РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ. РАДИОЭКОЛОГИЯ, 2019, том 59, № 1, с. 58–62

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:616.3:636.7:57.084.1:539.1.047

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К РАЗРАБОТКЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И КУПИРОВАНИЯ РАННИХ ПОСТЛУЧЕВЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ НАРУШЕНИЙ

© 2019 г. И. С. Драчёв[1,*], В. И. Легеза[2], А. Б. Селезнёв[1], А. Н. Гребенюк[2]

[1] *Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия*

[2] *Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия*

* *E-mail: dr.ingwar@mail.ru*

Поступила в редакцию 21.03.2018 г.

В опытах на собаках показано, что антагонисты $Д_2$ (домперидон, метоклопрамид, диметпрамид), 5-HT_3 (ондансетрон, палоносетрон) и NK_1-рецепторов (апрепитант) ослабляют гастроинтестинальные проявления первичной реакции на облучение (рвоту и диарею). Блокаторы H_2 (циметидин) и опиатных рецепторов (налоксон), ингибиторы синтеза простагландинов (вольтарен, индометацин), М-холинолитик метацин оказывают преимущественно антидиарейный эффект. Ни один из испытанных препаратов не снижал выраженность ранней постлучевой гипокинезии. Предполагается, что наиболее перспективным направлением повышения эффективности профилактики и лечения основных клинических проявлений первичной реакции на облучение является разработка комбинированных лекарственных препаратов, воздействующих на различные звенья ее патогенеза.

Ключевые слова: ионизирующие излучения, первичная реакция на облучение, гастроинтестинальный синдром, тошнота, рвота, диарея, антиэметики, антидиарейные средства

DOI: 10.1134/S086980311901003X

Уже в первые минуты-часы после общего кратковременного облучения в дозах свыше 1 Гр у человека развивается достаточно четко очерченный клинический синдром, так называемая “первичная реакция на облучение” (ПРО), проявляющийся главным образом в виде гастроинтестинальных нарушений (тошнота, рвота, анорексия, спастические боли в области живота, диарея) [1–3].

Перечисленные симптомы, возникающие, в частности, при проведении противоопухолевой лучевой терапии, могут вызвать обезвоживание и расстройства электролитного баланса, требующие неотложных лечебных мероприятий [4]. Как показала авария на Чернобыльской АЭС, проявления ПРО стали одной из основных причин снижения профессиональной работоспособности специалистов аварийно-спасательных групп и технического персонала станции на начальном этапе ликвидации ее последствий [5, 6].

В этой связи представляется актуальной разработка эффективных средств профилактики и купирования ПРО. К настоящему времени имеется довольно большое количество препаратов, обладающих антиэметическим действием при рвоте различной, в том числе и лучевой этиологии [7–9]. Однако помимо того, что они оказывают, как правило, седативный эффект (вполне допустимый в клинических условиях, но нежелательный в работе профессионалов-ликвидаторов), недостаточно изучена их эффективность в отношении других симптомов ПРО, снижающих качество жизни и работоспособность.

В последние годы выявлены значительные преходящие, но совпадающие по времени с симптомами ПРО нарушения функционального состояния различных систем организма, регулирующих его вегетативные и поведенческие функции – моноаминергических, пептидергических и др. [10, 11]. Однако роль этих нарушений в механизмах клинических проявлений различных симптомов ПРО окончательно не установлена, что существенно затрудняет поиск патогенетических средств их профилактики и купирования.

В связи с изложенным целью настоящей работы было экспериментальное изучение влияния различных фармакологических средств, модифицирующих ранние постлучевые биорегуляторные сдвиги, на клинические симптомы ПРО и обоснование с учетом полученных данных патогенетических подходов к разработке средств коррекции этих симптомов.

Таблица 1. Влияние различных фармакологических средств на частоту различных симптомов ПРО у собак, подвергнутых облучению в дозе 20 Гр ($M \pm m$)

Экспериментальная группа (препарат)	Доза препарата, мг/кг	Число животных	Доля животных с рвотой, абс. ед. (%)	Доля животных с диареей, абс. ед. (%)	Доля животных с гиподинамией, абс. ед. (%)
Контроль (облучение без препарата)	–	22	22 (100)	11 (50)	22 (100)
α-Метилдофа	30.0	6	4 (67)*	1 (17)	6 (100)
α-Метил-*п*-тирозин	3.0	7	6 (86)	2 (29)	7 (100)
Дисульфирам	15.0	6	5 (83)	2 (33)	6 (100)
п-Хлорфенилаланин	0.03	7	5 (71)	1 (14)	7 (100)
Галоперидол	0.15	6	5 (83)	2 (29)	7 (100)
Домперидон	1.0	8	5 (63)*	2 (25)	8 (100)
Метоклопрамид	0.3	7	3 (43)*	1 (14)	6 (86)
Диметпрамид	0.6	8	4 (50)*	1 (13)	7 (88)
Ондансетрон	0.5	10	3 (30)*	1 (10)	9 (90)
Трописетрон	0.15	8	3 (38)*	2 (25)	8 (100)
Палоносетрон	0.01	10	2 (20)*	1 (10)	9 (90)
Апрепитант	7.5	6	2 (33)*	1 (17)	6 (100)
Супрастин	0.7	6	5 (83)	2 (33)	6 (100)
Циметидин	6.0	6	4 (67)	1 (17)	6 (100)
Вольтарен	5.0	8	6 (75)	1 (13)	8 (100)
Индометацин	0.8	8	7 (88)	1 (13)	8 (100)
Налоксон	0.1	6	5 (83)	1 (17)	6 (100)
Метацин	0.1	8	7 (88)	0 (6)	8 (100)

* $p \leq 0.05$ по сравнению с уровнем в группе “Контроль”

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Экспериментальные исследования выполнены на 120 беспородных собаках в возрасте 2–3 лет, массой 15–20 кг, содержащихся в условиях обычного вивария на стандартном пищевом рационе. Для опыта отбирали животных, прошедших обследование в течение двухнедельного карантинного наблюдения. Исследования проведены согласно существующим правилам работ с использованием экспериментальных животных и Европейской конвенции по их защите [12].

Острое относительно равномерное облучение животных γ-квантами осуществляли на установке ИГУР-1, снаряженной радионуклидом ^{137}Cs (мощность дозы 0.9–1.01 Гр/мин). У собак клинические проявления ПРО (рвота, понос, изменение спонтанной и вызванной двигательной активности) регистрировали в течение 5–6 ч после радиационного воздействия; оценку их выраженности проводили в соответствии с методами [13, 14]. Признаками развития гиподинамии у собак считали положение животных лежа и реакцию на экспериментатора в виде поднимания и поворота головы на протяжении не менее 5 ч после облучения [15].

В качестве фармакологических анализаторов механизмов ПРО использовали ингибиторы синтеза биогенных аминов (α-метилдофа, метилпаратирозин, дисульфирам, *пара*-хлорфенилаланин), блокаторы рецепторов $Д_1$ и $Д_2$ типа (галоперидол, домперидон, метоклопрамид, диметпрамид), антагонисты серотонина 5-$НТ_3$ типа (ондансетрон, трописетрон, палоносетрон), антигистаминные блокаторы $Н_1$ (супрастин) и $Н_2$ типа (циметидин), ингибиторы синтеза простагландинов (вольтарен, индометацин), блокатор опиатных рецепторов (налоксон), М-холинолитик (метацин), антагонист NK_1-рецепторов (апрепитант). При выборе исследуемых доз препаратов исходили из рекомендуемых в клинической практике дозировок и схем применения для человека. Расчет величин тестируемых доз проводили с учетом метаболических коэффициентов для разных видов животных и человека [16]. Дозы препаратов указаны в таблице 1. Все препараты вводили непосредственно перед началом облучения внутримышечно. Животным контрольной группы в те же сроки вводили физиологический раствор.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами. Зна-

чимость различий частоты возникновения симптомов, количественных и временных параметров проявлений ПРО оценивали с помощью точного метода Фишера [17]. Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенных исследований установлено, что среди изученных фармакологических средств, блокирующих различные рецепторы хеморецепторной триггерной зоны (ХТЗ) и рвотного центра, наиболее выраженным антиэметическим действием обладали блокаторы серотониновых рецепторов $5HT_3$-типа (ондансетрон, трописетрон, палоносетрон) и антагонист тахикининовых рецепторов апрепитант. Эти препараты предупреждали развитие рвоты у 70–80% облученных собак (таблица 1).

Раннюю постлучевую диарею эффективно подавляли блокаторы $5HT_3$-рецепторов ондансетрон, палоносетрон, антагонист NK_1-рецепторов апрепитант, антигистаминный препарат циметидин, ингибиторы синтеза простагландинов вольтарен и индометацин, блокатор опиатных рецепторов налоксон. Следует отметить, что среди изученных препаратов наиболее эффективно (почти в 100% случаев) раннюю постлучевую диарею предупреждал М-холинолитик метацин.

Незначительным антиэметическим действием обладал ингибитор синтеза катехоламинов α-метилдофа, предупреждавший рвоту в 30% случаев, а остальные изученные ингибиторы биосинтеза катехоламинов (α-метилпаратирозин, дисульфирам) и серотонина (пара-хлорфенилаланин) не оказывали статистически значимого эффекта в отношении этого проявления ПРО. В то же время *пара*-хлорфенилаланин и α-метилдофа эффективно подавляли раннюю постлучевую диарею.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что в механизмах развития эметического компонента ПРО ведущую роль играют нарушения, возникающие в дофамин- и серотонинергических регуляторных системах организма. Известно, что после облучения отмечается увеличение скорости оборота (синтеза и распада) дофамина и серотонина, а фармакологические препараты, блокирующие соответствующие рецепторы, ослабляют эметический эффект радиационного воздействия [9, 18]. Полученные в настоящей работе результаты, свидетельствующие об антиэметическом эффекте блокаторов $Д_2$ и $5\text{-}HT_3$-рецепторов, подтверждают приведенные выше данные литературы.

Высокая антиэметическая активность отмечена и у антагониста NK_1-рецепторов апрепитанта, что также соответствует данным литературы о важном значении субстанции Р в механизмах реализации рвотного рефлекса [19]. В то же время роль гистаминемии, обусловленной высвобождением медиатора из тучных клеток, в патогенезе постлучевой рвоты, судя по полученным в работе данным, относительно невелика, хотя многие из антигистаминных препаратов эффективно ингибируют рвоту другой этиологии, в частности возникающую при укачивании [20].

Не удалось доказать в настоящей работе и роль простагландинов, опиоидных пептидов и холинергических механизмов в патогенезе эметического действия ионизирующей радиации: ингибиторы простагландинов (вольтарен, индометацин), антагонист опиатов (налоксон), М-холинолитик (метацин) не оказывали существенного ингибирующего влияния на раннюю постлучевую рвоту.

Таким образом, как собственные, так и опубликованные в литературе данные свидетельствуют о решающей роли дофамина и серотонина в нейрохимических механизмах эметического компонента ПРО. Поскольку основным источником указанных биоаминов являются секреторные клетки желудочно-кишечного тракта, можно предполагать, что выброс именно этих веществ после облучения обусловливает возбуждение ХТЗ и непосредственно рвотного центра по нейрогуморальному (через кровь) и рефлекторному (через блуждающий и чревный нервы) механизмам [8, 10]. В определенной степени это позволяет ответить на вопрос, почему облучение области живота является критичным для развития ПРО [21]. Имеющиеся в литературе данные о возникновении рвотной реакции при облучении головы [22] указывают с определенной долей вероятности на участие тахикининов в эметическом эффекте радиации.

Сложнее ответить на вопрос, что именно является первопричиной возникновения в период ПРО нарушений нейромедиаторного и других видов обмена веществ, обладающих потенциальным эметогенным действием. Влияние на эти процессы прямого действия радиации, т.е. непосредственных эффектов излучения, возникающих в молекулах-мишенях, маловероятно, поскольку существует достаточно длительный (минуты-часы) промежуток между прямым поражением клетки и развитием симптомов ПРО [5, 6].

Более вероятной представляется гипотеза о возможном участии в механизмах эметического компонента ПРО биохимических процессов, обусловленных непрямым действием облучения (вторичные радиотоксины, продукты распада радиочувствительных тканей и др.). Этот вопрос, имеющий не только теоретическое, но и важное практическое значение, требует дальнейшего изучения.

Нарушения нейрогуморальной регуляции всасывательной и пропульсивной функции желудочно-кишечного тракта являются, по существующим представлениям, одной из основных причин второго по значению (после рвотной реакции) симптома ПРО при сверхлетальном радиационном воздействии – диареи [23]. По данным литературы, из эндогенных биоаминов наиболее существенная роль в развитии этого компонента ПРО играет серотонин, выброс которого из энтерохромаффинных клеток усиливается после облучения, и гистамин, содержащийся в тучных клетках и легко высвобождающийся из них под влиянием различных экстремальных факторов [24]. Важное значение в генезе диареи придается также простагландинам, опиоидным пептидам, субстанции Р. Предполагается, что механизмы действия этих веществ во многом реализуются через постганглионарные волокна М-холинэргических нейронов [25].

Полученные в работе данные не позволяют дать достаточно определенный ответ на вопрос о патогенезе астеногиподинамического синдрома ПРО. Ни один из исследованных препаратов, эффективно подавляющих эметический и диарейный компоненты ПРО, не влиял на клинические проявления ранней пострадиационной гиподинамии. По-видимому, астеногиподинамические нарушения, развивающиеся в период ПРО, не связаны непосредственно с гастроинтестинальными расстройствами.

В этой связи можно констатировать, что на современном этапе изучения патогенеза ПРО наиболее перспективным направлением ее профилактики и купирования является разработка комбинированных препаратов (рецептур), включающих антиэметические, антидиарейные и психомодулирующие средства.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженным антиэметическим эффектом в период первичной реакции на облучение собак в высоких дозах (20 Гр) обладают антагонисты рецепторов 5-HT_3-типа (ондансетрон, палоносетрон) и блокаторы NK_1 рецепторов (апрепитант). Эти препараты предупреждают развитие постлучевой рвоты в 60–80% случаев.

2. Антидиарейным действием в период первичной реакции на облучение обладают α-метилдофа, *пара*-хлорфенилаланин, метоклопрамид, диметпрамид, ондансетрон, палоностерон, вольтарен, индометацин. Наиболее эффективно этот синдром подавляет метацин.

3. Ни один из исследованных препаратов не предупреждает развитие постлучевой гипокинезии у собак, облученных в дозе 20 Гр, вызывающей снижение поведенческой активности в 100% случаев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Легеза В.И. и др.* Основы медицинской радиобиологии / Под ред. И.Б. Ушакова. СПб: Фолиант, 2004. 384 с.
2. Радиационная медицина: руководство для врачей исследователей и организаторов здравоохранения / Под общей ред. Л.А. Ильина. Т. II. Науч. ред. А.К. Гуськова, Г.Д. Селидовкин. М.: ИздАТ, 2001. 432 с.
3. *Аветисов Г.М., Владимиров В.Г., Гончаров С.Ф и др.* Синдромы острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение. М.: ВЦМК “Защита”, 2003. 244 с.
4. *Underhill M., Chicko L., Berry D.* A nurse-led evidence-based practice project to monitor and improve the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting // Clin. J. Oncol. Nurs. 2015. V. 19. № 1. P. 38–40.
5. *Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Баранова А.В. и др.* Зависимость сроков возникновения рвоты от величины и мощности дозы ионизирующего излучения // Мед. радиология. 1991. № 6. С. 27–30.
6. *Гуськова А.К., Баранов А.Е., Баранова А.В. и др.* Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение II. Некостномозговые синдромы лучевых поражений и их лечение // Терап. архив. 1989. Т. 61. № 8. С. 99–107.
7. *Viale P.H., Grande C., Moore S.* Efficacy and cost: avoiding undertreatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting // Clin. J. Oncol. Nurs. 2012. V. 16. № 4. P. 133–141.
8. *Легеза В.И., Галеев И.Ш., Селезнев А.Б.* Эметический синдром. СПб.: Фолиант, 2005. 144 с.
9. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Назаров В.Б., Тимошевский А.А.* Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений. СПб: Фолиант, 2011. 92 с.
10. *Пашрича П.* Прокинетические и противорвотные средства, применяемые при синдроме раздраженной кишки // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Кн. II. М.: Практика, 2006. С. 787–798.
11. *Andrews P.L., Sanger G.J.* Nausea and the quest for the perfect anti-emetic // Eur. J. Pharmacol. 2014. V. 5. P. 108–121.
12. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных цеRus-LASA “НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными”, рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы. СПб., 2012. 48 с.
13. Методические указания по экспериментальному и клиническому изучению средств терапии радиационных поражений и медико-биологические требования к этим средствам. М.: Минздрав СССР, 1978. С. 13–16.

14. Методические рекомендации по изучению противорвотной активности лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. С. 719–724.

15. *Легеза В.И., Варшамов Ю.Л., Шагоян М.Г. и др.* Количественная оценка изменений двигательной активности у собак после лучевого воздействия // Радиобиология. 1979. Т. 19. Вып. 6. С. 927–930.

16. *Арзамасцев Е.В., Березовская И.В., Верстакова О.Л.* Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. С. 13–24.

17. Методическими рекомендациями по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. С. 889–940.

18. *Abdelsayed G.G.* Management of radiation-induced nausea and vomiting // Exp. Hematol. 2007. V. 35. Is. 4. P. 34–36.

19. *Diemunsch P., Grélot L.* Potential of substance P antagonists as antiemetics // Drugs. 2000. V. 60. № 3. P. 533–546.

20. *Schmal F.* Neuronal mechanisms and the treatment of motion sickness // Pharmacology. 2013. V. 91. P. 229–241.

21. *Li W.S., van der Velden J.M., Ganesh V. et al.* Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Ann. Palliat. Med. 2017. V. 6. № 2. P. 104–117.

22. *Monroe A.T., Reddy S.C., Gibbs G.L. et al.* Factors associated with radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy // Radiother. Oncol. 2008. V. 87. № 2. P. 188–194.

23. *Легеза В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е.* Радиобиология, радиационная физиология и медицина: Словарь-справочник. 3-е изд., испр. и доп. СПб: Фолиант, 2017. 176 с.

24. *Клименко Н.А., Павлова Е.А.* Реакция тучных клеток на общее облучение // Радиац. биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. № 3. С. 395–398.

25. *Steinhoff M.S., von Mentzer B., Geppetti P. et al.* Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease // Physiol. Rev. 2014. V. 94. № 1. P. 265–301.

Experimental Justification of Approaches to Development of Pathogenetic Means of Prevention and Treatment of Early Postradiation Gastrointestinal Disorders

I. S. Drachev[a,#], V. I. Legeza[b], A. B. Seleznev[a], and A. N. Grebenyuk[b]

[a] *State Scientific Research Test Institute of the military medicine, St. Petersburg, Russia*

[b] *Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia*

[#] *E-mail: dr.ingwar@mail.ru*

Experiments on dogs have shown that antagonists of D_2 (domperidone, metoclopramide, dimetpramid), 5-HT_3 (ondansetron, palonosetron) and NK_1-receptor (aprepitant) impair gastrointestinal manifestations of the primary reaction to irradiation (vomiting and diarrhea). H_2 blockers (cimetidine) and opiate receptors (naloxone), inhibitors of the synthesis of prostaglandins (voltaren, indomethacin), M-holinolitik methacin have a predominantly antidiarrheal effect. None of the tested drugs reduce the severity of early postradiation hypokinesia. It is assumed that the most promising direction of increasing the effectiveness of prevention and treatment of the main clinical manifestations of the primary reaction to irradiation is the development of combined drugs that affect various links of its pathogenesis.

Keywords: ionizing radiation, irradiation, primary reaction to irradiation, gastrointestinal syndrome, nausea, vomiting, diarrhea, antiemetics, antidiarrheal agents