

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА СИСТЕМУ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Б.Б.Мороз, Ю.Б.Дешевой, А.В.Лырщикова, В.Г.Лебедев

Государственный научный центр Институт биофизики, Москва

Мексидол полностью купировал нарушение развития адаптационных реакций в системе крови крыс в ответ на эмоциональный стресс и нормализовал ее компенсаторные возможности в условиях сочетанного воздействия эмоционального стресса и облучения в низкой дозе. Мексидол снимал ингибирующее действие эмоционального стресса на кроветворную систему животных, облученных в летальной дозе и защищенных индразином.

Ключевые слова: *ионизирующее излучение, эмоциональный стресс, кроветворная система, адаптационные реакции, мексидол*

Эмоциональный стресс (ЭС) является одним из наиболее важных нерадиационных факторов, который может сопровождать действие ионизирующей радиации (ИР) на организм и оказывать неблагоприятное влияние. Это связано с тем, что ощущение угрозы потери здоровья в результате психологической переработки информации о реальной или гипотетической возможности облучения, особенно в экстремальных условиях радиационных аварий, может вызвать у группы лиц выраженный острый и хронический ЭС с негативными последствиями, а также посттравматические стрессовые расстройства — затяжную, отставленную во времени реакцию организма. Клиницистами описаны эмоциональное напряжение и постстрессорные нарушения у больных при лучевых поражениях и посттравматические стрессорные расстройства у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [27-29,32]. У большей части ликвидаторов (облученных в малых дозах) разные изменения состояния здоровья во многом зависели от развития у них ЭС, а не от радиационных эффектов [15,16,18-20,30,34].

Экспериментальные данные показали, что при ЭС, воздействующем на организм в ранние сроки после γ -облучения в широком диапазоне доз (низкие, сублетальные, летальные), снижаются адаптационные и компенсаторные

возможности кроветворной системы. Особенно выражены эти нарушения при длительном интенсивном стрессе [6-8,21,23].

Применение транквилизатора феназепама с целью купирования ЭС после облучения снижало эти негативные последствия [7,21]. Таким образом, показана принципиальная возможность и целесообразность фармакологической коррекции ЭС при радиационных поражениях. Однако феназепам и другие известные бензодиазепины, устраняя чувство тревоги и страха, могут давать побочные эффекты (седативный, миорелаксанта́ный, амнестический и др.). Они особо нежелательны в экстремальной обстановке, где необходимо сохранять нормальную физическую и умственную работоспособность, прежде всего связанную с взаимодействием человека со сложной техникой.

В качестве препарата для коррекции эмоционально-стрессорных повреждений на фоне действия ИР предложен мексидол. Он обладает выраженной анксиолитической активностью, сопоставимой с действием диазепама, и не подавляет “активную” психическую адаптацию [2-4]. Мексидол оказывает многостороннее действие: ингибирует свободнорадикальное окисление липидов мембран, активизирует СОД, увеличивает активность мембранно-связанных функциональных белков, повышает функцию ГАМК-

ергической системы, ограничивает стрессорное и, возможно, радиационное повреждение клеточных мембран. Мексидол, являясь малотоксичным препаратом с большой терапевтической широтой, не обладает негативными побочными эффектами традиционных транквилизаторов (миорелаксантный, седативный и амнезирующий), что создает условия для его применения в разных ситуациях. Он оказывает противовоспалительное действие, усиливает микроциркуляцию и стимулирует репаративно-регенераторные процессы. Мексидол повышает иммунитет и устойчивость организма к действию ряда экстремальных повреждающих факторов, таких как лишение сна, конфликтные ситуации, электрошок, физические нагрузки, гипоксия, стресс и разные интоксикации [2-4,13,14,17,26,31]. Мексидол разрешен для применения в клинике, в частности, для лечения неврологических, психических, сердечно-сосудистых заболеваний [2-4,13,14,17,26,31]. Способность мексидола ингибировать свободнорадикальные процессы окисления липидов может сыграть определенную роль в модификации первичных радиационно-химических поражений. Имеются единичные сведения об эффективности мексидола у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, обладающих повышенной чувствительностью к обычным транквилизаторам [12]. Эффективность мексидола при лучевой патологии практически не изучена. Однако вещества, близкие к мексидолу по структуре (алкилзамещенные производные 3-оксипиридина), при введении их после облучения способны активизировать пострadiационную регенерацию кроветворения и увеличивать выживаемость животных [1].

Цель работы — исследовать возможность применения мексидола для купирования выраженного ЭС, действующего на организм после облучения в разных дозах, а также при использовании в этих условиях табельного радиопротектора индралина.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность мексидола при сочетанном действии ЭС и ИР, а также при применении индралина, оценивали по состоянию кроветворной системы [5].

Крыс-самцов Вистар массой 175-195 г облучали (однократно и равномерно) на установке ИГУР γ -квантами ^{137}Cs в дозе 0.9 Гр при мощности дозы 1.22 Гр/мин. ИР в этой дозе не вызывает у крыс развития клинических признаков лучевой болезни. Через 2 сут после облучения

животных подвергали ЭС. Необлученных крыс стрессировали одновременно с облученными. В качестве модели интенсивного ЭС использовали агрессивное-конфликтное поведение животных [33]. Длительность ЭС — по 3 ч в день в течение 4 сут.

Для профилактики стрессорных нарушений животным, облученным и затем подвергнутым длительному интенсивному ЭС, один раз в день вводили мексидол в дозе 150 мг/кг внутривентриально за 25-35 мин до процедуры стрессирования. Дозу мексидола подбирали так, чтобы препарат оказывал выраженное анксиолитическое действие и его специфическая активность в организме сохранялась на протяжении не менее 3 ч с момента введения. Применяемая доза мексидола относится к диапазону терапевтических [2].

Исследование адаптационных реакций системы крови на ЭС проводили через 6 и 8 сут после начала стрессирования — в период развития стадии резистентности общего адаптационного синдрома (ОАС). Компенсаторные возможности системы крови оценивали по состоянию регенераторных процессов после дополнительного однократного воздействия γ -излучения в дозе 5 Гр (СД 25/30), которое проводили на установке ИГУР через 8 сут от начала стрессирования, т.е. в период развития стадии резистентности ОАС. Состояние гемопоэза изучали через 8 сут после облучения в дозе 5 Гр — в период активного пострadiационного восстановления.

Эффективность мексидола в условиях воздействия на организм ИР в ЛД, ЭС и введения радиопротектора изучали в опытах на крысах-самках Вистар массой 180-200 г. Животных однократно облучали в дозе 6 Гр (СД 40/30) на установке ИГУР. Табельный радиопротектор — индралин — вводили животным однократно внутривентриально в дозе 100 мг/кг за 10-15 мин до облучения. Доза индралина и срок его введения были подобраны так, чтобы проявлялся максимум его радиозащитного эффекта [10]. Через 2 ч после воздействия ИР животные в течение 5 сут по 3 ч подвергались ЭС, вызванному агрессивное-конфликтным поведением [33]. Мексидол в дозе 150 мг/кг вводили внутривентриально один раз в день за 30 мин до стрессирования. Нестрессированным облученным животным мексидол вводили в той же дозе и в те же временные параметры. Кроветворную систему исследовали через 7 и 9 сут после облучения в дозе 6 Гр — в период активной пострadiационной регенерации гемопоэза.

Животных умерщвляли под эфирным наркозом и на мазках-отпечатках костного мозга

бедренной кости подсчитывали процентное содержание отдельных популяций миелокариоцитов и затем рассчитывали абсолютное число клеток разных генераций [5]. Морфологические исследования периферической крови проводили общепринятыми методами.

Полученный цифровой материал оценивали по *t* критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В стадии резистентности ОАС при ЭС наблюдается закономерное развитие адаптивной реакции в виде преходящей активизации костномозгового кроветворения [5]. У необлученных стрессированных животных выявлено существенное увеличение общего количества клеток в костном мозге за счет активизации эритропоэза, нейтрофилопоэза и лимфопоэза (табл. 1) и повышение компенсаторных возможностей гемопоэза (табл. 2). У предварительно облученных в низкой дозе (0.9 Гр) крыс в период развития стадии резистентности ОАС активизации кроветворения в костном мозге не только не наблюдалось, но даже выявлялась его ингибция (табл. 1), что приводило к снижению компенсаторных возможностей системы крови (табл. 2). Введение мексидола (табл. 1) позволило полностью купировать нарушение развития адаптационных реакций в системе крови на стресс в условиях предварительного облучения в низкой дозе. Так на 6-8-е сутки от начала стрессирования у животных этой группы в костном мозге количество эритроидных клеток было больше

на 60-70%, нейтрофильных — на 16-20%, лимфоидных — на 102-121% по сравнению с животными, облученными в дозе 0.9 Гр и получившими ЭС.

У крыс, которым вводили мексидол во время ЭС на фоне предварительного облучения в дозе 0.9 Гр, компенсаторные возможности костного мозга нормализовывались (табл. 2). Через 8 сут после дополнительного облучения в дозе 5 Гр общее число костномозговых клеток у них было достоверно ($p < 0.05$) выше, чем у крыс, не получавших мексидол. Морфологические исследования костного мозга показали, что это превышение достигалось за счет активизации восстановления всех ростков костномозгового кроветворения.

ЭС, воздействующий на крыс после летального облучения в дозе 6 Гр, существенно тормозил регенераторные процессы в системе крови (табл. 3), число эритроидных, нейтрофильных и лимфоидных клеток в костном мозге снижалось.

Введение индралина оказывало защитное действие на кроветворную систему облученных животных — значительно активизировалось пострадиационное восстановление всех ростков костномозгового кроветворения. Защитный эффект индралина на систему крови существенно снижался в условиях ЭС после облучения. Мексидол уменьшал ингибирующее действие ЭС стресса на восстановление костномозгового кроветворения у облученных в дозе 6 Гр животных.

Длительное (с 1-х по 5-е сутки после облучения) введение мексидола облученным нестрессированным крысам оказывало кратковременное

Таблица 1. Влияние мексидола на развитие адаптационных реакций кроветворной системы в ответ на стресс при сочетанном воздействии γ -облучения в дозе 0.9 Гр и длительного ЭС ($M \pm m$; $n=7$)

Группа	Условия опыта	Длительность стресса, сут	Общее число клеток в костном мозге бедренной кости, $\times 10^6$		
			эритроидных	нейтрофильных	лимфоидных
1	Интактные крысы	—	36.0 \pm 3.0	69.0 \pm 4.2	38.1 \pm 3.7
2	ЭС	6	44.8 \pm 2.2 ¹	79.6 \pm 3.0	51.0 \pm 3.9 ¹
		8	49.4 \pm 4.2 ¹	86.9 \pm 6.3 ¹	42.3 \pm 7.7
3	Облучение, 0.9 Гр	—	29.2 \pm 3.3	53.1 \pm 5.6 ¹	19.4 \pm 2.4 ¹
		6	49.6 \pm 4.0 ¹	75.8 \pm 4.2	42.1 \pm 4.2
		8	51.2 \pm 7.5	74.9 \pm 3.3	51.2 \pm 7.5
4	Облучение, 0.9 Гр+ЭС	6	31.6 \pm 3.4 ^{2,3}	66.9 \pm 5.3	20.3 \pm 4.3 ^{1,2,3}
		8	28.0 \pm 2.2 ^{2,3}	68.3 \pm 5.8 ³	17.5 \pm 3.4 ^{1,2,3}
5	Облучение, 0.9 Гр+ЭС+мексидол	6	50.6 \pm 2.4 ⁴	77.7 \pm 3.3	41.1 \pm 4.6 ⁴
		8	47.7 \pm 4.3 ^{1,4}	81.9 \pm 1.8 ^{1,4}	38.6 \pm 4.9 ⁴

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: индексы — достоверность ($p \leq 0.05$) различий с данными группы с соответствующим номером. Тире — нет данных.

Таблица 2. Компенсаторные возможности системы крови после облучения в дозе 5 Гр в условиях предварительного воздействия на животных ИР в дозе 0.9 Гр, ЭС и введения мексидола ($M \pm m$; $n=7$)

Группа	Условия опыта	Общее число клеток в костном мозге бедренной кости, $\times 10^6$		
		эритроидных	нейтрофильных	лимфоидных
1	Облучение, 5 Гр через 2 сут	3.9 \pm 0.7	9.0 \pm 1.5	3.0 \pm 0.5
	через 8 сут	31.8 \pm 2.9	55.7 \pm 5.8	9.6 \pm 0.7
2	ЭС+облучение, 5 Гр	42.0 \pm 3.0 ¹	73.8 \pm 3.9 ¹	10.4 \pm 2.1
3	Облучение, 0.9 Гр+облучение, 5 Гр	43.0 \pm 3.9 ¹	73.3 \pm 6.6	9.2 \pm 0.9
4	Облучение, 0.9 Гр+ЭС+облучение, 5 Гр	33.2 \pm 3.4	50.6 \pm 4.3 ^{2,3}	5.0 \pm 0.9 ^{1,2,3}
5	Облучение, 0.9 Гр+ЭС+мексидол+облучение, 5 Гр	50.2 \pm 3.5 ^{1,4}	66.9 \pm 5.3 ⁴	6.6 \pm 0.9 ¹

стимулирующее действие на пострадиационную регенерацию гемопоэза, что четко проявилось через 7 сут после облучения активизацией восстановления эритропоэза в костном мозге, сопровождающемся увеличением числа ретикулоцитов в крови, а также тенденцией к активизации нейтрофилопоэза и лимфопоэза. Возможно, мексидол способен прямо оказывать благоприятное действие на облученные клетки.

Таким образом, при интенсивном ЭС, воздействующем на организм в ранние сроки после γ -облучения в низкой дозе, снижаются адаптационные и компенсаторные возможности кровяной системы. ЭС после действия ИР у животных, облученных в ЛД, тормозит процес-

сы пострадиационного восстановления гемопоэза и снижает радиозащитную эффективность индралина. Применение мексидола позволило полностью купировать нарушение развития адаптационных реакций в системе крови в ответ на стресс и нормализовать ее компенсаторные возможности у животных в условиях сочетанного воздействия интенсивного ЭС и облучения в низкой дозе. У крыс, облученных в ЛД, введение мексидола стрессированным животным усиливало восстановительные процессы в системе крови. Применение мексидола в этих условиях снижало негативное действие ЭС у защищенных индралином животных. Следовательно, фармакологическая коррекция мексидолом проявле-

Таблица 3. Влияние мексидола на восстановление кровяной системы у крыс после облучения в дозе 6 Гр, стресса и введения радиопротектора и мексидола ($M \pm m$; $n=7$)

Группа	Условия опыта	Срок после облучения, сут	Общее число клеток в костном мозге бедренной кости, $\times 10^6$		
			эритроидных	нейтрофильных	лимфоидных
1	Интактные крысы	—	46.4 \pm 4.3	84.9 \pm 8.7	38.0 \pm 3.9
2	Облучение, 6 Гр	2	1.80 \pm 0.31	12.2 \pm 1.6	0.8 \pm 0.2
		7	29.0 \pm 3.1	43.6 \pm 6.0	1.40 \pm 0.13
		9	41.6 \pm 6.0	54.9 \pm 5.1	4.10 \pm 0.41
3	Облучение, 6 Гр+мексидол	7	41.5 \pm 3.3 ²	51.4 \pm 3.7	1.7 \pm 0.2
		9	45.4 \pm 4.6	60.2 \pm 7.1	4.80 \pm 0.76
4	Облучение, 6 Гр+ЭС	7	26.4 \pm 2.6	29.2 \pm 3.1	1.00 \pm 0.13 ²
		9	23.7 \pm 1.4 ²	32.5 \pm 3.5 ²	2.10 \pm 0.39 ²
5	Облучение, 6 Гр+ЭС+мексидол	7	41.3 \pm 4.2 ^{2,3}	47.1 \pm 4.3 ³	1.40 \pm 0.13 ³
		9	43.6 \pm 3.8 ³	55.6 \pm 4.5 ³	5.8 \pm 1.1 ³
6	Индралин+облучение, 6 Гр	7	45.2 \pm 5.7 ²	89.8 \pm 4.9 ²	2.4 \pm 0.6
		9	55.3 \pm 4.3	92.7 \pm 7.2 ²	8.9 \pm 2.4
7	Индралин+облучение, 6 Гр+ЭС	7	34.5 \pm 2.7	53.6 \pm 4.2 ⁴	1.7 \pm 0.3
		9	38.7 \pm 5.5 ⁴	63.7 \pm 4.4 ⁴	7.8 \pm 2.0
8	Индралин+облучение, 6 Гр+ЭС+мексидол	7	56.8 \pm 3.8 ^{2,5}	84.1 \pm 6.5 ^{2,5}	2.4 \pm 0.3 ²
		9	62.0 \pm 7.6 ⁵	87.8 \pm 6.4 ^{2,5}	11.8 \pm 2.1 ²

ний ЭС, развивающегося после облучения в разных дозах, может явиться не только симптоматической, но и патогенетически обоснованной формой лечения.

Мексидол, купируя ЭС после облучения, предотвращал нарушение адаптационных реакций на стресс в системе крови, нормализовал ее компенсаторные возможности, снижал негативное влияние ЭС на гемопоэз у животных, защищенных радиопротектором индралином.

Мексидол — мягкий анксиолитик, не изменяющий адаптивную реакцию организма, может быть применен для создания благоприятного метаболического фона при проведении комплексной терапии лучевых поражений, в том числе комбинированных, сопровождающихся кровопотерей, шоком и т.д. Это связано с его анксиолитическим и противовоспалительным действием, способностью корригировать микроциркуляторные и реологические нарушения [2]. Его влияние может быть эффективно и для лечения таких последствий радиационных поражений, как невротические и неврозоподобные состояния, вегетососудистая дистония и др. Мексидол не изменяет адаптивную реакцию организма и сочетается со многими лекарственными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. // Биотиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М., 1975. С. 45.
2. Воронина Т.А. // Психофармакол. биол. наркол. 2001. Т. 1, № 1. С. 2-12.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Экспер. и клин. фармакол. 2002. Т. 65, № 5. С. 4-17.
4. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. // Рос. психiatr. журн. 2000. № 1. С. 32-34.
5. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М., 1983.
6. Дешевой Ю.Б., Мороз Б.Б., Лебедев В.Г. и др. // Пат. физиол. и экспер. тер. 2001. № 4. С. 18-20.
7. Дешевой Ю.Б., Мороз Б.Б., Лебедев В.Г., Лырицкова А.В. // Радиацион. биол. радиоэкол. 2004. Т. 44, № 1. С. 56-64.
8. Дешевой Ю.Б., Мороз Б.Б., Середенин С.Б. и др. // Там же. 2003. Т. 43, № 1. С. 56-59.
9. Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. // Экспер. и клин. фармакол. 2000. Т. 63, № 2. С. 57-59.
10. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др. Индралин — радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М., 1994.
11. Кожечкин С.Н., Свидерская Н.Е., Королькова Т.А. и др. // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64, № 4. С. 3-6.
12. Кошелев В.В., Краснов В.Н., Телешова Е.С. и др. // Новые направления в создании лекарственных средств. М., 1997. С. 67.
13. Крайцова О.Ю., Воронина Т.А., Сариев А.К. // Экспер. и клин. фармакол. 2004. Т. 67, № 6. С. 8-11.
14. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Лаберко Л.А. и др. Методические рекомендации по применению препарата “Мексидол” в комплексном лечении больных с острым панкреатитом. М., 2002.
15. Лезега В.И., Антушевич А.Е., Абдуль Ю.А. и др. // Воен.-мед. журн. 1996. № 6. С. 62-64.
16. Либерман А.Н. Радиация и стресс. Социально-психологические последствия чернобыльской аварии. СПб., 2002.
17. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Горяйнова И.И., Миронов И.И. Первичная и вторичная профилактика ишемических инсультов. М., 2002.
18. Митряева Н.А. // Мед. радиол. и радиацион. безопасн. 1996. Т. 41, № 3. С. 19-23.
19. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. // Радиацион. биол. Радиоэкол. 1999. Т. 39, № 1. С. 97-105.
20. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. // Там же. 2002. № 1. С. 5-11.
21. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г. и др. // Там же. 1997. Т. 37, № 4. С. 581-589.
22. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Лырицкова А.В. и др. // Там же. 1999. Т. 39, № 4. С. 434-437.
23. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Середенин С.Б. и др. // Там же. 2001. № 1. С. 5-9.
24. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64, № 2. С. 15-19.
25. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. // Вестн. РАМН. 1998. № 11. С. 3-9.
26. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танащян М.М. и др. Клиническая эффективность мексидола и влияние его на реологические свойства крови и гемоферфузию головного мозга при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. М., 2002.
27. Тарабрина Н.В., Лазебная Е.О., Петрухин Е.В. и др. // Чернобыльский след. Медико-психологические последствия радиационного воздействия. М., 1992. Ч. 1. С. 192-237.
28. Торубаров Ф.С., Чинкина О.В. // Мед. радиол. 1991. Т. 36, № 7. С. 10-13.
29. Торубаров Ф.С., Чинкина О.В. // Клин. мед. 1991. Т. 69, № 11. С. 24-28.
30. Ушаков И.Б., Арлащенко Н.И., Должанов А.Я., Попов В.И. Чернобыль: радиационная психофизиология и экология человека. М., 1997.
31. Федин А.И., Румянцева С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта “Мексидол” у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения. Метод. реком. М., 2001.
32. Чинкина О.В., Торубаров Ф.С. // Физиол. чел. 1991. Т. 17, № 4. С. 159-166.
33. Юматов Е.А., Певцова Е.И., Мезенцева Л.Н. // Журн. высш. нерв. деят. 1988. Т. 38, № 2. С. 350-354.
34. Girard P., Heriard Dubreuil G. // J. Radiol. Prot. 1996. Vol. 16, N 3. P. 167-180.