

УДК 612.352.12-008.9-055.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.4 EDN: BTBNRM

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЯ И МЕКСИДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ОБЛУЧЕНИЯ РЕНТГЕНОВСКИМИ ЛУЧАМИ  
© Магеррамова Н.Ф., Джафарова Р.Э.***Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджанская республика, Баку, AZ1022, ул. Е. Гасымзаде, 14**Резюме*

**Цель.** Изучить противорадиационную активность нового комплексного соединения (НКС) на основе палладия и мексидола.

**Методика.** Эксперимент ставили на белых беспородных крысах, разделенных на 5 групп: в 1-й группе находились животные в интактном состоянии. Во 2-й контрольной группе животные получали 1/30 ЛД<sub>50</sub> НКС. Животные 3-5 групп, подвергались разовому облучению рентгеновскими лучами интенсивностью в 2; 4; 6,2 Гр. Эти группы были разделены на 2 подгруппы, где в 1-й подгруппе животные подвергались облучению, находясь в интактном состоянии, а животные 2-й подгруппы облучались на фоне внутрибрюшинного введения 1/30 ЛД<sub>50</sub> НКС. Через 8 ч., 1, 5 и 30 суток в крови животных определялось содержание лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов.

**Результаты.** Визуальные наблюдения выявили, что животные, которые получали НКС легче переносили действие радиации. На фоне облучения 4Гр разница в показателях содержания лейкоцитов в крови животных обеих подгрупп через 8 ч. составляла 28,4%, через сутки -55,4%, через 5 суток - 0,8% и через месяц - 168%. А на фоне облучения 6,2 Гр - через 8 ч. - 39,6%, через сутки - 75,4%, через 5суток - 86,9% и через месяц - 229,8%. Полученные данные позволяют утверждать, что на фоне облучения мощностью 4 и 6,2 Гр предварительное применение НКС значительно снижает негативное влияние облучения на содержание лейкоцитов в крови. Патологическое изменение содержания в крови эритроцитов, лимфоцитов и тромбоцитов менее выражено и также на фоне применения НКС значительно нивелируются.

**Заключение.** НКС в дозе 1/30 ЛД<sub>50</sub> препятствует патологическим изменениям количественного состава форменных элементов крови при разовом облучении рентгеновскими лучами интенсивностью в 2,0, 4,0 и 6,2 Гр.

*Ключевые слова:* рентгеновское облучение, новое комплексное соединение на основе мексидола и палладия, форменные элементы крови, визуальные интегральные показатели, радиопротектор

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE PALLADIUM AND MEXIDOL BASED COMPLEX COMPOUND IMPACT ON THE STATE OF BLOOD AND HAEMATOLOGICAL PARAMETERS OF THE ANIMALS EXPOSED TO X-RAY RADIATION

Maharramova N.F., Jafarova R.E.

*Azerbaijan Medical University, 14, Gasymzadeh St., AZ1022, Baku city, Republic of Azerbaijan*

*Abstract*

**Objective.** Study the anti-radiation activity of new complex compound (NCC) based on palladium and mexidol.

**Methods.** The experiments were carried out on white outbred rats divided into 1st group - intact animals; 2nd group - the control group, the groups from 3 to 5 contained the animals which were exposed to the following single doses of radiation accordingly: 2, 4, and 6 Gy. These groups also were divided into two subgroups, where the 1st subgroup included the animals that were exposed to radiation in an intact state, while the animals in the 2nd subgroup were exposed to radiation against the background of intraperitoneal injection of 1/30 LD<sub>50</sub> NCC. The leucocyte, lymphocyte, erythrocyte and platelet blood counts were determined 8 hours, 1.5 and 3 days after the exposure.

**Results.** Visual observation revealed that the integrated indicators of animals that received NCC demonstrated lesser changes, this showing that the animals in the NCC subgroup better tolerated the harmful impact of radiation. The blood count against the 4 Gy radiation exposure background demonstrated that the difference between the indicators in subgroups was 28.4%, 55.4%, 0.8% and 168% after 8 hours, one day, 5 days and 1 month accordingly. The differences between the same indicators against the 6.2 Gy radiation exposure background were as follows: 39.6%, 75.4%, 86.9% and 229.8% after 8 hours, one day, 5 days and 1 month accordingly. The results obtained suggest that the preliminary administration of NCC against the background of irradiation with a power of 4 and 6.2 Gy, significantly reduces the harmful effect of on the blood leucocyte counts. The pathological changes in lymphocyte, erythrocyte and platelet blood counts are less marked and such changes are leveled off against the background of NCC administration.

**Conclusion.** NCC at dose 1/30 LD<sub>50</sub> prevents the pathological changes in the quantitative composition of blood corpuscles, thereby providing a radioprotective effect against the background of X-ray radiation of various intensities. with a single exposure to X-rays with an intensity of 2.0, 4.0 and 6.2 Gy.

*Keywords:* X-ray radiation, new complex compound (NCC) based on palladium and mexidol, blood corpuscles, visual integrated indicators, radioprotector

## Введение

Все большую актуальность приобретает тема защиты организма от лучевого воздействия. В этом направлении во всем мире проводятся ряд серьезных исследований [1, 9]. Проблема актуализуется в связи с развитием науки и техники, а также изменением окружающей среды, в том числе и техногенного происхождения. Как например случаи радиационного заражения окружающей среды при аварии Чернобыльской атомной электростанции (АЭС) в Украине и АЭС «Фукусима-1» в Японии. Потенциальную угрозу для всего Кавказа представляет, построенная на сейсмоопасной зоне Мецаморская АЭС, работающая на реакторе 1-го поколения. Ничто не гарантирует 100% безопасность и других установок, работающих на атомных реакторах, например подводных лодок и т.п.

Современные методы радиодиагностики, такие как КТ, рентген, а также лечение лучевой терапией также приводят к избыточному облучению организма. Повышенные дозы радиации организм получает и при полете на авиалайнерах.

В настоящее время для профилактики радиационного поражения используется ряд соединений, оказывающих противолучевой эффект, так называемые медицинские средства противорадиационной защиты. Их подразделяют на препараты, применяемые в ранние сроки поражения и радиопротекторы, применяемые для профилактики лучевого поражения и снижения тяжести его негативного действия [4].

Радиозащитные средства позволяют снизить процент летальности от острой лучевой болезни при воздействии мощных доз облучения, а также являются средствами профилактики отдаленных последствий облучения, таких как онкологические заболевания, развитие катаракты, снижение активности иммунной и антиоксидантной системы и др. [3, 4]. Ряд исследований выявили, что наиболее подвержена вредному воздействию облучения кроветворная система [8].

Эффективность радиозащитных препаратов оценивают в ФУД (фактор уменьшения дозы), представляющий отношение доз облучения, вызывающих одинаковый эффект при применении радиопротектора и без него. Но в эксперименте чаще используют более простой способ. Суть его заключается в определении «процента защиты» - разности между выраженностью эффекта на фоне применения изучаемого препарата и без него.

Следует отметить, что несмотря на положительно зарекомендовавшие себя препараты радиационной защиты различного химического строения, необходимость поиска в более эффективных и менее токсичных соединениях остается актуальным. Исходя из этого мы сочли целесообразным изучить противорадиационную активность НКС, синтезированного в НИЦ Азербайджанского Медицинского Университета. Соединение изначально предполагалось для применения в химиотерапии онкологических заболеваний. Изучение острой, субхронической и хронической токсичности выявили относительную низкую, по сравнению с цисплатиной токсичность данного соединения. Учитывая наличие в составе соединения антиоксиданта мексидола и 2-х валентного палладия, было сделано предположение о возможности наличия у данного соединения противолучевого эффекта.

Цель исследования – изучить противорадиационную активность нового комплексного соединения на основе палладия и мексидола.

## Методика

Изучали радиозащитные свойства НКС (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин аммоний тетрахлолопалладиевокислый). ЛД<sub>50</sub> для крыс-самцов – 430 mg/kg, для белых мышей самцов – 355 mg/kg. Согласно классификации токсичности по Hodge и Sterner (1943) относится к группе умеренно токсичных веществ, а по классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 квалифицируется как соединение 3-го класса опасности, которые разрешены к применению в медицине.

Эксперимент ставили на 260 белых беспородных лабораторных крысах. Критерии включения животных в эксперимент: половозрелый возраст, вес в пределах 200-220 г, шерстяной покров без повреждений, пол – самцы. Все животные, используемые в экспериментах, содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима. Все эксперименты на животных проводились согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», Страсбург, 1986 г. Проведение эксперимента разрешено решением Этического Комитета при Азербайджанском Медицинском Университете за №10 от 16.10.2019 г.

Животные были разделены на 5 групп: 1-я группа, состояла из 10 животных в интактном состоянии. Во второй контрольной группе (10 крыс) животные получали 1/30 ЛД<sub>50</sub> НКС. Животные в 3 группе подвергались разовому облучению в 2 Гр., в 4-й группе – 4 Гр., в 5-й группе – 6,2 Гр. Эти группы были разделены на 2 подгруппы по 40 животных в каждой. Животные в 1-й подгруппе каждой группы подвергались облучению находясь в интактном состоянии, а животные 2-й подгруппы облучались на фоне внутрибрюшинного введения 1/30 ЛД<sub>50</sub> НКС за полчаса до облучения.

Животные подвергались облучению в клетках по 5 животных в каждой на рентгеновском аппарате РУМ-17, 1974 г. производства. Поглощенные дозы облучения: 2,0; 4,0; 6,2 Гр. Через 8 ч., через 1, 5, 30 сутки животные декапитировали, кровь забирали для биохимических исследований.

Лабораторные исследования крови проводили на аппарате Auto Hematology Analyzen Ratyo RT - 7600, Китайского производства, 2019 г. В крови животных определяли 20 показателей, но в данных исследованиях оценивалось содержание в крови эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов как наиболее информативных показателей.

Статистический анализ количественных данных проведен с применением непараметрических методов – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. При изучении зависимостей между показателями применена формула Спирмена коэффициента ранговой корреляции:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где: d – разность рангов, n – количество рангов.

При применении вышеуказанных методов для статистической обработки были использованы программы MS EXCEL и S-PLUS.

## Результаты исследования и их обсуждение

Прежде чем определять влияние рентгеновского облучения на содержание форменных элементов крови выявляли как эти показатели будут изменяться на фоне применения НКС в дозе 1/30 ЛД<sub>50</sub>. Наблюдения за животными показало, что во второй контрольной группе все 10 крыс до конца эксперимента остались живы. Визуальные наблюдения также не выявили изменений веса, состояния шерстяного покрова, потребления пищи и воды, количества болюсов, поведенческих реакций. Биохимический анализ крови (табл. 1) также не выявил существенных отклонений от интактных показателей. Таким образом, в малых дозах исследуемое соединение не оказывает негативное действие на кроветворную систему.

Таблица 1. Изменение картины крови после внутрибрюшинного введения комплексного соединения на основе палладия и мексидола

Показатели	Интактные животные	На фоне введения комплексного соединения на основе палладия и мексидола			
		Через 8 часов	Через 1 сутки	Через 5 суток	Через 1 месяц
Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /L	15,95(12,0-22,6)	16,29(12,0-22,7)	16,71(12,0-20,9)	16,19(12,2-21,8)	16,11(10,7-22,1)
%		2,12	4,76	1,50	1,00
P		0,880	0,344	0,631	0,705
Лимфоциты 10 <sup>9</sup> /L	8,49(6,3-11,3)	8,47(6,4-11,2)	8,71(6,4-11,4)	8,47(5,9-12,0)	8,32(6,0-12,3)
%		0,21	2,62	0,21	1,98
P		0,880	0,820	0,850	0,820
Эритроциты 10 <sup>9</sup> /L	7,05(6,4-8,3)	6,97(6,0-8,5)	6,68(5,9-8,0)	6,51(5,7-7,8)	6,96(6,3-7,9)
%		1,13	5,25	7,66	1,28
P		1,000	0,209	0,069	0,879
Тромбоциты 10 <sup>9</sup> /L	833,8(710-988)	838,0(730-1000)	834,0(740-980)	840,0(740-980)	844,0(710-1010)
%		0,50	0,02	0,74	1,22
P		0,909	0,910	1,000	1,000

Следующим этапом наших исследований было выявления изменений изучаемых показателей у животных 3-5 групп на фоне рентгеновского облучения различной интенсивности. Во всех группах летальных исходов не наблюдалось. С увеличением интенсивности облучения отмечалась повышение потери веса, изменения поведенческих реакций. Так, в первой подгруппе 3-ей группы, снизились груминг и вертикальная стойка, повысилась агрессивность и двигательная активность, тогда как во второй подгруппе изменения в поведении животных не наблюдалось. В первой подгруппе 4-й группы крысы были малоподвижными, на внешние раздражители отвечали агрессивно, во второй подгруппе отмечалась двигательная активность и агрессивность. В 5-й группе в первой подгруппе, животные были сильно ослабленными, исхудавшими, шерстяной покров местами облезлый, на внешние раздражители не отвечали, наблюдалась одышка, тогда как животные во второй подгруппе, несмотря на потерю веса были достаточно подвижны, шерстяной покров нормальный, на внешние раздражители отвечали агрессивностью. Таким образом, визуальные наблюдения показали, что животные, которые получали НКС до облучения легче переносили пагубное действие облучения.

Роль радиационного излучения на систему крови изучена рядом авторов, которые утверждают, что при повышении уровня радиации, а также времени воздействия его на живой организм в первую очередь происходит изменения количественного состава крови [3, 5, 6]. В ходе собственных исследований было установлено, что на фоне облучения рентгеновскими лучами интенсивностью 2 Гр (табл. 2) спустя 8 ч. у животных третьей группы 1-й подгруппы по сравнению с интактными значениями (ИЗ) наблюдается незначительное понижение содержания лейкоцитов (3,76% (p=0,336)). Через сутки содержание лейкоцитов в крови стало повышаться, увеличиваясь по сравнению с ИЗ на 4,57% (p=0,216). На 5-е сутки содержание лейкоцитов в крови превышало ИЗ уже на 7%. Через месяц наблюдений этот показатель оказался сниженным по сравнению с ИЗ на 6,39% (p=0,053).

Таблица 2. Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами 2 Гр

Время	Наличие НКС	Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /L	Лимфоциты 10 <sup>9</sup> /L	Эритроциты 10 <sup>9</sup> /L	Тромбоциты 10 <sup>9</sup> /L
Через 8 часов	Без НКС	15,35(12,6-18,4)	5,28(3,2-6,6)	7,06(6,5-8,2)	847,0 (720-970)
	На фоне НКС	14,25(10,2-17,0)	9,34(7,2-11,0)	6,96(6,2-8,3)	829,0 (730-970)
Через 1 сутки	Без НКС	16,68(14,1-19,5)	4,37(2,9-6,0)	7,04(6,3-7,9)	834,0 (690-950)
	На фоне НКС	14,00(11,0-16,4)	9,24(7,4-10,8)	6,97(6,3-8,2)	815,0 (730-900)
Через 5 суток	Без НКС	17,06(14,0-20,0)	4,13(3,0-5,9)	7,07(6,3-8,0)	843,0 (730-920)
	На фоне НКС	13,90(11,0-17,0)	9,26(7,1-10,9)	6,95(6,4-8,0)	794,0 (730-890)
Через 1 месяц	Без НКС	14,93(12,7-17,0)	6,91(5,5-8,5)	7,11(6,4-8,3)	841,0 (790-900)

	На фоне НКС	14,89(13,0-16,9)	9,34(7,2-10,9)	7,07(6,4-7,5)	812,0 (720-950)
--	-------------	------------------	----------------	---------------	-----------------

В этой группе во 2-й подгруппе (табл. 2), где животные до облучения получали НКС, содержание лейкоцитов крови по сравнению с ИЗ незначительно снижалось: через 8 ч. на 10,7% ( $p=0,036$ ), через 1 сутки – на 12,2%, через 5 суток – на 12,9% ( $p=0,028$ ). К концу месяца этот показатель стал увеличиваться и был меньше ИЗ на 6,65% ( $p=0,086$ ). Разница значений в процентах между показателями 1-й и 2-й подгрупп и статистическая достоверность этого различия также показана в табл.2. из которой видно, что при облучение в 2 Гр на фоне применения НКС во все периоды эксперимента по сравнению с показателями животных, которые НКС не получали содержание лейкоцитов в крови значительно отличается как по динамике изменений, так и в количественном выражении. Но в целом эти изменения в обеих подгруппах не сильно расходятся с интактными значениями и угрозу для жизни животных не представляют. К концу 30-х суток эти изменения стремятся к интактным значениям.

Количество лимфоцитов в крови животных в первой подгруппе через 8 ч. после облучения снижалось на 37,8%, через сутки уже на 48,5%, а на 5 сутки на 51,4%. Результаты анализов крови в месячный срок показал, что количество лимфоцитов повысилось по сравнению с ИЗ на 18,6%, тогда как во 2-й подгруппе этот показатель повышался через 8 ч. на 10%, через 1 сутки – на 8,8%, через 5 суток – на 9,1%, через 30 суток – на 10%.

Результаты сравнения результатов 1-й и 2-й подгрупп (табл. 2) выявили, что разница в определенные временные периоды между ними значительна и статистически достоверна. Количество эритроцитов во все исследуемые временные периоды в крови животных как 1-й, так 2-й подгруппы оставалось в пределах нормы. Незначительные колебания в показателях статистической достоверностью не обладало. Действие рентгеновского излучения в 2 Гр на содержание тромбоцитов в крови животных обеих подгрупп также мало выражено.

В крови животных 4-й группы, подвергшихся облучению рентгеновскими лучами интенсивностью 4 Гр (табл. 3) спустя 8 ч. в 1-й подгруппе содержания лейкоцитов повышалось на 49,1%, через сутки на 123%. На 5-е сутки происходило резкое понижение содержания лейкоцитов до 15,88 (12,9-18,7)  $10^9/L$ , что практически равноценно интактным показателям, и продолжая понижаться в дальнейшем через 1 м. доходило до значений 6,13 (2,3-8,3)  $10^9/L$ , снижаясь по сравнению с ИЗ на 61,6%. Во 2-й подгруппе наблюдалась следующая картина: через 8 ч. этот показатель повышался на 6,7%, через 1 и 5 сутки доходил практически до ИЗ, а через месяц на 3,3% превышал их.

Анализ результатов обеих подгрупп показывает, что содержание лейкоцитов (табл. 3.) наиболее активно в патологическую сторону изменяется в первой подгруппе. Разница между показателями этих подгрупп через 8 ч. составляет 28,4% при  $p=0,0002$ , через сутки 55,4% при  $p=0,0002$ , через 5 суток 0,8% при  $p=0,7052$  и через 30 суток – 168% при  $p=0,00002$ . Полученные данные позволяют утверждать, что на фоне облучения мощностью 4 Гр предварительное применение НКС значительно снижает негативное влияние облучения на содержание лейкоцитов в крови.

Таблица 3. Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами 4 Гр

Время	Наличие НКС	Лейкоциты $10^9/L$	Лимфоциты $10^9/L$	Эритроциты $10^9/L$	Тромбоциты $10^9/L$
Через 8 часов	Без НКС	23,78 (19,4-27,1)	2,86 (1,8-4,3)	8,38 (7,2-9,0)	1061,0 (960-1200)
	На фоне НКС	17,02 (15,3-18,9)	7,38(6,1-8,7)	6,92(6,4-7,3)	823,0 (740-960)
Через 1 сутки	Без НКС	35,57 (29,7-40,5)	2,34 (1,9-2,9)	9,16 (7,5-10,5)	1007,0 (900-1200)
	На фоне НКС	15,88 (12,9-18,7)	6,78 (5,8-8,5)	6,95 (6,3-7,5)	870,0 (750-920)
Через 5 суток	Без НКС	15,82(13,7-17,7)	1,92 (1,7-2,1)	8,00 (6,5-8,9)	853,0(730-970)
	На фоне НКС	15,95 (13,1-17,9)	6,46(5,2-7,9)	6,45 (1,9-8,0)	778,0(700-870)
Через 1 месяц	Без НКС	6,13 (2,3-8,3)	5,55 (3,9-7,2)	6,86(4,5-8,3)	730,0 (650-810)
	На фоне НКС	16,48 (14,4-18,0)	8,11 (6,4-10,5)	6,97(6,4-7,5)	793,0 (710-930)

Количество лимфоцитов в первой подгруппе через 8 ч. снижалось на 66,3%, через сутки – на 72,4% и продолжая понижаться на 5-е сутки снижался на 77,3%. В месячный срок количество лимфоцитов повысилось до значений 5,55 (3,9-7,2)  $10^9/L$ , однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 34,6%. Во 2-й подгруппе этот показатель через 8 ч. снижался на 13%, через

сутки на 20,1%, на 5-е сутки на 23,9%. А через месяц количество лимфоцитов повысилось до значений  $8,11 (6,4-10,5)10^9/L$ , однако оставался пониженным по сравнению с ИЗ на 4,5%. Как видно из результатов, содержание лимфоцитов в крови животных, получавших НКС превышает этот показатель у животных не получавших НКС на 158% при  $p=0,0002$ ; через сутки эта разница составляла 189,7%, при  $p=0,0002$ , через 5 суток уже 236,5%, при  $p=0,0002$ , через 30 суток – 46,1%, при  $p=0,0005$  (табл.3). Таким образом, негативное действие радиационного излучения мощностью 4 Гр на содержание лимфоцитов значительно ослабляется на фоне предварительного применения НКС.

Количество эритроцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 18,9%, через сутки на 29,9%; на 5-е сутки содержание эритроцитов в крови несколько понизилось и доходило до  $8,00 (6,5-8,9)10^9/L$ , однако превосходя ИЗ на 13,5%. Результаты анализов крови в месячный срок показал, что количество эритроцитов повысилось до значений  $6,86 (4,5-8,3)10^9/L$ , снизившись по сравнению с ИЗ на 2,7%. Во 2-й подгруппе количество эритроцитов через 8 снижалось на 1,8%. Через сутки и в последующие периоды этот показатель мало изменялся и через сутки по сравнению с ИЗ был ниже на 1,4%; на 5-е сутки на 8,5%, через месяц – на 1,1%. Разница показателей обеих групп в процентном выражении и статистическая достоверность различий (табл.3), имело следующее значение: содержание эритроцитов в крови животных, получавших НКС через 8 ч. ниже, чем у животных не получавших НКС на 17,4% при  $p=0,0004$ ; через сутки эта разница составляла 24,1%, при  $p=0,0002$ , через 5 суток 19,4%, при  $p=0,0035$ , через месяц – 1,6%, при  $p=0,9395$ . Как видно из полученных результатов, при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 4 Гр наблюдается хоть и мало выраженное, но изменение в содержании эритроцитов, тогда как на фоне применения НКС содержание эритроцитов практически остается на уровне интактных значений.

Исследования Patchen M.L., MacVittie T.J. (1983) показали, что наиболее активно как по срокам реагирования, так и по количеству при радиационном поражении патологически изменяется количественный состав лейкоцитов, тогда как изменение содержания эритроцитов наступает в более поздние сроки и при большей интенсивности радиации. При чем при средней интенсивности радиационного облучения сначала отмечается повышение количества лейкоцитов и лимфоцитов, что указывает активацию воспалительного процесса и ответа организма на него, а далее истощение компенсаторных механизмов приводит к снижению их количества в крови [4]. Такую же картину мы наблюдали в своих исследованиях. И поэтому снижение интенсивности подобной динамики позволяет судить о радиопротекторной активности НКС.

Количество тромбоцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 20,0%, через сутки этот показатель несколько снижался и доходил до значений  $1007,0 (900-1200) 10^9/L$ , превышая интактные значения на 13,9%; на 5-е сутки содержание тромбоцитов в крови продолжало понижаться и доходило до  $853,0 (730-970)10^9/L$ , будучи меньше ИЗ на 3,5%. В месячный срок количество тромбоцитов понизилось до значений  $730,0 (650-810)10^9/L$ , снизившись по сравнению с ИЗ на 17,3%. Во 2-й подгруппе содержание тромбоцитов в крови через 8 ч. снижалось на 6,9%. Через сутки этот показатель начинал повышаться, почти доходя до ИЗ, оставаясь меньше него на 1,6%; на 5-е сутки содержание тромбоцитов в крови продолжало снижаться и было меньше ИЗ на 12%, а через месяц немного повышалось, но при этом оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 10,3%. Как видно из полученных данных при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 4 Гр наблюдается небольшое повышение содержания тромбоцитов, которое уже через с. приходит к нормальным значениям, а далее незначительно снижается. На фоне применения НКС содержание тромбоцитов практически остается на уровне интактных значений. Сравнивая результаты обеих подгрупп видим, что содержание тромбоцитов в крови животных, получавших НКС через 8 ч. ниже, чем у животных не получавших НКС на 22,4% при  $p=0,0002$ ; через сутки эта разница составляла 13,6%, при  $p=0,0004$ , через 5 суток 8,8%, при  $p=0,0579$ , через месяц – 8,6%, при  $p=0,0875$ , что свидетельствует о том, что негативное действие облучения полностью нивелируются на фоне применения НКС.

Таблица 4. Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами 6,2 Гр

Время	Наличие НКС	Лейкоциты $10^9/L$	Лимфоциты $10^9/L$	Эритроциты $10^9/L$	Тромбоциты $10^9/L$
Через 8 часов	Без НКС	33,75(29,7-36,7)	1,15(0,5-1,9)	8,61(7,1-10,1)	1160,0(1000-1300)
	На фоне НКС	20,37(18,7-25,0)	5,42(4,8-6,3)	7,07(6,4-8,5)	904,0(750-1000)
Через 1 сутки	Без НКС	82,23(70,7-90,9)	0,65(0,2-1,0)	3,23(2,3-4,5)	1182,0(1000-1300)
	На фоне НКС	20,22(16,5-23,4)	5,13(4,6-6,1)	6,96(6,5-7,7)	905,0(810-1000)

Через 5 суток	Без НКС	91,67(83,7-01,3)	0,66(0,3-0,9)	3,11(2,0-4,3)	944,0(890-1000)
	На НКС	11,99(10,1-14,5)	5,10(4,7-6,0)	6,94(6,3-7,9)	826,0(730-970)
Через 1 месяц	Без НКС	4,63(3,7-5,4)	2,86(1,7-3,9)	5,34(4,8-6,2)	286,0(120-410)
	На фоне НКС	15,27(12,7-18,1)	6,19(5,0-7,0)	7,00(6,6-7,3)	712,0(620-810)

Животные 5-й группы, подвергались облучению рентгеновскими лучами интенсивностью 6,2 Гр. (табл. 4) и спустя 8 часов в 1-й подгруппе наблюдалось повышение в крови содержания лейкоцитов на 111,6%, через сутки на 415,5%. на 5-е сутки на 474,7%. Определения через месяц выявило, что содержание лейкоцитов в крови резко снизилось до значений 4,63 (3,7-5,4)  $10^9/L$ , что на 71% ниже ИЗ. Во 2-й подгруппе содержания лейкоцитов через 8 ч. повышалось на 27,7%, через суток содержание лейкоцитов в крови продолжало оставаться практически на том же уровне в пределах 20,22 (16,5-23,4) $10^9/L$ . На 5-е сутки этот показатель снизился до 11,99 (10,1-14,5) $10^9/L$ , что на 24,8% ниже интактных значений. Через 30 суток содержание лейкоцитов доходило практически до интактных значений 15,27 (12,7-18,1)  $10^9/L$ , что на 4,3% ниже их.

Анализ результатов обеих подгрупп показывает, что содержание лейкоцитов резко изменившийся в патологическую сторону в первой подгруппе, во второй группе изменяется менее активно. Так, разница между показателями этих подгрупп через 8 ч. составляет 39,6% при  $p=0,0002$ , через сутки 75,4% при  $p=0,0002$ , через 5 суток 86,9% при  $p=0,0002$  и через 30 суток – 229,8% при  $p=0,00002$ . Полученные данные позволяют утверждать, что на фоне облучения мощностью 6,2 Гр предварительное применение НКС значительно снижает негативное влияние облучения на содержание лейкоцитов в крови.

Количество лимфоцитов в первой подгруппе через 8 ч. снижалось на 86,5%, через сутки этот показатель продолжал понижаться и был меньше на 92,3% и продолжал практически оставаться без изменений на 5-е сутки (0,66 (0,3-0,9) $10^9/L$ ). Результат анализов крови в месячный срок показал, что количество лимфоцитов повысилось до значений 2,86 (1,7-3,9) $10^9/L$ , однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 66,3%. Во 2-й подгруппе содержание лимфоцитов в крови через 8 ч. снижалось на 36,2%, через сутки на 39,6% и на 5-е сутки – на 39,9%. В месячный срок количество лимфоцитов повышалось до 8,11 (6,4-10,5) $10^9/L$ , однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 27,1%. Результаты разницы показателей показывает, что содержание лимфоцитов в крови животных, получавших НКС превышает этот показатель у животных не получавших НКС на 373,4% при  $p=0,0002$ ; через сутки эта разница составляла 689,2%, при  $p=0,0002$ , через 5 суток уже 672,7%, при  $p=0,0002$ , через 30 суток – 116,4%, при  $p=0,0005$ . Как видно из полученных результатов, негативное действие радиационного излучения мощностью 6,2 Гр на содержание лимфоцитов значительно ослабляется на фоне предварительного применения НКС.

Количество эритроцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 22,1%. Через сутки этот показатель снижаясь доходил до значений 3,23 (2,3-4,5) $10^9/L$ , уменьшаясь по сравнению с интактными значениями на 54,2%; на 5-е сутки был меньше ИЗ на 55,9%. В месячный срок количество эритроцитов повысилось до значений 5,34 (4,8-6,2) $10^9/L$ , оставаясь сниженным по сравнению с ИЗ на 24,3%. Во 2-й подгруппе содержание эритроцитов через 8 ч. повышался незначительно (на 0,28%). В последующие периоды этот показатель мало изменялся и через сутки был на 1,3%; на 5-е сутки – на 1,6%, через месяц – на 0,7% больше ИЗ. Разница показателей обеих групп имело следующее значение: через 8 ч. 17,9% при  $p=0,0016$ ; через сутки 115,5%, при  $p=0,0002$ , через 5 суток 123,2%, при  $p=0,0002$ , через месяц – 31,1%, при  $p=0,0002$ . Как видно из полученных результатов, при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 6,2 Гр наблюдается мало выраженное изменение в содержании эритроцитов, тогда как на фоне применения НКС содержание эритроцитов практически остается на уровне интактных значений.

Количество тромбоцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 31,25%. Через сутки этот показатель несколько снижался и доходил до значений 1182,0 (1000-1300)  $10^9/L$ , превышая ИЗ на 33,7%; на 5-е сутки продолжая понижаться доходил до 944,0 (890-1000) $10^9/L$ , что меньше ИЗ на 6,81%. Результат анализов крови в месячный срок показал, что количество тромбоцитов понизилось до 286,0 (120-410) $10^9/L$ , снизившись по сравнению с ИЗ на 67,6%. Во 2-й подгруппе содержание тромбоцитов через 8 ч. снижалось на 2,3%. Через этот показатель уже превышал ИЗ на 2,4%; на 5-е сутки снова снижаясь доходил до 826,0 (730-970) $10^9/L$ , снижаясь по сравнению с ИЗ на 6,5%, а через месяц немного повышаясь доходил до 712,0 (620-810) $10^9/L$ , однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 19,4%. Как видно из полученных результатов, при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 6,2 Гр в анализах крови

уже через 8 ч. наблюдается повышение содержания тромбоцитов, которое к 5 суткам начинает снижаться и к концу месяца снижается на 67,7%. Тогда как на фоне применения НКС содержание тромбоцитов во все периоды исследования незначительно отличается от интактных значений. Разница показателей обеих групп имело следующее значение: содержание тромбоцитов в крови животных, получавших НКС через 8 ч. ниже, чем у животных не получавших НКС на 22,1% при  $p=0,0003$ ; через сутки эта разница составляла 23,4%, при  $p=0,0003$ , через 5 суток 12,5%, при  $p=0,0016$ , через месяц – 149%, при  $p=0,0002$ , что доказывает протекторное действие НКС.

В литературе имеется достаточно данных об исследовании различных соединений на наличие противолучевых свойств, которые могут быть применены в медицинской практике для защиты людей от воздействия рентгеновского облучения [2,7]. По мнению многих авторов при этом наиболее уязвимой является система крови и оценка радиопротективных свойств соединений оценивается по результатам оценки изменений в ней [3, 5, 6]. Наши данные согласуются с литературными данными. А исследуемый НКС значительно снижает изменения в картине крови на фоне рентгеновского излучения. Singh V.K., Seed T.M., 2020 отмечали, что при радиационном лечении онкологических больных, и успешность применения этой методики зависит от поддержания референсных значений содержания в крови форменных элементов, что во многом предотвращает развитие интоксикации и серьезных осложнений [8]. Применение НКС на фоне радиации различной интенсивности в практически нетоксичных дозах равных  $1/30$  ЛД<sub>50</sub> позволяло значительно снизить изменение количественного состава лейкоцитов и лимфоцитов в крови, что делает актуальным дальнейшее исследование данного соединения с целью применения в практической медицине в качестве протекторного средства.

Таким образом, по результатам, проведенных исследований по выявлению радиозащитных свойств у нового комплексного соединения на основе палладия и мексидола можно заключить, что данное соединение в дозе равной  $1/30$  ЛД<sub>50</sub> препятствует патологическим изменениям количественного состава форменных элементов крови, оказывая тем самым радиопротекторное действие на фоне рентгеновского облучения различной интенсивности. Дальнейшее исследование соединения в данном аспекте представляется нам актуальным.

## Выводы

1. Рентгеновское излучение приводит к изменениям количественного состава форменных элементов крови, таких как лейкоциты, лимфоциты, эритроциты, тромбоциты. Патологические изменения увеличиваются с повышением интенсивности радиации.
2. На фоне применения НКС патологическое изменение количественного содержания в крови лейкоцитов и лимфоцитов значительно снижается, а количественный состав эритроцитов и тромбоцитов мало отличается от показателей интактных животных. Таким образом НКС оказывает выраженное протекторное на систему крови на фоне радиационного излучения.
3. Чем выше интенсивность радиационного излучения, тем больше разница между показателями 1-й и 2-й подгрупп, т.е. с увеличением интенсивности облучения защитное действие НКС становится более выраженной.

## Литература (references)

1. Bashir K.M., Choi J.S. Clinical and physiological perspectives of  $\beta$ -glucans: the past, present, and future // International Journal Molecular Sciences. – 2017. – V.18, N9. – P. 1906.
2. Cho K., Imaoka T., Klovov D. et al. Funding for radiation research: past, present and future // International Journal of Radiation Biology. – 2019. – V.95, N7. – P. 816-840.
3. Hofer M., Hoferova Z., Falk M. Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? //International Journal Molecular Sciences. – 2017. – V.18, N7. – P.1385.
4. Mishra K.N., Moftan B.A., Alsbeih G.A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – V.106. – P. 610-617.
5. Patchen M.L., MacVittie T.J. Dose-dependent responses of murine pluripotent stem cells and myeloid and erythroid progenitor cells following administration of the immunomodulating agent glucan// Immunopharmacology. – 1983. – V.5, N4. – P. 303-313.
6. Pospíšil M., Jarý J., Netřková J., Marek M. Glucan-induced enhancement of hemopoietic recovery in gamma-irradiated mice // Experientia. – 1982. – V.38, N10. – P. 1232-1234.



7. Singh V.K., Hanlon B.K., Santiago P.T., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: Part III. Countermeasures under early stages of development along with Standard of Care' Medicinal and procedures not requiring regulatory approval for use // International Journal of Radiation Biology. – 2017. – V.93, N9. – P. 885-906.
8. Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2020. – V.21,N3. – P. 317-337.
9. Vetvicka V., Vannucci L., Sima P., Richter J. Beta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials // Molecules. – 2019. – V.24, N7. – P. 1251.

### **Информация об авторах**

*Магеррамова Нигяр Фахраддин кызы* – диссертант Научно-исследовательского центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

*Джафарова Рена Энвер кызы* – доктор биологических наук, зав отделом токсикологии Научно-исследовательского центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии интересов.