < 0.05$), на уровне нормы сохраняет число лейкоцитов на 1-е сутки вещество IV, что выше ($p < 0.05$), чем у защищенных веществом I и меркамином (табл. 3).

Различия в эффекте веществ проявляются в большей мере на стадии нарастания числа клеток (16–30-е сут, табл. 4). К 16-м сут число клеток в костном мозге у защищенных веществами III и IV минимально и меньше, чем в группах веществ I, II и меркамина ($p < 0.05$). С нарастанием числа клеток в костном мозге до исходного значения к 30-м сут различий между эффектом соединений I–IV не найдено. В целом для веществ данного ряда (>40 соединений) установлена связь ($r = 0.76$, $p < 0.02$) концентрации клеток костного мозга и выживания мышей. На костном мозге эффект меркамина выше на 10-е сут относительно защищенных веществом I ($p < 0.01$), на 16-е сут – веществами III и IV ($p < 0.001$), на 30-е – веществами I и III ($p < 0.01$), также превысило исходные значения ($p < 0.05$) число эритроцитов в крови (14.8 против 10.2 млн./мкл).

Вещество III проявило минимальный эффект на костном мозге, но более эффективно на селезенке: число ядерных клеток и масса селезенки на 24-е и 30-е сут (при $p < 0.05$) превысило значения не только незащищенного контроля (K2), но и всех групп защищенных мышей. Исходных значений к концу наблюдения достигает число лейкоцитов ($10.87 \times 10^9/\text{л}$) и эритроцитов ($9.45 \times 10^{12}/\text{л}$) в крови под влиянием диаскорбината 1,3-дипиперидилпропанола-2 (Ia), содержащего в отличие от вещества I ОН-группу во втором положении алкильной цепи.

Меркамин, максимально защищающий костный мозг, проявляет на селезенке минимальный эффект (табл. 3), в крови насчитывается лишь 65% лейкоцитов, не восстанавливается масса селезенки и тимуса. Однако значения ряда показателей на 4-е сут выше, чем у незащищенного контроля (K1): масса селезенки (43.5 против 36.1 мг), масса (25.9 против 3.9 мг) и число клеток (4.7 против $1.1 \times 10^6/\text{орган}$) тимуса ($p < 0.05$). На основе этих данных можно полагать, что наибольший вклад в радиозащитный эффект вещества III вносит селезенка.

Не одинаковы степень проявления и сроки наступления изменений массы тела как интегрального показателя у защищенных мышей: если минимальные значения (18–19 г) отмечены на 8-е и

10-е сут с веществами I и II, то в случае веществ III и IV масса тела снижается в более отдаленный срок (16-е сут) и в большей мере (15–16 г), при этом не отличаясь на 8-е и 10-е сут от первых.

Таким образом, эффект защиты на кровеносных органах к концу исследования практически не различается в случае применения веществ I–III, сопоставим с данными незащищенного контроля K2. Вещество III в большей мере защищает селезенку, чем костный мозг, где число клеток с 22-х сут и до конца наблюдения в 1.5–2 раза превышает исходный уровень. Несколько ниже эффект вещества IV, что соответствует эффекту по тесту выживания мышей.

При оценке состава форменных элементов крови у интактных мышей основную долю (66.79%) составляют лимфоциты, меньшую (28.32%) – нейтрофилы, оставшуюся (5%) – другие клетки (табл. 4). Анализируя изменчивость разных типов клеток в динамике, отмечены две волны (1-е и 24-е сут) разнонаправленной реакции нейтрофилов и лимфоцитов: увеличение числа нейтрофилов и снижение числа лимфоцитов. Изменчивость числа лимфоцитов и нейтрофилов обратно зависима ($r = -0.85$). Соотношение этих типов клеток сохраняется вплоть до 30-х сут.

Содержание нейтрофилов в большей мере подвержено изменениям под воздействием веществ III и IV. Различий в эффекте веществ I и II не выявлено, что может свидетельствовать в пользу сопоставимого их действия. Так, в случае веществ I и II снижено содержание сегментоядерных нейтрофилов на 4-е и 10-е сут, возрастает с 16-х сут, превышая исходные значения на 24-е и 30-е сут ($p < 0.05$). У мышей, защищенных веществом III, уже на 1-е сут сегментоядерных нейтрофилов больше, чем в случае вещества IV ($p < 0.05$); у последних с 16-х по 30-е сут их меньше, чем у защищенных веществом II ($p < 0.05$). При этом с веществом IV и в случае K2 увеличивается время проявления изменений относительно веществ I и II.

Существенным оказалось влияние соединений на клетки нейтрофильного ряда, доля которых невелика. Так, на 1-е сут возросло число миелоцитов, юных и палочкоядерных у мышей, защищенных веществами I и II по сравнению с веществами III и IV ($p < 0.05$), схожая картина была отмечена у защищенных меркамином (табл. 4). Больше миелоцитов найдено и на 16-е и 30-е сут у защищенных веществами I–III, чем у получивших вещество IV ($p < 0.05$). Следует отметить, что вещество I, введенное интактным мышам, стимулирует увеличение доли миелоцитов на 1-е сут (0.8 против 0.26% в норме), практически сохранения соотношение сегментоядерных и лимфоцитов. Возрастает доля миелоцитов у интактных мышей и с веществом IV, но в крови преобладают лимфоциты. У облученных и защищенных веществом IV

Таблица 5. Колониеобразующая способность клеток костного мозга контрольных и защищенных мышей в эксперименте *in vivo*

Вещество	Сроки исследования, сут					
	1	4	10	16	22	28
I	0	7.04 ± 1.4	45.9 ± 3.7	52.7 ± 2.3	61.4 ± 6.8	38.6 ± 3.6
III	0.78 ± 0.2	14.9 ± 1.5	32.3 ± 2.2	62.8 ± 2.6	66.2 ± 2.8	68.1 ± 3.7
IV	3.6 ± 0.7	16.4 ± 2.4	—	35.8 ± 1.9	—	55.2 ± 2.7
K1	0.9 ± 0.5	0.6 ± 0.2	—	0.4 ± 0.1	—	—
Меркамин	—	9.7 ± 3.4	—	—	—	—

Примечание. $p < 0.05$: K1: 4-е, 16-е сут \neq I, III, IV. Число КОЕ/1 $\times 10^6$ введенных клеток. “—” — нет данных.

на 16-е сут возросло значение отношения палочкоядерные/сегментоядерные (0.78 против 0.13 исходного), что характеризует патологию крови (Гаркави и др., 1990).

Содержания моноцитов между группами опыта не различаются ($p > 0.05$), отмечен их рост, особенно заметный на 8-е и 16-е сут. В разгар лучевой патологии такой ответ может быть направлен на развитие защитных реакций и поддержание гомеостаза. Кроме того, продукты выделения моноцитов способны активировать пролиферативные процессы в кроветворной ткани. В составе лейкоцитов к концу наблюдения преобладают клетки нейтрофильного ряда, в основном сегментоядерные, т.е. при практически полном достижении исходного уровня концентрации лейкоцитов состав форменных элементов еще не восстановился. Изменение состава и структуры лейкоцитов находят у мышей после воздействия острого рентгеновского излучения (Кузнецова и др., 2014).

Способны ли испытуемые вещества защищать непосредственно клетки или их влияние опосредовано? Ответ на этот вопрос мы получили путем оценки КОЕс клеток костного мозга в экспериментах *in vivo* (табл. 5) и *in vitro*. Было установлено, что клетки костного мозга защищенных мышей-доноров способны к образованию КОЕ в зависимости от используемого вещества и срока наблюдения (при $p < 0.03$ для веществ I и IV $r = 0.91$ и 0.99 , для вещества III $r = 0.78$, $p < 0.06$). Костный мозг защищенных доноров на 1-е сут образует минимальное число КОЕ, к 4-м сут заметно увеличивается с веществами III и IV, минимально у получивших вещество I и меркамин. Однако с 10-х по 16-е сут число КОЕ резко возрастает с веществом I, в меньшей мере с веществом III, продолжает нарастать вплоть до 30-х сут на более низком уровне с веществом IV. Не образует колоний костный мозг контрольных незащищенных (K1) мышей.

Способность клеток костного мозга к образованию колоний выявлена и в экспериментах *in vitro*, где влияние функций организма исключено. Вещества, введенные в клеточную суспензию в эквиво-

лярных количествах, способствуют образованию КОЕ на селезенке реципиентов. Было найдено 12.7 ± 3.9 КОЕ в случае применения вещества III, 21.5 ± 4.9 с веществом Ia и наименьшее число КОЕ (6.4 ± 0.6) с веществом I против 2.1 ± 0.6 облученной суспензии без введения веществ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При костномозговой форме острой лучевой болезни решающую роль в противолучевом действии веществ играет способность активировать процессы пострadiационной репопуляции всей системы крови. Биологическая активность веществ зависит от многих факторов, среди которых можно отметить особенности структуры, влияющие на биотрансформацию в условиях *in vivo*, поведение в желудочно-кишечном тракте, скорость экскреции из организма, что может определять их разный вклад в защиту кроветворных органов. Свидетельством этого может служить разный эффект соединения III на костном мозге и селезенке, но близкий и сопоставимый эффект веществ I и II. В этой связи изучение механизма их действия в клеточных модельных системах исключает влияние функций организма. Действительно, испытуемые вещества не только создают условия, способствующие восстановлению численности клеток, но и непосредственно защищают структуры клетки, о чем свидетельствует способность клеток костного мозга к образованию КОЕ *in vitro*.

Увеличение числа клеток в костном мозге и селезенке связано не просто с восстановлением их численности, но и с изменением состава клеток. Об этом свидетельствует разная способность клеток костного мозга к образованию КОЕ *in vivo* в зависимости от срока исследования и применяемого вещества, а также состав клеток крови, изменяющийся в динамике. При наблюдаемом опустошении клеточности кроветворных органов уже с 1-х сут в крови возрастает содержание миелоцитов и метамиелоцитов в группах веществ I и II, а также меркамина. Значимость этих клеток наряду с костным мозгом в выживании организма

показана с помощью дискриминантного анализа. Однако при способности вещества IV стимулировать увеличение содержания миелоцитов у интактных мышей на 1-е сут, у защищенных мышей их доля возросла лишь на 4-е сут с дальнейшим их снижением вплоть до 30-х. Такой сдвиг во времени можно связать с минимальной концентрацией лейкоцитов на 4–16-е сут, в крови преобладают лимфоциты, можно полагать долгоживущие, полный состав клеток отмечен лишь на 30-е сут. В случае вещества III отсутствие юных клеток на 1–4-е сут можно связать с задержкой поступления их в кровь. Существенное увеличение на 10-е и 16-е сут миелоцитов, на 16-е и 24-е метамиелоцитов и сегментоядерных вплоть до 30-х сут можно связать с возрастанием концентрации клеток в кроветворных органах и крови. В отличие от веществ III и IV у мышей, получивших вещества I и II, наличие всех типов клеток во все сроки наблюдения свидетельствует о большей их радиозащитной активности.

Несмотря на то что численность моноцитов между группами опыта не различается статистически значимо, повышение их содержания в отдельные сроки может быть направлено на поддержание клеточного иммунного гомеостаза организма, а продукты их выделения способны активировать пролиферативные процессы в кроветворной ткани. Можно полагать, что повышение их числа на 16-е сут в случае веществ I–III способствует увеличению числа миелоцитов и юных нейтрофилов, а в случае соединения II и значения отношения палочкоядерные/сегментоядерные, что можно считать свидетельством усиления функции кроветворения в органах.

В противолучевом эффекте веществ определенную роль играет сопряженная изменчивость показателей крови и кроветворных органов, как один из способов регуляции функций кроветворной системы. Кроветворную функцию в случае соединения III после 16-х сут в большей мере выполняет селезенка, чем костный мозг, где ее масса, число клеток в органе вдвое превышают исходные значения. О роли селезенки в кроветворении свидетельствуют данные литературы: показано, что выделенная РНК из лимфоидных клеток обладает выраженным активирующим действием на процессы репаративной регенерации кроветворной ткани (Тишевская и др., 2015).

Нарастающее число клеток в системе крови защищенных мышей имеет качественно иные характеристики, чем у мышей, не получивших защиты. Это подтверждает способность клеток костного мозга к образованию КОЕ *in vivo* и *in vitro*, способность к дальнейшей репопуляции клеточности, превышающей, например, у защищенных веществами I и II уровень клеточности костного мозга незащищенного контроля K2, тогда как отсут-

ствует репопуляция у незащищенного контроля K1. Снижение постлучевых изменений показателей системы крови и увеличение выживания после облучения с применением противолучевых средств было установлено на крупных животных (Бударков и др., 2018).

О способности соединений I–IV защищать систему крови облученных мышей свидетельствуют сопоставимые значения показателей системы крови защищенных облученных в летальной дозе ($LD_{98-100/30}$) и незащищенных особей, облученных в полублетальной дозе ($LD_{50/30}$). Испытуемые вещества снижают лучевую нагрузку на организм, что характеризует ФУД: максимальное значение (1.28) получено для веществ I и Ia, ниже с веществами III и IV (1.2 и 1.1 соответственно). Эффект веществ характеризует и терапевтический индекс (отношение токсической LD_{50} к радиозащитной), чем больше его величина, тем безопаснее их использование. По этому показателю предпочтительно вещество I: его значение составляет 4.9 против 2.0 и 2.34 веществ II и IV.

Среди испытуемых веществ наибольшее внимание по всем изученным параметрам привлекает 1,3-дипиперидилпропан диаскорбинат (вещество I). Механизм его радиозащитного действия обусловлен комплексом факторов, среди которых отмечено снижение потребления кислорода организмом. Под действием острой гипоксии и нарушении тканевого дыхания “в клетках развивается восстановительный стресс, как неизбежный и необходимый компонент для формирования повышенной радиорезистентности организма, в том числе под действием радиопротекторов” (Васин и др., 2018). Не исключена роль в структуре вещества аскорбиновой кислоты, влияющей на окислительно-восстановительные процессы в клетках. Чем значительнее вещества снижают окислительно-восстановительный потенциал клеток, тем выше их радиозащитное действие (Тарумов и др., 2012). В некоторой степени механизм радиозащитного действия вещества I можно сравнивать с влиянием меркамина, защита которого протекает по гипоксическому пути (Тарумов и др., 2012), и он способен изменять окислительно-восстановительный потенциал клеток костного мозга (Рождественский и др., 2017). Высокий противолучевой эффект вещества II, но снижающего потребление кислорода в меньшей степени, протекает скорее по второму пути.

Отмеченные эффекты под воздействием веществ на уровне организма соответствуют такому на уровне клетки. Результаты опытов *in vivo* и *in vitro* дают основание полагать, что один из механизмов защиты и выживания животных — способность длительно ингибировать синтез ДНК. Подтверждением этого в случае вещества I может служить минимальное число КОЕ на 1-е и 4-е сут и существенное возрастание в последующие сро-

ки, а также уменьшение повреждения структур клеток, основанное на данных опыта *in vitro*, что сопоставимо с ранее опубликованными данными (Владимиров и др., 1997; Новикова и др., 1980). Малое число КОЕ в начальные сроки наблюдения в случае вещества I и меркамина не исключает их общих путей в механизме радиозащитного действия. Повреждение ДНК клеток костного мозга под воздействием ионизирующего излучения доказано, выявлены механизмы ее восстановления (Ху, 2017).

Предполагаемая схема механизма действия изучаемых веществ соответствует основным известным в литературе механизмам. Это индукция гипоксии в организме, изменение окислительно-восстановительных процессов, защита жизненно важных биомолекул, обратимое ингибирование синтеза ДНК, ускорение регенерации системы кроветворения. Реакционным центром, определяющим ход первичных радиационно-химических процессов соединений I–IV, можно считать алифатическую цепь, гетероциклический амин, кислотную составляющую. Представленные соединения от широко изученных серосодержащих отличается низкая токсичность, высокая противолучевая активность, длительное время действия, отсутствие побочных проявлений в дозах до ЛД₁₆.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые симметрично и несимметрично замещенные гетероциклическими аминами алканы, проявившие высокий (85–100%) и длительный (до 3 ч) противолучевой эффект при костномозговой форме острой лучевой болезни (воздействии γ -лучей ¹³⁷Cs в дозе СД_{98–100/30}), доказали способность защищать систему крови мышей в экспериментах *in vivo* и *in vitro*.

О защите системы крови на уровне организма свидетельствуют сходные концентрации клеток в органах и крови у защищенных мышей при ЛД_{100/30} и незащищенного контроля при ЛД_{50/30}, на уровне клетки – способность клеток костного мозга образовывать КОЕ *in vitro*, где исключено влияние функций организма.

Вещества I–IV снижают лучевую нагрузку на организм, что отражает значение ФУД, максимальное (1.28) у вещества I. Радиозащитные эффекты соединений, установленные на системе крови и организма, сопоставимы.

Различимые скорости процессов постлучевой репопуляции системы крови под воздействием веществ наряду с проявлениями токсических, противолучевых свойств, способностью изменять потребление кислорода организмом дают основание считать, что в ходе первичных радиационно-химических процессов определяющую роль игра-

ют алифатическая цепь, гетероциклический амин и кислотная составляющая.

Среди исследованных соединений привлекает внимание 1,3-дипиперидинопропан диаскорбинат (вещество I). Его высокое (выживает 100% мышей при ЛД_{100/30}) и длительное (>3 ч) противолучевое действие обусловлено комплексом факторов: вещество понижает потребление кислорода, способствует сохранности кроветворного пула, максимально ускоряет репопуляцию клеток в кроветворных органах и крови, способно защищать структуры клетки, в нетоксических дозах не вызывает видимых побочных проявлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беленькая И.А., Славачевская Н.М., Стрельников Ю.Е., Просыпкина А.П. Изыскание радиозащитных средств среди гетероциклических соединений (обзор) // Хим-фарм. журн. 1978. Т. 12. № 10. С. 25–33.
- Бударков В.А., Грехова Н.В., Козьмин Г.В. Оценка лечебной эффективности продигозана в опытах на облученных овцах // Радиационная биология. Радиозэкология. 2018. Т. 58. № 4. С. 363–372.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Бухтияров И.В. Стресс-реакция и состояние биохимического шока как взаимосвязанные и неизбежные компоненты при формировании повышенной радиорезистентности организма в условиях острой гипоксии // Изв. РАН. Сер. биол. 2018. № 1. С. 83–92.
- Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В. Радиопротекторы: структура и функция. Киев: Наук. думка, 1989. 264 с.
- Владимиров В.Г., Чупахин О.Н., Новикова А.П., Егорова Л.Г., Либикова Н.И., Перова Н.М., Стрельников Ю.Е., Шарова Л.А. Радиозащитная активность аминоарилтриазолов и некоторые механизмы их действия // Радиобиология. 1987. Т. 26. № 4. С. 528–532.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколов М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д.: Изд-во Рост. ун-та, 1990. 224 с.
- Голомолзин Б.В., Тарахтий Э.А., Мудрецова И.И., Федосова В.Н., Латош Н.И., Ермакова М.И., Сидельковская Ф.П., Пономаренко В.А. Синтез и радиозащитные свойства 1,3-бис-циклоалкилениминопропанолов-2 // Хим-фарм. журн. 1990. Т. 24. № 11. С. 31–34.
- Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М.: Медицина, 1983. 239 с.
- Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И. Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы // Биофизика. 2015. Т. 60. Вып. 4. С. 801–811.
- Ермакова М.И., Белова И.М., Латош Н.И., Тарахтий Э.А., Трегубенко И.П., Семенов Д.И. Синтез, радиопротекторная активность дигидрохлоридов N,N-дипиперидилалканов // Хим-фарм. журн. 1987. Т. 21. № 6. С. 699–702.
- Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Захаров В.В., Оприщенко С.А., Погорелов В.М. Кровь и экология. М.: Практ. медицина, 2007. 432 с.

- Кузнецова Е.А., Заичкина С.И., Сирота Н.П., Абдулаев С.А., Розанова О.М., Антикаева Г.Ф., Сорокина С.С., Романченко С.П., Смирнова Е.Н. Индукция редко- и плотноионизирующими излучениями повреждений ДНК в лейкоцитах крови и цитогенетических повреждений в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей и их потомков // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 4. С. 341–349.
- Новикова А.П., Постовский И.Я., Трегубенко И.П., Тарахтий Э.А., Пучкова С.М. Радиозащитные вещества некоторых производных тиазола // Теоретические основы противолучевой защиты и принципы изыскания новых радиопротекторов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1980. С. 20–22.
- Рождественский Л.М., Федотова М.И., Романов А.И., Белоусова О.И. О путях реализации и механизмах противолучевого действия РС-10, меркамина и мексамина // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 5. С. 540–544.
- Тарахтий Э.А. Количественные изменения клеток кроветворных органов под воздействием ионизирующего излучения // Радиобиология. 1968. Т. 8. № 4. С. 514–518.
- Тарумов Р.А., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Противолучевые свойства современных антиоксидантов // Биомед. журн. Medline.ru [Электронный ресурс]. 2012. Т. 13. Ст. 57. С. 682–700. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom13>.
- Трегубенко И.П., Тарахтий Э.А., Чибиряк М.В., Голомолзин Б.В., Егорова Л.Г., Бартель Л.А. К вопросу о механизме действия диалкиламиноэтилтиольных производных пиримидина и хиначолина // Радиобиология. 1984. Т. 24. № 6. С. 838–846.
- Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Бабаева А.Г., Захаров Ю.М., Козлова Н.И., Болотов А.А. Влияние суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки на эритропоэз при экспериментальной полицитемии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101. № 4. С. 451–461.
- Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. Изд. 5-е // София: Медицина и физкультура, 1966. 1038 с.
- Ушаков И.Б., Васин М.В. Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрагентов в космических полетах // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 4(62). С. 66–78.
- Физиология системы крови. Физиология эритропоэза. Л.: Наука, 1979. 360 с.
- Финашов Л.В., Рафиков У.М. Анализ литературных данных о перспективных радиопротекторах, разработанных в Соединенных Штатах Америки // Вопр. радиац. безопасности. 2017. № 2. С. 75–81.
- Abele E., Abele R., Golomba L., Višņevska J., Beresneva T., Rubina K., Lukevics E. Oximes of six-membered heterocyclic compounds with two or three heteroatoms. II. Reactions and biological activity // Химия гетероцикл. соединений. 2010. № 8. С. 1123–1153.
- Finney D.J. Probit Analysis. 3d ed. London: Camb. Univ. Press., 1971. 333 pp.
- STATISTICA: (data analysis software system). Tulsa StatSoft, Inc., 2001. URL: www.statsoft.com.
- Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // Radiat. Res. 1961. V. 14. P. 213–222.
- Xu F., Li X., Yan L., Yuan N., Ang Y., Cao Y., Xu L., Zhang X., Ge C., An N., Jiang G., Xie J., Zhang H., Jiang J., Yao L., Zhang S., Wang J., Zhou D. Autophagy promotes the repair of radiation-induced DNA damage in bone marrow hematopoietic cells via enhanced stat3 signaling // Radiat. Res. 2017. V. 187. № 3. P. 382–396.

Ability of New Diaminoalkanes and Their Additive Salts, Effective in the Mouse Survival Test, to Protect the Blood System in the Bone Marrow Form of Acute Radiation Disease

E. A. Tarakhtii^{1, #} and R. I. Ishmetova²

¹Institute of Plants and Animal Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Vos'mogo Marta 202, Yekaterinburg, 620144 Russia

²Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. S. Kovalevskoy 22/20, Yekaterinburg, 620137 Russia

[#]e-mail: tar@ipae.uran.ru

A complex of parameters of the blood system of BALB/c mice was studied using alkanes symmetrically and asymmetrically substituted with heterocyclic amines, which protected 85–100% of mice after total exposure to ¹³⁷Cs γ -radiation at a minimum lethal dose. The ability of substances of different structure to protect hematopoietic tissue in *in vivo* and *in vitro* experiments has been established. Differences in the rates of post-radiation repopulation of blood cells in protected mice were revealed, which are associated with the survival of the organism. It was found that the response to the effect of the investigated substances at the level of the organism (acute toxicity, anti-radiation activity, oxygen consumption by the body) and hematopoietic tissue (changes in cellularity in the hematopoietic organs and peripheral blood) depends of the structure of substance (of length of the aliphatic chain, acidic component).