

Трикуспидальна регургитация зустрічалась у плодів без ВПР при СБ в 1,7% випадків (16), при ИБ — в 1,4% (19) випадків; при ВПР відповідно в кожному 6-м (17,6% (3)) і 7-м (15,0% (6)) випадках.

Кисты судуистых сплетений виявлялись у плодів с ВПР в 5–6 раз частіше (при СБ (2 (11,8%), при ИБ (4 (10,0%)), чем у плодів без ВПР (соответственно 19 (2,0%) и 22 (1,6%)).

Частота ГЕФ у плодів с ВПР була в 6–7 раз вище (при СБ 3 (17,6%), при ИБ 6 (15,0%), чем без ВПР (соответственно 20 (2,1%) и 29 (2,2%)).

Омфалоцеле у плодів с ВПР при СБ виявлено в одному (5,9%) випадку, при ИБ — в 3 (7,5%); у плодів без ВПР відповідно в 8 (0,8%) і 9 (0,7%) випадках.

Пиелектазия у плодів с ВПР зустрічалась в 4,5 рази частіше (при СБ у одного (5,9%), при ИБ — у 2 (5,0%)), чем у плодів без ВПР (соответственно у 11 (1,2%) и 17 (1,2%)).

Таким образом, такі маркери, як ЕАП, мегацистис, ТрР, КСС, ГЭФ, омфалоцеле, пиелектазия, достовірно частіше зустрічаються у плодів с ВПР незалежно от способу настанування вагітності (рис. 3).

ВИВОДИ

Количественные и качественные УЗ-маркеры вродженої патології I триместра являються інформативними як для спонтанної, так і для індукційованої вагітності. Резистентність кровотока в венозном протоці плоду і в маточних артеріях при індукційованих вагітностях вище, що може бути пов'язано з гемостазіологічними і судуистими порушеннями у жінок с бесплодієм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналіз репродуктивного здоров'я населення України / О. О. Дудіна, Р. О. Мойсеєнко, Н. Г. Гойда [та ін.]: щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. — 2009. — С. 63–78.
2. Вивчення генетичних аспектів репродуктивних порушень у людини / Д. В. Заставна, О. І. Терпиляк, Н. А. Гулеюк [та ін.] // Вісник Українського товариства генетиків та селекціонерів. — 2008. — Т. 6. — № 2. — С. 201–208.
3. Гордієнко І. Ю. Практичні підходи до пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології / І. Ю. Гордієнко // Мистецтво лікування. — 2008. — № 37. — С. 27–31.
4. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States / J. Reefhuis, M. Honein, L. Schieve [et al.] // Human reproduction. — 2009. — Vol. 24. — № 2. — P. 360–366.
5. El-Chaar D. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction / D. El-Chaar, Q. Yang, J. Gao [et al.] // Fertility and sterility. — 2008. — Vol. 92. — № 5. — P.1557–1561.
6. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI / U. Wennerholm, C. Bergh, L. Hamberger [et al.] // Human Reproduction. — 2000. — Vol. 15. — № 4. — P. 944–948.
7. Infertility, infertility treatment and congenital malformations: danish national birth cohort / J. Zhu, O. Basso, C. Obel [et al.] // British Medical Journal. — 2006. — Vol. 33. — P. 679–681.
8. Hansen M. Assisted reproductive technologies and risk of birth defect: a systematic review / M. Hansen, C. Bower, E. Milne [et al.] // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20. — № 8. — P. 328–338.
9. Lombardi C. Fetal echocardiography at the time of the nuchal translucency scan / C. Lombardi, M. Bellotti, V. Fesslova // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — 2007. — Vol. 29. — P. 249–257.
10. Nicolaidis K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks // Prenatal Diagnosis. — 2011. — Vol. 31. — № 1. — P. 7–15.
11. Pharoah P. O. D. Causal hypothesis for some congenital anomalies // Human Genetic. — 2005. — Vol. 8. — P. 543–550.

Н. Є. Узленкова¹, О. А. Бражко², М. М. Корнет², В. М. Пасюга¹, Н. Г. Скоробогатова¹, І. О. Леонова¹,
О. В. Ненюкова¹, О. А. Масленнікова¹

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків,

²Запорізький національний університет Міністерства освіти і науки України

ВИВЧЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ПОТЕНЦІЙНИХ РАДІОПРОТЕКТОРІВ — S- (АЗАГЕТЕРИЛ) ЗАМІЩЕНИХ ЦИСТЕАМІНУ

Мета роботи. Вивчення в експерименті радіопротекторної активності синтезованих сполук з ряду S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну під час гострого радіаційного враження організму.

Матеріали та методи. Досліди проведені на статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 160–180 г, яких опромінювали на рентгенівському апараті РУМ-17 за стандартними умовами в поглинутих дозах 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр. Випробувані сполуки КМ₅₀ і КМ₅₁ з ряду S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну вводили в дозі 25 мг (за сухою речовиною) внутрішньочеревинно за 30 хв до опромінення.

Результати. Під час першого відбору встановлено високу радіопротекторну активність сполуки КМ₅₁ за мінімальної абсолютно летальної дози 8,5 Гр за показниками підвищення 30-добової виживаності тварин у 3,6 рази ($p_{\text{ТМФ}} = 0,028$) та збільшенні СТЖ для загиблих тварин у 1,3 рази ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,044$). Установлено радіопротекторна активність сполуки КМ₅₁ при дозі 6,2 Гр виявлялась у відсутності ранньої кишкової загибелі тварин (I пік), при дозі 8,5 Гр — в її зниженні до 7,4% проти 25,9% у контролі, зменшенні кістково-мозкової загибелі (II та III піки) до 22,2% і 33,3% проти 40,7% та відсутності пізньої радіаційної загибелі (VI пік). Під впливом сполуки КМ₅₁ у разі дози 8,5 Гр встановлено достовірне зниження частоти виникнення кишкового синдрому у тварин, які вижили в 1,6 рази ($p_{\chi^2} = 0,014$) та кістково-мозкового синдрому — в 1,8 рази ($p_{\chi^2} = 0,001$). За результатами пробіт-аналізу протипромінева активність сполуки КМ₅₁ за величиною ФЗД пропорційно зростала залежно від дози опромінення і досягла значень для $\Lambda_{16}-1,31$; $\Lambda_{50}-1,56$; $\Lambda_{84}-1,82$ та була максимальною, якщо Λ_{84} .

Висновки. Установлено високу радіопротекторну активність гідрохлорид-S- (6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-цистеаміну (сполука KM_{S1}) у разі гострого радіаційного враження організму.

Ключові слова: S- (азазетерил) заміщений цистеамін, гостре радіаційне враження, радіопротекторна активність.

Цель работы. Изучение в эксперименте радиопротекторной активности синтезированных соединений из ряда S- (азазетерил) замещенного цистеамина при остром радиационном поражении организма.

Материалы и методы. Опыты проводились на половозрелых белых нелинейных крысах-самцах с массой тела 160–180 г, которых облучали на рентгеновском аппарате РУМ-17 в стандартных условиях в поглощенных дозах 4,0; 5,5; 6,2 и 8,5 Гр. Исследуемые соединения KM_{S0} и KM_{S1} из ряда S- (азазетерил) замещенного цистеамина вводили в дозе 25 мг (по сухому веществу) внутривентриально за 30 мин до облучения.

Результаты. При первичном отборе установлена высокая радиопротекторная активность соединения KM_{S1} при облучении в минимальной абсолютно летальной дозе 8,5 Гр по показателям повышения 30-суточной выживаемости животных — в 3,6 раза ($p_{\text{т.м.ф.}} = 0,028$) и увеличения средней продолжительности жизни (СПЖ) животных в 1,3 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,044$). Выявленная радиопротекторная активность соединения KM_{S1} при дозе 6,2 Гр проявилась в отсутствии ранней кишечной гибели животных (I пик), при дозе 8,5 Гр — в ее снижении до 7,4 % против 25,9 % в контроле, уменьшении костно-мозговой гибели (II и III пики) до 22,2 % и 33,3 % против 40,7 % и отсутствия поздней радиационной гибели (VI пик). При введении соединения KM_{S1} при дозе 8,5 Гр установлено достоверное снижение частоты возникновения кишечного синдрома у выживших животных — в 1,6 раза ($p_{\chi^2} = 0,014$) и костно-мозгового синдрома — в 1,8 раза ($p_{\chi^2} = 0,001$). По результатам пробит-анализа радиопротекторная активность соединения KM_{S1} по величине ФИД пропорционально возрастала в зависимости от дозы облучения и достигла значений для $LD_{16}-1,31$; $LD_{50}-1,56$ и $LD_{84}-1,82$ и была максимальной для LD_{84} .

Выводы. В результате проведенных исследований установлена высокая радиопротекторная активность гидрохлорид-S- (6-этокси-2-метилхинолин-4-ил)-цистеамина (соединение KM_{S1}) при остром радиационном поражении организма.

Ключевые слова: S- (азазетерил) замещенный цистеамин, острое радиационное поражение, радиопротекторная активность.

The experimental study of the potential radioprotectors – S-(azaheteryl) substituted cysteamine

Objective: To study experimentally the radioprotective activity of the compounds synthesized from a number of S-(azaheteryl) substituted cysteamine in acute radiation injury of the body.

Materials and Methods. Experiments were carried out on the nonlinear mature white male rats weighing 160-180 g, which were irradiated with X-ray machine RUM-17 under standard conditions in absorbed dose of 4.0; 5.5; 6.2 and 8.5 Gy.

Test compounds KM_{S0} and KM_{S1} from several S-(azaheteryl) substituted cysteamine administered at a dose of 25 mg (dry substance) intraperitoneally 30 min before irradiation.

Results. The high radioprotective activity of the compound by irradiation KM_{S1} minimum absolutely lethal dose of 8.5 Gy in terms of increasing the 30-day survival rate - 3.6 times ($\text{rtmf} = 0.028$) and increase of averaged survival time (DSA) of animals 1.3 times ($\text{rManna Whitney} = 0.044$) are defined during the initial selection set. Identified radioprotective activity of the compound at a dose of KM_{S1} 6.2 Gy appeared in the absence of an early « intestinal » death of animals (I peak), at a dose of 8.5 Gy – in its reducing to 7.4% compared with 25.9% under control, reducing of « marrowy destruction » (peaks II and III) to 22.2% and 33.3% in comparison with 40.7%, and the absence of the late radiation death (VI peak).

The introduction of the compound KM_{S1} at a dose of 8.5 Gy reveals significant rate reduction for appearance of intestinal syndrome in survived animals – in 1.6 times ($\text{r}\chi^2 = 0.014$) and marrowy syndrome – in 1.8 times ($\text{r}\chi^2 = 0.001$). According to the results of the probit analysis radioprotective activity of the compound KM_{S1} by FID was proportionally increasing depending on dose and reached the $LD_{16}-1.31$; $LD_{50}-1.56$ and $LD_{84}-1.82$ values, and had a maximum value for the LD_{84} .

Conclusions. High radioprotective activity of hydrochloride-S-(6-ethoxy-2-methyl-quinolin-4-yl)-cysteamine (compound KM_{S1}) in acute radiation injury of the body has revealed.

Keywords: S-(azaheteryl) substituted cysteamine, acute radiation injury, radioprotective activity.

Останнім часом пошук потенційних радіопротекторів серед нових класів хімічних речовин залишається актуальним, оскільки нині у світі зберігається висока загроза ядерного тероризму та радіаційних аварій [1, 2].

Залежно від цільового призначення до радіозахисних засобів висувають різні вимоги щодо ефективності й тривалості дії за умов гострого або пролонгованого радіаційного впливу, однак перевагу мають сполуки

з широким терапевтичним індексом і низькою токсичністю [3–6].

Відповідно до практичних потреб серед перспективних засобів — потенційних радіопротекторів — особливу увагу привертає новий клас хімічних речовин, створених на основі S-гетерилмодифікованих тіолів, а саме S- (азазетерил) заміщеного цистеаміну та його солей, розробка яких проводиться в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин (ЛБФАР) Запорізького

національного університету (ЗНУ, зав. лабораторії, д-р біол. наук, проф. А. О. Бражко) [7–10]. Про перспективність даного класу хімічних сполук свідчать результати комп'ютерного прогнозу їх біологічної активності, зробленого на основі online версії програми PASS. Метою даної роботи було вивчення в експерименті радіопротекторної активності синтезованих сполук із ряду S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну за гострого радіаційного враження організму.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди було проведено на статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 160–180 г, яких утримували за стандартними умовами на звичайному раціоні віварію. Проведення експериментів з тваринами виконували під контролем Комітету з біоетики ДУ «ІМР ім. С. П. Григор'єва НАМН України» відповідно до внутрішнього протоколу, створеного на міжнародних принципах Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1998) та норм біомедичної етики згідно із Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006).

Експериментальну модель гострого радіаційного ураження здійснювали за умов короточасного загального опромінення тварин на рентгенівському апараті РУМ-17. Тварин опромінювали попарно у спеціальній плексигласовій клітці розміром 15 × 15 см та висотою 7,5 см за стандартними параметрами: напруга 200 кВ, сила струму 10 мА, фільтри 0,5 мм Cu, 1 мм Al, тубус F = 40 см, потужність дози в центрі клітки 0,52 Гр/хв, ефективна енергія E_{ef} 79,0 кеВ. Поглинута доза ікс-випромінювання на м'які тканини складала 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр. Потужність експозиційної дози в повітрі вимірювали за допомогою універсального дозиметра UNIDOS у комплекті з циліндричною іонізаційною камерою TW 30001–2127. Похибка вимірювання експозиційної дози не перевищувала $\pm 4\%$.

Випробувані сполуки з ряду S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну були маркіровані як KM_{51} і KM_{50} та за хімічною структурою відповідали гідрохлорид-S- (6-етокси-2-метилхінолін-4-іл) -цистеаміну і гідрохлорид-S- (6-метокси-2-метилхінолін-4-іл) -цистеаміну. У проведених дослідах випробувані сполуки вводили в дозі 25 мг (за сухою речовиною) внутрішньочеревинно за 30 хв до опромінювання.

Специфічну радіопротекторну активність досліджуваних сполук оцінювали за показниками 30-добової виживаності (відсоток смертності за 30 діб), середньої тривалості життя (СТЖ) тварин, динамікою загибелі за кривими виживаності та медіаною (Me – доба, протягом якої виживає 50 % тварин) і процентіями виживаності (показники у дозах 75 і 25 % виживаності).

На підставі розробленої в лабораторії методики (затверджено Вченою радою ДУ ІМР НАМН, протокол № 1 від 17.01.2012 р.) проводили експертну оцінку ступеня тяжкості гострого радіаційного

ураження за визначенням частоти виникнення синдромів гострої променевої хвороби (ГПХ) у тварин з контрольних і дослідних груп. Поряд із традиційними прийомами розраховували інтегральний показник (ІПЧ,%) накопиченої (кумулятивної) частоти появи синдромів ГПХ у відсотках від імовірної частоти окремо для тих тварин, що вижили, і тих, які загинули в контрольних і дослідних групах протягом 30 діб спостереження [11].

Проводили аналіз профілю загибелі опромінених тварин за розрахунком їх сумарної загибелі у певні періоди розгортання синдромів ГПХ (піки загибелі): I пік (1–5-та доба) — кишковий синдром; II пік (6–11-та доба) і III пік (12–15-та доба) — кістково-мозковий синдром; IV пік (16–18-та доба); V пік (19–22-та доба); VI пік (22–30-та доба) — пізня загибель від порушень кровотворення та розвитку імунологічних розладів. Для визначення чинника змінення дози (ФЗД) за показниками смертності тварин та розрахунку величин ΔD_{50} , ΔD_{16} і ΔD_{84} використовували метод пробіт-аналізу [12]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою точного методу Фішера ($p_{\text{ТМФ}}$), критерію Манна–Уїтні та критерію χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного первинного відбору випробуваних сполук з ряду S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну (сполуки KM_{50} і KM_{51}) у дослідах з гострим опромінюванням було встановлено, що найбільш висока специфічна активність за показником 30-добової виживаності та СТЖ опромінених тварин виявлялась до сполуки KM_{51} — гідрохлорид-S- (6-етокси-2-метилхінолін-4-іл) -цистеаміну.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, виживаність тварин за 30 діб спостережень у групах з контрольним опроміненням у дозах 6,2 і 8,5 Гр становила 37,1 і 11,2 %, що відповідало рівню сублетальної та мінімально абсолютно летальної доз X-випромінювання.

Таблиця 1

Показники виживаності та СТЖ щурів у дослідах із введенням S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну та опроміненням у дозах 6,2 і 8,5 Гр

Дослід	n	n ₁	Вживаність, %	$P_{\text{ТМФ}}$	СТЖ, $(\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$, діб	$P_{\text{Манна-Уїтні}}$
$O_{6,2}$	27	10	37,1 ± 9,3		11,5 ± 1,0	
$KM_{51} + O_{6,2}$	27	16	59,3 ± 9,4	0,173	11,9 ± 0,6	0,317
$KM_{50} + O_{6,2}$	19	10	52,7 ± 11,4	0,371	10,4 ± 0,9	0,549
$O_{8,5}$	27	3	11,2 ± 6,1		8,8 ± 1,1	
$KM_{51} + O_{8,5}$	27	11	40,8 ± 9,4	0,028	11,2 ± 0,8	0,044
$KM_{50} + O_{8,5}$	19	6	31,6 ± 10,7	0,067	9,8 ± 1,3	0,847

n — загальна кількість щурів;

n₁ — кількість щурів, які вижили.

Порівняльний аналіз сполук KM_{50} і KM_{51} у разі використання в режимі радіопротектора за 30 хв до гострого опромінювання у сублетальній та мінімально абсолютно летальній дозах показав, що введення обох сполук помітно поліпшувало показники виживаності тварин, але статистично вірогідні зміни

відзначалися в разі введення сполуки KM_{51} у разі дози 8,5 Гр. Установлена специфічна активність сполуки KM_{51} за мінімально абсолютно летальної дози опромінення відзначалася у зростанні показника 30-добової виживаності тварин у 3,6 разу ($p_{TMФ} = 0,028$) та збільшенні показника СТЖ для загиблих тварин у 1,3 разу ($p_{Манна-Уитни} = 0,044$).

Згідно з даними, наведеними у табл. 2, під впливом сполуки KM_{51} терміни ранньої та пізньої загибелі опромінених тварин подовжувалися. Так, під час контрольного опромінення в дозі 6,2 Гр 75 %-ва виживаність спостерігалася на 9,6 доби та зі збільшенням дози 8,5 Гр скорочувалася до 4 діб. Відповідно Ме складала 12,5 і 9,2 доби. У разі введення сполуки KM_{51} при дозі 6,2 Гр 75 %-ва виживаність відзначалася на 11,4 доби, а Ме перевищувала 30 діб, у разі дози 8,5 Гр — на 9,8 доби, при цьому Ме зростала до 15,5 доби. 25 %-ва виживаність перевищували 30 діб за обох доз опромінення.

Таблиця 2

Процентілі та медіана виживаності щурів у досліді із введенням S- (азагетерил) цистеаміну та опроміненням у дозах 6,2 і 8,5 Гр

Дослід	n	Виживаність, діб		
		75 %	50 %	25 %
$O_{6,2}$	27	9,6	12,5	> 30
$KM_{51} + O_{6,2}$	27	11,4	> 30	> 30
$O_{8,5}$	27	4,0	9,2	12,2
$KM_{51} + O_{8,5}$	27	9,8	15,5	> 30

Примітка. n — загальна кількість щурів.

Установлена радіозахисна ефективність сполуки KM_{51} реалізувалася у значній модифікації динаміки та профілю променевої загибелі тварин за аналізом кривих виживаності (рис. 1) та піків загибелі (рис. 2) за розрахунком сумарної смертності в певний часовий період розгортання характерних синдромів ГПХ.

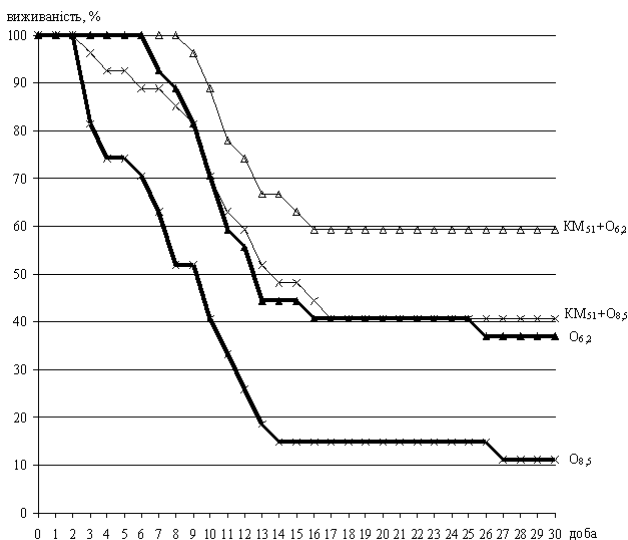


Рис. 1. Динаміка променевої загибелі щурів у досліді із введенням S- (азагетерил) заміненого цистеаміну та опроміненням у дозах 6,2 та 8,5 Гр

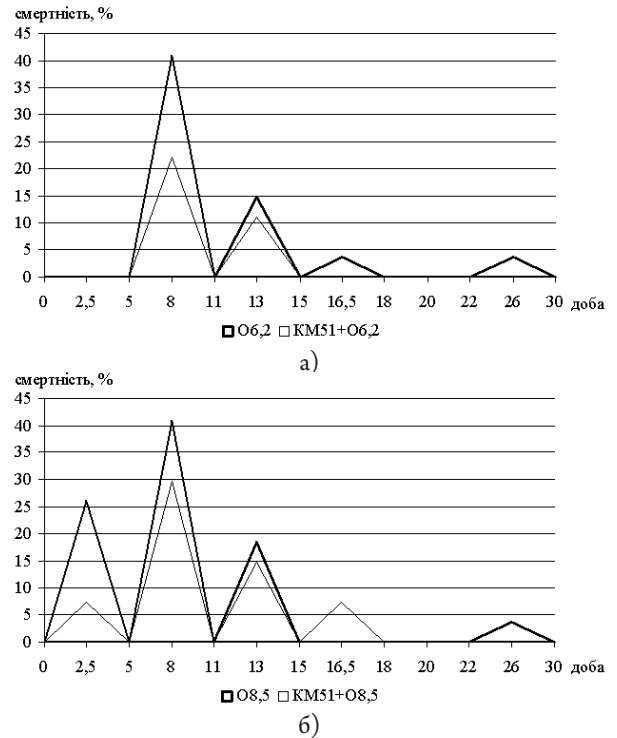
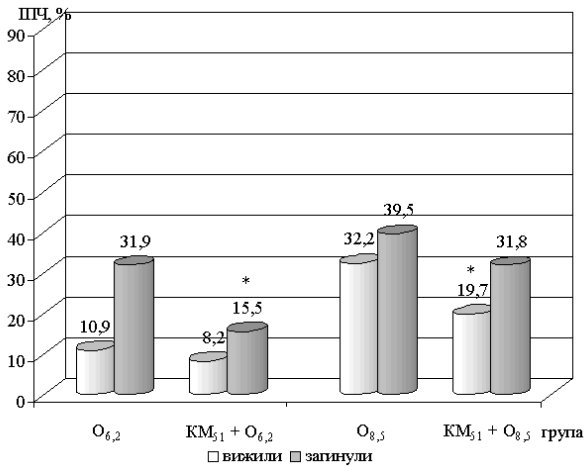


Рис. 2. Піки загибелі щурів у досліді із введенням S- (азагетерил) заміненого цистеаміну та опроміненням у дозах 6,2 Гр (а) та 8,5 Гр (б)

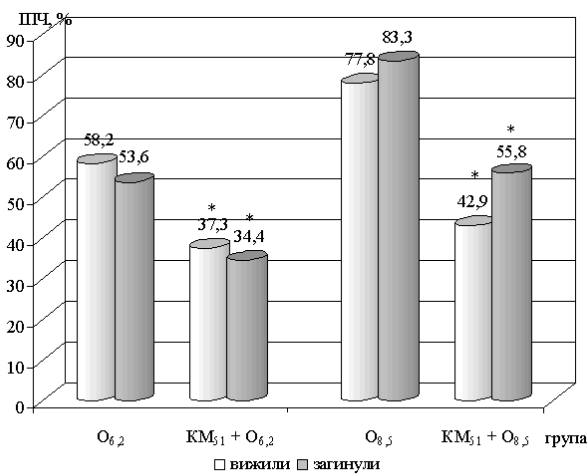
Як можна побачити з даних, наведених на рис. 2, у разі введення сполуки KM_{51} за дози 8,5 Гр відзначалося лише 7,4 % випадків ранньої загибелі тварин від розгортання кишкового синдрому в період I піку (1–5-та доба) порівняно з 25,9% у контролі. Відповідно в контрольних групах основна загибель припадала на період II піку (6–11-та доба) та III піку (12–15-та доба) так званої «кістково-мозкової загибелі», яка помітно зменшувалася під впливом сполуки KM_{51} — за дози 6,2 Гр до 22,2 % та дози 8,5 Гр — до 33,3 % проти 40,7 % у контролі (II пік). При цьому не спостерігалось пізньої загибелі тварин (відсутність VI піку).

Про стабільно високу радіозахисну активність сполуки KM_{51} свідчили дані щодо зниження величини ІПЧ (%) для кишкового та кістково-мозкового синдромів ГПХ у дослідних групах одночасно для тварин, які вижили, та тих, що загинули після опромінення у дозах 6,2 і 8,5 Гр. Відповідно до даних, наведених на рис. 3, після введення сполуки KM_{51} у сублетальній дозі 6,2 Гр спостерігалось достовірне зменшення частоти виникнення кістково-мозкового синдрому у тварин, які вижили, в 1,6 разу ($p_{\chi^2} = 0,001$) та в тих, що загинули — в 1,5 разу ($p_{\chi^2} = 0,002$). Проте максимальна ефективність сполуки KM_{51} відзначалася у разі мінімально абсолютно летальної дози 8,5 Гр у достовірному зниженні частоти виникнення кишкового синдрому в тварин, які вижили, у 1,6 разу ($p_{\chi^2} = 0,014$) та кістково-мозкового синдрому в 1,8 разу ($p_{\chi^2} = 0,001$).

З метою визначення характеру залежності встановленого протекторного ефекту сполуки KM_{51} від дози опромінення використовували метод пробіт-аналізу. Результати визначення пробітів за показниками смертності щурів при опроміненні у дозах 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр та введенні сполуки KM_{51} наведено в табл. 3.



а)



б)

Рис. 3. Показник ПЧ (%) для кишкового (а) та кістково-мозкового (б) синдромів у щурів у дослідях із уведенням S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну та опроміненням у дозах 6,2 та 8,5 Гр

Таблиця 3

Показники смертності щурів і значення пробітів у дослідях із уведенням S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну та опроміненням у дозах 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр

Дослід	n	n ₁	Смертність, %	lgD	Пробіт, у'	k _i	k _i lgD	k _y '	k _y 'lgD	k _i (lgD) ²
O _{4,0}	27	4	14,8	0,60	3,96	0,404	0,242	1,599	0,9594	0,1454
KM ₅₁ + O _{4,0}	27	3	11,1		3,77	0,370	0,222	1,394	0,8364	0,1332
O _{5,5}	27	7	25,9	0,74	4,35	0,531	0,392	2,309	1,7080	0,2904
KM ₅₁ + O _{5,5}	27	5	18,5		4,08	0,471	0,348	1,921	1,4215	0,2576
O _{6,2}	27	17	62,9	0,79	5,33	0,616	0,486	3,283	2,5930	0,3843
KM ₅₁ + O _{6,2}	27	11	40,7		4,77	0,627	0,495	2,990	2,3621	0,3912
O _{8,5}	27	24	88,9	0,92	6,22	0,370	0,340	2,301	2,5011	0,3130
KM ₅₁ + O _{8,5}	27	16	59,2		5,22	0,627	0,576	3,273	3,0112	0,5304

n — загальна кількість щурів;

n₁ — кількість щурів, які загинули.

Під час використання методу пробіт-аналізу розраховували ваговий коефіцієнт (k_i) та допоміжні проміжні результати, які наведені в табл. 3. Наведені значення проміжних результатів дозволили

розрахувати коефіцієнти a і b у функціях нахилу пробіт-прямих (табл. 4) [12].

Таблиця 4

Величини коефіцієнтів a і b у функціях нахилу пробіт-прямих у дослідях із введенням S- (азагетерил) заміщеного цистеаміну та опроміненням у дозах 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр

Дослід	Коефіцієнт пробіт-прямих	
	a	b
Опромінення	0,283	6,875
KM ₅₁ + опромінення	0,963	4,607

На рис. 4 наведено графік залежності променевої загибелі тварин у дослідях з опроміненням та введенням сполуки KM₅₁, виражений в одиницях пробітів. Як видно з графіка, встановлений протекторний ефект сполуки KM₅₁ за показниками смертності тварин лінійно залежав від логарифма дози опромінення, що описувалося рівнянням:

$$y' = a + b \lg D,$$

де y' — пробіти смертності; a і b — коефіцієнти нахилу пробіт-прямих; lgD — логарифм дози опромінення.

Для встановлення кількісних характеристик протипроменевої активності сполуки KM₅₁ визначали величини ΔD₅₀, ΔD₁₆, ΔD₈₄ та розраховували чинник змінення дози (ФЗД) за показником смертності тварин у разі введення сполуки KM₅₁. Значення ΔD₅₀, ΔD₁₆, ΔD₈₄ розраховували за формулами:

$$\Delta D_{50} = 10^{(5-a) \cdot b^{-1}};$$

$$\Delta D_{16} = 10^{(4-a) \cdot b^{-1}};$$

$$\Delta D_{84} = 10^{(6-a) \cdot b^{-1}},$$

де 5 — значення пробіту у разі смертності 50%; 4, 6 — значення пробітів у разі смертності 16 і 84%; a і b — коефіцієнти нахилу пробіт-прямих.

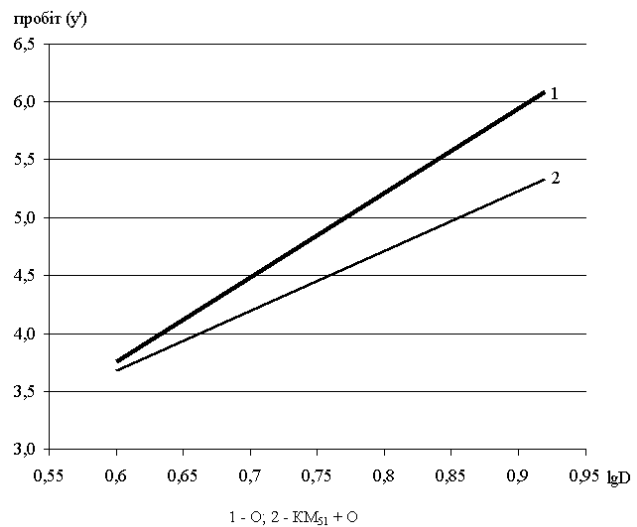


Рис. 4. Пробіти смертності щурів у дослідях із уведенням S-гетерилзаміщеного цистеаміну та ікс-опромінення у дозах 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр

Фактично встановлені величини наведені у табл. 5 та на рис. 5.

Таблиця 5

Значення LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} та величина ФЗД у досліджах із уведенням S- (азагетерил) замщеного цистеаміну та опроміненням у дозах 4,0; 5,5; 6,2 і 8,5 Гр

Доза, Гр	Дослід		
	опромінення	КМ ₅₁ + опромінення	ФЗД
LD ₁₆	3,46	4,56	1,31
LD ₅₀	4,85	7,52	1,56
LD ₈₄	6,77	12,30	1,82

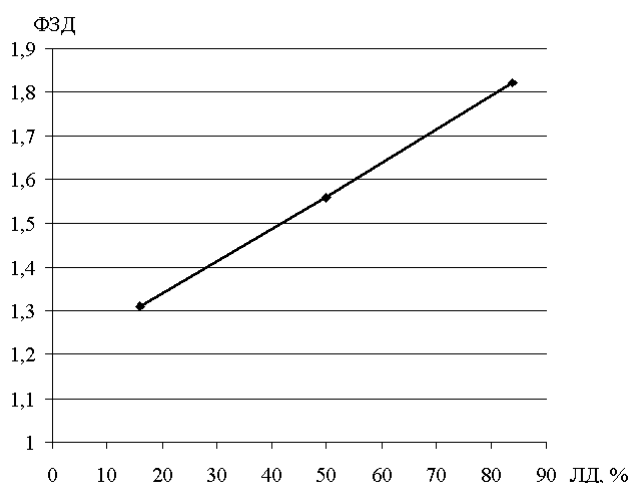


Рис. 5. Протипроменева ефективність сполуки КМ₅₁ за величиною ФЗД

Як можна побачити з наведених даних, протипроменева активність сполуки КМ₅₁ за величиною ФЗД пропорційно зростала залежно від дози опромінення та була максимальною, якщо LD_{84} .

Таким чином, за результатами виконаних досліджень було встановлено високу специфічну радіопротекторну активність сполуки КМ₅₁ з ряду S- (азагетерил) замщеного цистеаміну — гідрохлорид- S- (6-етокси-2-метилхінолін-4-іл) -цистеаміну у разі гострого радіаційного ураження організму.

ВИСНОВКИ

1. При первинному відборі випробуваних сполук S-гетерилзамщеного цистеаміну (сполуки КМ₅₀ і КМ₅₁) встановлено високу радіопротекторну активність сполуки КМ₅₁ у разі опромінення в мінімальній абсолютно летальній дозі 8,5 Гр за показниками підвищення 30-добової виживаності тварин — у 3,6 разу ($p_{ТМФ} = 0,028$) та збільшення СТЖ загиблих тварин — у 1,3 разу ($p_{Манна-Уитни} = 0,044$).

2. У разі введення сполуки КМ₅₁ при дозі 6,2 Гр була відсутня рання кишкова загибель тварин (I пік), яка при дозі 8,5 Гр знижувалась до 7,4% проти 25,9% у контролі, кістково-мозкова загибель (II і III піки) знижувалась відповідно до 22,2% і 33,3% проти 40,7%, при цьому не відзначалося пізньої радіаційної загибелі тварин (відсутність VI піку).

3. Під впливом сполуки КМ₅₁ у разі мінімальної абсолютно летальної дози 8,5 Гр встановлено достовірне зниження частоти виникнення кишкового синдрому у тварин, які вижили, у 1,6 разу ($p_{\chi^2} = 0,014$) та кістково-мозкового синдрому — в 1,8 разу ($p_{\chi^2} = 0,001$).

4. Встановлено за результатами пробіт-аналізу протипроменева активність сполуки КМ₅₁ за величиною ФЗД щодо показника смертності тварин пропорційно зростала залежно від дози опромінення та досягала значень для LD_{16} — 1,31; LD_{50} — 1,56; LD_{84} — 1,82 та була максимальною для LD_{84} .

ЛІТЕРАТУРА

1. Бражко О. А. Актуальні питання біології, екології та хімії. — 2009. — Т. 1. — № 1. — С. 4–15.
2. Бражко О. А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 02.00.10 / О. А. Бражко. — Запоріжжя, 2005. — 42 с.
3. Васин М. В. Противолучевые лекарственные средства / М. В. Васин. — М., 2010. — 180 с.
4. Корнет М. М. Біологічна активність похідних S- (хінолін-4-іл) -L-цистеїну та їх структурних аналогів: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 02.00.10 / М. М. Корнет. — К., 2012. — 22 с.
5. Лабенська І. Б. Біологічна активність N-ацильних похідних S- (2-метилхінолін-4-іл) -L-цистеїну: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 02.00.10 / І. Б. Лабенська. — Запоріжжя, 2010. — 22 с.
6. Мамотюк Є. М., Ненюкова О. В. / Журнал НАМН України. — 2010. — Т. 16. — № 3. — С. 515–528.
7. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений: учебн. пособие / А. Н. Гребенюк, В. И. Легеза, В. Б. Назаров, А. А. Тимошевский. — СПб: Фолиант, 2011. — 92 с.
8. Brizel D. M. / Clinical Oncology. — 2007. — Vol. 25. — № 26. — P. 4084–4089.
9. Finey D. J. Probit analysis. — Cambridge: University Press, 1971. — 179 p.
10. Kourourakis M. I. // British Journal of Radiology. — 2012. — Vol. 85. — № 1012. — P. 313–330.
11. Moulder J. E. / International Journal of Radiation Oncology. Biology. — 2004. — Vol. 80. — № ?– P. 3–10.
12. Waselenko J. K., MacVittie T. J., Blakely W. F. [et al.] // Annals of Internal Medicine. — 2004. — Vol. 140. — P. 1037–1051.