

МОДИФИКАЦИЯ
РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615.2:661.743.24:577.1:539.1.047:611.91:611.95:628.518

ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ СВОЙСТВА ДИСЕРТОНИНОВОГО
ЭФИРА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО
И ПРОЛОНГИРОВАННОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ ^{60}Co
ПРИ ЭКРАНИРОВАНИИ ГОЛОВЫ И ОБЛАСТИ ЖИВОТА

© 2020 г. М. В. Васин^{1,2,*}, Р. В. Афанасьев¹, Л. А. Семенова¹, А. А. Галкин¹

¹ Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики)
ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

*E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.11.2019 г.

После доработки 04.02.2020 г.

Принята к публикации 12.02.2020 г.

В опытах на беспородных половозрелых белых крысах-самках изучены противолучевые свойства серотонинового диэфира с янтарной кислотой в условиях острого и пролонгированного до 3 ч γ -облучения, в том числе при частичном экранировании головы и верхней трети живота животных с помощью свинцовых блоков толщиной 3 см. Животных облучали на $\gamma^{60}\text{Co}$ -терапевтической установке в дозах 9 или 8.25 Гр при мощности дозы облучения 5 и 24.1 сГр/мин соответственно. Сукциноил-5,5'-дигидрокситриптамиин или мексамин вводили перед облучением внутривнутрино в дозах 8 и 15 мг/кг соответственно. Противолучевую эффективность радиопротекторов оценивали по выживаемости крыс в течение 45 сут и средней продолжительности жизни погибших животных. Острую токсичность серотонинового диэфира с янтарной кислотой, серотонина и мексамина определяли в течение 3 сут после введения токсических доз радиопротекторов (0.1–0.4 ммоль/л). Установлено, что в условиях пролонгированного γ -облучения в течение 3 ч сукциноил-5,5'-дигидрокситриптамиин при комбинированном применении с экранированием головы или области живота проявляет выраженные противолучевые свойства, защищая 80–00% крыс при 40%-ной выживаемости животных в группе облученного контроля. В тех же условиях при раздельном применении серотониновый диэфир, мексамин и экранирование области головы или живота не обладали противолучевым действием. Кроме того, мексамин при комбинированном применении с экранированием головы или живота был также неэффективен. В условиях острого облучения доза 8 мг/кг сукциноил-5,5'-дигидрокситриптамиина защищала 50% крыс. Острая токсичность серотонинового диэфира, мексамина и серотонина по ЛД₅₀ соответствовала 0.20 (0.19–0.21); 0.28 (0.23–0.34) и 0.27 (0.25–0.29) ммоль/л.

Ключевые слова: мексамин, диацетат О,О'-сукциноил-5,5'-дигидрокситриптамиин, пролонгированное γ -облучение, острое γ -облучение, экранирование живота и головы

DOI: 10.31857/S0869803120050100

Разработка средств медицинской защиты космонавтов в открытом космосе в условиях возникновения повышенной солнечной активности при воздействии интенсивного пролонгированного протонного излучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь, представляет собой весьма важную научную задачу [1]. Известные радиопротекторы в условиях снижения мощности дозы и увеличения времени облучения до нескольких часов резко снижают свою противолучевую эффективность из-за кратковременного их действия [2]. Синтез лекарственных форм радиопротекторов с пролонгированным действием — одно из перспективных направлений. Одним из таких методов является синтез диэфиров с биоло-

гически активными соединениями на основе дикарбоновых кислот [3].

Ранее было обнаружено, что образование диэфиров серотонина с дикарбоновыми кислотами в отличие от его эфиров с млнлкарбоновыми кислотами позволяет существенно продлить радиозащитный эффект радиопротектора в условиях острого облучения более 1-го часа [4, 5]. Целью настоящего исследования было изучить противолучевую эффективность одного из наиболее активных диэфиров серотонина 5,5'-сукциноилбисокситриптамиина в условиях пролонгированного (в течение 3 ч) облучения.

Таблица 1. Сравнительная токсичность мексамина, серотонина и дисеротонинового эфира янтарной кислоты у белых беспородных крыс при внутрибрюшинном применении**Table 1.** Comparative toxicity of mecamine, serotonin and succinic acid diserotonin ester in white mongrel rats in intraperitoneal injection

Препарат	n	ЛД ₅₀ с доверительными границами при $p = 0.05$	
		ммоль/л	мг/кг
Мексамин гидрохлорид	21	0.28 (0.23–0.34)	63.5 (56.7–77.0)
Серотонин адипинат	12	0.27 (0.25–0.29)	87.0 (80.6–93.5)
Дисеротониновый эфир янтарной кислоты диацетат	50	0.20 (0.19–0.21)	110.5 (105.4–116.5)

n – число животных в группе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Опыты проведены на беспородных белых крысах-самках массой 240–260 г. Облучение крыс проводили на γ -терапевтической ⁶⁰Со установке “Хизотрон” (Чехия) со стороны правого бока животного при его фиксации за лапы на деревянной дощечке, которая размещалась на “этажерке” из шести полочек. Одновременно облучали по три опытных и три контрольных животных. Доза в условиях пролонгированного облучения в течение 3 ч составила 9 Гр при мощности дозы облучения 5 сГр/мин. В условиях острого облучения доза была равна 8.25 Гр при мощности дозы 24.1 сГр/мин. Дозиметрию осуществляли клиническим дозиметром VA-j-18 (Германия). Перепад мощности дозы в поле облучения животных не превышал 3%.

Мексамин гидрохлорид и О,О'-сукциноил-5,5'-дигидрокситриптамин диацетат были синтезированы во ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе [6]. Перед применением препараты растворяли в дистиллированной воде и вводили крысам внутрибрюшинно в объеме 1 мл за 5 мин до облучения животных. Дозы радиопротекторов были подобраны близко к ЕД₅₀, что позволяет более точно оценивать модификацию эффекта препарата в разных условиях. Мексамин применяли в дозе 15 мг/кг, дисеротониновый эфир с янтарной кислотой – в дозе 8 мг/кг. Токсические дозы мексамина, серотонина и дисеротонинового эфира с янтарной кислотой (при минимуме 4 дозы) были в пределах 0.1–0.4 ммоль/л.

Экранирование головы или верхней трети живота крыс проводили во время облучения свинцовыми блоками толщиной экрана 3 см, что соответствует снижению дозы за экраном в 4 раза. Ширина экрана в области живота была равна 2 см, в области головы – 10 см.

Противолучевые свойства применяемых соединений оценивали по выживаемости крыс при острой лучевой болезни и средней продолжительности жизни (СПЖ) погибших животных в течение 45 сут после облучения. Острую токсичность

препаратов определяли по расчету ЛД₅₀ методом пробит-анализа по Литчфилду–Вилкоксоу. Наблюдение за животными проводили в течение 3 сут после внутрибрюшинного введения токсических доз соединений.

Статистическую обработку материала проводили непараметрическими методами: по точному критерию Фишера (выживаемость животных) и U-критерию Манна–Уитни (СПЖ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В опытах на беспородных половозрелых белых крысах-самках проведено изучение острой токсичности и противолучевых свойств диэфира серотонина с янтарной кислотой в условиях острого и пролонгированного до 3 ч γ -облучения, в том числе при частичном экранировании головы и верхней трети живота животных.

Установлено, что острая токсичность мексамина и серотонина в опытах на крысах была близка и по ЛД₅₀ составила 0.28 (0.23–0.34) и 0.27 (0.25–0.29) ммоль/л соответственно. ЛД₅₀ О,О'-сукциноил-5,5'-диокситриптамина соответствовала 0.20 (0.19–0.21) ммоль/л (табл. 1), что с учетом содержания двух молекул серотонина в одной молекуле диэфира свидетельствует о хорошей его переносимости и в определенной мере о снижении токсичности серотонина в составе данного соединения. Можно отметить, что данные радиопротекторы в опытах на крысах в 4 раза более токсичны по сравнению с их переносимостью в опытах на мышах [5].

Исходя из представленных данных по острой токсичности и противолучевой эффективности дисеротонинового эфира (табл. 1 и 2), его терапевтическая широта, выраженная в терапевтическом индексе (ТИ) как отношение ЛД₅₀/ЕД₅₀, в условиях острого облучения близка к 10, что соответствует широте его действия в опытах на мышах. Широта действия диэфира серотонина с янтарной кислотой также не уступает в тех же

Таблица 2. Противолучевые свойства дисеротонинового эфира янтарной кислоты в условиях острого и пролонгированного γ -облучения ^{60}Co при экранировании головы и области живота
Table 2. Radioprotective properties of succinic acid diserotonin ester under conditions of acute and prolonged γ -radiation ^{60}Co during head and abdominal shielding

Группы	<i>n</i>	Доза, мощность дозы и время облучения	Время введения препарата до облучения, мин	Выживаемость к 45-м суткам после облучения, %	СПЖ, сут
Контроль на облучение	10	9 Гр, 5 сГр/мин, 3 ч	—	40.0	14.7
Экранирование живота	10			60.0	15.2
Экранирование головы	10			40.0	10.5
Мексамин (15 мг/гкг)	10		5	60.0	14.8
Мексамин (15 мг/гкг) + + экранирование живота	11			54.5	15.6
Мексамин (15 мг/гкг) + + экранирование головы	12			41.7	14.7
Серотониновый диэфир с янтарной кислотой (8 мг/гкг)	11		5	54.5	14.2
Серотониновый диэфир с янтарной кислотой (8 мг/гкг) + экранирование живота	12			83.3*	15.5
Серотониновый диэфир с янтарной кислотой (8 мг/гкг) + + экранирование головы	11			100.0**	—
Контроль на облучение	10	8.25 Гр, 24.1 сГр/мин 34 мин	—	10.0	11.8
Серотониновый диэфир с янтарной кислотой (8 мг/гкг)	10		5	60.0*	11.0
	10		120	20.0	12.2

* $p < 0.05$ по отношению к контрольной группе на облучение по точному критерию Фишера. ** $p < 0.05$ по отношению к группе экранирования головы и группе ДС-5-ОТ по точному критерию Фишера. *n* — число животных в группе.

условиях по ТИ противолучевым свойствам серотонина и мексамина [5].

Как показали проведенные исследования на крысах, при выбранном варианте пролонгированного облучения в течение 3 ч противолучевой эффект мексамина и диэфира серотонина практически отсутствовал (табл. 2). Ранее в опытах на мышцах было установлено, что фармакологическое действие (по изменению кровотока в селезенке) и противолучевые свойства мексамина не превышают по времени 20 мин. Диэфир серотонина с янтарной кислотой в тех же условиях сохраняет высокий противолучевой эффект немногим более 1 ч [5]. В данных исследованиях на крысах диэфир серотонина в условиях острого облучения уже через 2 ч был неэффективен (табл. 2). В конкретных условиях пролонгированного облучения в течение 3 ч отмеченная пролонгация действия серотонина в составе диэфира с янтарной кислотой была явно недостаточна.

Комбинированное применение диэфира серотонина с янтарной кислотой и экранирование головы или области живота крыс в условиях пролонгированного облучения в течение 3 ч обеспечивало выраженное проявление противолучевых

свойств радиопротектора, равных его действию в условиях острого облучения. Выбранное частичное экранирование области головы или живота крыс в течение пролонгированного облучения животных было малоэффективным. Как было отмечено выше, один диэфир в тех же условиях тоже не обладал противолучевым действием. Таким образом, как видно из табл. 2, 80–100%-ная выживаемость крыс при 3-часовом облучении при комбинированном применении диэфира серотонина с янтарной кислотой и частичного экранирования области головы или живота животных, которые сами по себе в одиночном применении неэффективны, свидетельствует об эффекте потенцирования действия радиопротектора при неравномерном и пролонгированном облучении, когда в условиях частичного сохранения участков кроветворной ткани, способных реагировать на стимулирующее действие серотонина [7–9], имеет место реализация его противолучевого действия.

Мексамин при комбинированном применении с экранированием тех же областей тела животного в тех же условиях пролонгированного облучения из-за своего кратковременного действия

оказался неэффективным (табл. 2). Важно отметить, что создание лекарственных форм радиопротекторов, способных к депонированию в организме, предоставляет возможность поддерживать их противолучевую эффективность в условиях пролонгированного облучения.

Эффективность примененного в исследовании метода экранирования радиочувствительных тканей (костного мозга и кишечника) и его потенцирующее действие на противолучевые свойства радиопротекторов в условиях острого γ -, γ -нейтронного и протонного излучений высоких энергий (125 МэВ) были ранее установлены в работах Б.Л. Разговорова и соавт. [10, 11] и подтверждены в дальнейших исследованиях на крупных животных [12].

Неравномерность поглощения энергии ионизирующего излучения в теле животного и особенно выраженная у человека, в том числе при физическом экранировании отдельных участков тела с частичной защитой костного мозга и кишечника, как показало настоящее исследование, является важным фактором в потенцировании противолучевых свойств радиопротекторов, в том числе при пролонгированном облучении [13].

ВЫВОД

Дисеротониновый эфир янтарной кислоты в отличие от радиопротектора мексамина сохраняет в опытах на крысах свои противолучевые свойства в условиях пролонгированного γ -облучения до 3 ч в условиях экранирования головы или живота животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ушаков И.Б., Васин М.В. Фармакохимическая защита в дальнем космосе: современный взгляд // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 150–160. [Ushakov I.B., Vasin M.V. Pharmacochimical protection in far space: modern view // Radiats. Biol. Radioekol. 2019. V. 59. № 2. P. 150–160. (In Russian)]
2. Васин М.В., Саксонов П.П., Шапков В.С., Антипов В.В. Противолучевая активность аминотиолов и зависимость от дозы и срока его применения при различных условиях облучения // Радиобиология. 1970. Т. 10. № 3. С. 380–385. [Vasin M.V., Saksonov P.P., Shashkov V.S., Antipov V.V. Radioprotective activity of aminothiols and dependence on dose and duration of its use under various irradiation conditions // Radiobiology. 1970. V. 10. № 3. P. 380–385. (In Russian)]
3. Bassanini I., Hult K., Riva S. Dicarboxylic esters: Useful tools for the biocatalyzed synthesis of hybrid compounds and polymers // Beilstein J. Org. Chem. 2015. V. 11. P. 1583–1595. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.174>
4. Горелова Н.В., Шапков В.С., Васин М.В. и др. Радиозащитные свойства О-ацильных производных серотонина // Радиобиология. 1970. Т. 10. № 5. С. 758–762. [Gorelova N.V., Shashkov V.S., Vasin M.V. et al. Radioprotective properties of O-acyl derivatives of serotonin // Radiobiology. 1970. V. 10. № 5. P. 758–762. (In Russian)]
5. Васин М.В., Антипов В.В., Суворов Н.Н. и др. Противолучевые свойства дисеротониновых эфиров дикарбоновых кислот // Радиобиология. 1974. Т. 14. № 2. С. 242–246. [Vasin M.V., Antipov V.V., Suvorov N.N. et al. Radioprotective properties of diserotonin esters of dicarboxylic acids // Radiobiology. 1974. V. 14. № 2. P. 242–246. (In Russian)]
6. Ильина Г.Н., Каминка М.Э., Морозовская Л.М. и др. Синтез и фармакологическая активность 5,5'-дикарбонилнокситриптаминов // Хим.-фарм. журн. 1975. Т. 9. № 7. С. 17–21. [Ilyina G.N., Kaminka M.E., Morozovskaya L.M. et al. Synthesis and pharmacological activity of 5,5'-dicarbonyloxytryptamines // Chemical-pharmaceutical J. 1975. V. 9. № 7. P. 17–21. (In Russian)]
7. Неведова В.В., Инжеваткин Е.В., Неведов В.П. Роль С2 рецепторов в реализации стимулирующего влияния серотонина на стволовые кроветворные клетки костного мозга // Бюл. эксперим. биол. мед. 2002. Т. 133. № 5. С. 484–486. [Nefedova V.V., Inzhevatskin E.V., Nefedov V.P. Role of S2 receptors in the stimulatory effect of serotonin on hemopoietic bone marrow stem cells // Bull. Exp. Biol. Med. 2002. V. 133. № 5. P. 419–420. (In Russian)]
8. Yang M., Li K., Ng P.C. et al. Promoting effects of serotonin on hematopoiesis: *ex vivo* expansion of cord blood CD34⁺ stem/progenitor cells, proliferation of bone marrow stromal cells and antiapoptosis // Stem Cells. 2007. V. 25. № 7. P. 1800–1806. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0048>
9. Скурихин Е.Г., Хмелевская Е.С., Першина О.В. и др. Влияние адреномиметиков и серотонина на стромальные и кроветворные полипотентные предшественники при цитостатической миелосупрессии // Бюл. эксперим. биол. мед. 2010. Т. 150. № 3. С. 128–131. [Skurikhin E.G., Khmelevskaya E.S., Pershina O.V. et al. Effect of adrenomimetics and serotonin on polypotent stromal and hemopoietic precursors in cytostatic myelosuppression // Bull. Exp. Biol. Med. 2010. V. 150. № 1. P. 113–116. (In Russian)]
10. Разговоров Б.Л. Влияние экранирования отдельных частей тела на течение лучевой болезни и выживаемость животных при общем γ -нейтронном облучении // Проблемы космической биологии / Под ред. П.П. Саксонова. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 163–175. [Razgovorov B.L. The effect of shielding of individual body parts on the course of radiation disease and animal survival in total γ -neutron irradiation // Problems of space biology / Ed. P.P. Saksonov. V. 14. М.: Наука, 1971. P. 163–175. (In Russian)]
11. Разговоров Б.Л., Саксонов П.П., Антипов В.В. и др. Изменение реактивности животных к некоторым фармакохимическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения // Проблемы космической биологии / Под ред. П.П. Саксонова. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 175–185. [Razgovorov B.L., Saksonov P.P., Antipov V.V. et al. Change in animal reactivity to some pharmacochimical

- cal preparations when body parts are shielded during total irradiation // *Problems of space biology* / Ed. P.P. Saksonov. V. 14. M.: Nauka, 1971. P. 175–185. (In Russian)]
12. Ильин Л.А., Рудный Н.Н., Суворов Н.Н. и др. Индралин — радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Минздрав РФ, 1994. 435 с. [Ilyin L.A., Rudny N.N., Suvorov N.N. et al. Indralin — radioprotector of emergency action. Radioprotective properties, pharmacology, mechanism of action, clinic. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 1994. 435 p. (In Russian)]
13. Васин М.В. Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противолучевых препаратов // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2011. Т. 56. № 4. С. 60–70. [Vasin M.V. Potential role of the non-uniformity of absorption of ionizing radiation energy in the body in the effectiveness of radioprotective preparations // *Med. Radiol. Radiat. Safe*. 2011. V. 56. № 4. P. 60–70. (In Russian)]

Radioprotective Properties of Diserotonin Ester of Succinic Acid under the Condition of Acute and Prolonged γ -⁶⁰Co Irradiation at Head and Abdominal Shielding

M. V. Vasin^{a,b,*}, R. V. Afanasiev^a, L. A. Semenova^a, and A. A. Galkin^a

^a *Research Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) of Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russia*

^b *Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia*

*E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Experiments on mongrel sex-aged white female rats examined the radioprotective properties of serotonin succinic acid diester under conditions of acute and prolonged γ -irradiation up to 3 hours, including partial head and upper one third of abdomen with lead blocks 3 cm thick. The animals were irradiated on γ ⁶⁰Co-therapeutic unit at doses of 9 or 8.25 Gy shielding with radiation dose rates of 5 and 24.1 cGy/min, respectively. Succinoyl-5,5'-dihydroxytryptamine or mexamine was administered intraperitoneally at doses of 8 and 15 mg/kg, respectively, prior to irradiation. The radioprotective efficacy of radioprotectors was assessed by survival rate of rats for 45 days and the average lifespan of dead animals. Acute toxicity of serotonin diester with succinic acid, serotonin m mexamine was determined within 3 days after administration of toxic doses of radioprotectors (0.1–0.4 mmol/l). It was found that under conditions of prolonged γ -irradiation for 3 h succinoyl-5,5'-dihydroxytryptamine in combined application with shielding of head or abdomen shows pronounced radioprotective properties, protecting 80–100% of rats at 40% survival of animals in control group on irradiation. Under the same conditions, serotonin diester, mexamine and head or abdominal shielding did not have radioprotective effects when separately used. In addition, mexamine was also ineffective when combined with head or abdominal shielding. Under acute irradiation conditions, succinoyl-5,5'-dihydroxytryptamine (8 mg/kg) protected 50% of rats. The acute toxicity of serotonin diester, mexamine and serotonin in LD₅₀ was consistent with 0.20 (0.19–0.21); 0.28 (0.23–0.34) and 0.27 (0.25–0.29) mmol/l.

Keywords: mexamine, O,O'-succinoyl-5,5'-dihydroxytryptamine, prolonged γ -irradiation, acute γ -irradiation, head and abdominal shielding