

## МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:591.23:599.323.4:539.163:57.084.1:539.1.047

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЖИВОТНЫХ РАДИОАКТИВНЫМИ ЧАСТИЦАМИ

© 2021 г. В. А. Бударков<sup>1,\*</sup>, А. С. Зенкин<sup>2</sup>, Н. В. Грехова<sup>1</sup>, Г. В. Козьмин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии, Вольгинский, Россия

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

<sup>3</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

\*E-mail: budarkovva@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.03.2021 г.

После доработки 05.06.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) служит основным критическим органом внутреннего облучения организма радиоактивными частицами (РЧ). Выполнено экспериментальное изучение средств терапии острых локальных повреждений в форме язвенного гастроэнтерита, вызванных внутренним облучением животных искусственными высокоактивными РЧ. Этиологический фактор представлял собой  $\beta$ -излучение <sup>165</sup>Dу (42%), <sup>142</sup>Pг (45%), <sup>90</sup>Y (13%) или продуктов ядерного деления (ПЯД) <sup>235</sup>U тепловыми нейтронами, моделирующих радиоактивный распад ПЯД возрастом 10 ч. Изучение специфической активности различных химических или биологических веществ проведено на крысах породы Вистар, беспородных морских свинках и овцах породы Прекос. Радиоактивные частицы взвешивали путем барботаж в 2.5%-ном геле картофельного крахмала, вводили грызунам внутрижелудочно через металлический зонд с помощью шприца. В экспериментах с овцами РЧ задавали животным с кормом. В качестве средств лечения радиационных поражений ЖКТ испытана эффективность препаратов с различными механизмами действия: повышающих естественную резистентность, оказывающих местное ранозаживляющее действие, солевое слабительное, холиномиметики. При оценке средств лечения радиационного гастроэнтероколита использованы клинические, морфологические показатели и выживаемость. Установлена выраженная лечебная эффективность глауберовой соли, винилина, карбахолина, пилокарпина в сочетании с диметилсульфоксидом, продигозана в комплексе с карабохином и бицеллином-5. Она проявлялась достоверным снижением интенсивности поражения слизистой ЖКТ, ускорением заживления радиационных язв и повышением выживаемости животных. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности дальнейших работ в области лечения местных радиационных поражений ЖКТ, вызванных РЧ, с помощью новых рецептур, а также при комплексном применении фармакологических средств.

**Ключевые слова:** радиоактивные частицы, облучение, желудочно-кишечный тракт, крысы, морские свинки, овцы, радиационный язвенный гастроэнтерит, лечение

DOI: 10.31857/S0869803121050039

Первое клиническое сообщение о повреждении кишечника после радиотерапии злокачественного новообразования было сделано в 1917 г. К. Franz и J. Orth. Затем стало очевидным, что лучевые поражения кишечника имеют различные уровни изменений – от катаральных до некротических [1, 2]. Их частота и тяжесть в первую очередь зависели от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения [3, 4]. По мере расширения сферы использования лучевой терапии число ее осложнений увеличивалось [5–8]. Это заставило включить патологию в МКБ: К.52.0 Радиационный (лучевой) колит и гастроэнтерит и приступить к разработке способов и средств базисного лечения этой формы патологии [9].

В их основе находились данные о биологическом действии внешнего ионизирующего излучения, которое применялось в медицинской практике. Между тем радиационная опасность, грозящая человеку, животным и окружающей среде, непрерывно возрастает [10–12]. Причинами этого являются увеличение масштабов производства и использования источников ионизирующих излучений, рост объемов отработавшего ядерного топлива, подготовка и проведение работ по демонтажу ядерных боеприпасов [13–16].

Наряду с острой лучевой болезнью возможно радиационное поражение пищеварительного тракта человека и животных радиоактивными части-

цами различного генезиса, которые могут образовываться в результате ядерных взрывов, тяжелых радиационных аварий реакторного и нереакторного происхождения, а также в процессе добычи и переработки уранового сырья. Установлено, что характерной особенностью аварии на Чернобыльской атомной электростанции и АЭС Фукусима-1 (Япония) является наличие в радиоактивных выпадениях нерастворимых высокоактивных радиоактивных частиц (РЧ) облученного ядерного топлива [17–20]. Их поведение существенно отличается от закономерностей миграции радионуклидов в растворимых выпадениях конденсационного типа. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) служит основным критическим органом внутреннего облучения организма радиоактивными частицами [21, 22].

Однако сведениям о радиационных поражениях ЖКТ “горячими” РЧ, средствах и способах терапии этой формы лучевой патологии до сих пор уделяется недостаточно внимания.

Целью настоящей работы было экспериментальное изучение применения некоторых средств терапии повреждений, вызванных поступлением в ЖКТ животных “горячих” радиоактивных частиц.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Экспериментальные исследования выполнены на базе радиологического комплекса ФГБНУ ФИЦВиМ, обладающего технологическими системами для работы с радиоактивными веществами, предусматривающими их расфасовку с использованием манипуляторов, дистанционную доставку в кормушки животных, дезактивацию жидких радиоактивных стоков и на конечном этапе — бездымную утилизацию органических радиоактивных материалов.

### *Радиоактивные частицы и технология экспериментов*

В экспериментах на лабораторных животных применяли силикатные оплавленные “трехкомпонентные” РЧ с размерами 80–160 мкм, в состав которых после нейтронной активации стабильных изотопов входили  $^{165}\text{Dy}$  (42%),  $^{142}\text{Pr}$  (45%) и  $^{90}\text{Y}$  (13%), моделирующие радиоактивный распад продуктов ядерного деления (ПЯД) возрастом 10 ч [23]. Выбор такой, в основном  $\beta$ -излучающей, модели был связан с лидирующей ролью  $\beta$ -излучения в поражениях пищеварительного тракта животных как основного фактора, решающего исход радиационного поражения животных в случае загрязнения окружающей природной среды молодыми продуктами ядерного деления [24, 25].

Для получения радиоактивных частиц “урановой” модели [26] силикатные ОРЧ с размерами 80–160 мкм, на поверхность которых наносились соли  $^{235}\text{U}$  (уранил  $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_{26}\text{H}_2\text{O}$ ), активировались в потоке тепловых нейтронов. При этом осколки продуктов деления распределялись в поверхностном слое стеклосфер. Модель наиболее полно имитировала радиационные характеристики частиц локальных выпадений ядерного взрыва на силикатных почвах [27].

После 10-часового “охлаждения” общая активность ПЯД  $^{235}\text{U}$ , внедренных в структуру и адсорбированных на поверхности стеклянных микросфер, в зависимости от концентрации раствора соли  $^{235}\text{U}$  составляла от 5.5 до 13.0 ГБк/г (150–350 мКи/г).

Кварцевые ампулы вскрывали в камере 2УКЗ с помощью манипуляторов, высыпали в гелеобразный раствор и специальной пневматической системой дистанционно доставляли в кормушки индивидуальных обменных клеток для содержания животных. Потребление животными ОРЧ контролировали измерением радиоактивности кормушки до и после скармливания.

Растворимость “трехкомпонентных” ОРЧ в кислой и щелочной среде не превышала 1–2%, а “урановых” ОРЧ — не более 5%.

Внешнее облучение овец проводили на  $\gamma$ -установке “ГУС-4000” [28]. Радиометрию проб по  $\beta$ -излучению выполняли счетчиком “Т-25-БФЛ” на радиометрической установке “Волна” (Россия), а радиометрию по  $\gamma$ - и тормозному излучению осуществляли с использованием сцинтилляционного счетчика УСС-1 (Россия), а также колодезной ионизационной камеры “ВАК-254” эталонного  $\gamma$ -дозиметра “VAJ-18” (Германия). Результаты радиометрического анализа позволили определить динамику изменения во времени содержания РЧ в отделах пищеварительного тракта овец, крыс и морских свинок после однократного поступления радиоактивных частиц [29, 30].

### *Экспериментальные животные и методика введения РЧ*

Изучение эффективности применения препаратов для лечения радиационных поражений ЖКТ животных “горячими” РЧ проводили на лабораторных грызунах обоего пола — крысах породы Вистар массой 200–300 г, беспородных морских свинок массой 400–600 г, а также на 14 овцах породы Прекос с массой тела 41–44 кг, благополучных по инфекционным и инвазионным заболеваниям. Состав рациона кормления лабораторных грызунов включал стандартные смеси, содержащие люцерновую, соевую, ячменную муку, растительные масла, растительность (клевер, кинза), измельченные фрукты и овощи, минеральные и витаминные добавки. Рацион

кормления овец состоял из сена (травы), комбикорма и воды. Животных по полу, возрасту и клиническим показателям (общее состояние, масса тела) распределяли на подопытные и контрольные равноценные группы.

В опытах с лабораторными животными радиоактивные частицы взвешивали путем барботирования в 2.5%-ном геле картофельного крахмала. Объем геля для приготовления взвеси ОРЧ определяли исходя из общей активности частиц и их количества, вводимого каждому животному. РЧ вводили внутривентриально через металлический зонд с помощью шприца. Общий объем геля на 1 животное не превышал 2.5–3.0 мл. Поступление частиц в организм контролировали дозиметрическим прибором типа ДРГЗ-ОЗ (Россия). Измерение мощности дозы  $\gamma$ -излучения проводили в области желудка [31]. В опытах на овцах специальные алюминиевые блочки с оплавленными радиоактивными частицами массой до 4 г в каждой кварцевой ампуле после транспортировки с ядерного реактора вскрывали в камере ЗУКЗ с помощью манипуляторов, высыпали в кормушку, содержащую 100 г комбикорма, и сверху присыпали небольшим количеством корма. После транспортировки кормушки ее устанавливали в индивидуальной обменной клетке каждого животного, в которой оно находилось в период всего времени наблюдения. Потребление овцами РЧ контролировали измерением радиоактивности кормушки до и после скармливания.

В опытах было использовано 14 овец породы Прекос, средней массой тела  $28.2 \pm 1.1$  кг. С учетом массы тела и клинико-гематологических показателей животные были разделены на две группы. В первую группу вошло восемь, а во вторую — шесть овец. Животных обеих групп подвергали сочетанному радиационному воздействию — внешнему  $\gamma$ -облучению (средняя поглощенная доза — 2.8 Гр) и пероральному введению РЧ урановой модели в количестве 185 МБк/кг массы тела.

#### *Характеристика лекарственных средств*

Учитывали, что для первичного отбора средств лечения кишечного синдрома целесообразно исследование проводить на мышах, морских свинках и крысах [32].

Оптимальную дозу препарата устанавливали по литературным данным, либо с учетом результатов собственных исследований [33]. При отборе средств лечения кишечного синдрома использовали показатели, характеризующие как общее состояние организма, так и состояние пораженного кишечника.

Таковыми показателями были методические тесты, направленные как на изучение патогенеза кишечного синдрома, так и на раскрытие меха-

низма действия изучаемых лечебных средств. Наиболее эффективные средства лечения, выявленные в опытах на мелких лабораторных животных, подвергались дальнейшему изучению на одном из видов крупных животных (овцах).

Эффективность исследуемых средств оценивали по выживаемости, средней продолжительности жизни, клиническим и лабораторным тестам и результатам патологоанатомического исследования.

Выбор препаратов для оценки их терапевтической эффективности проводили с учетом механизмов фармакологического действия и результатов терапии местных лучевых повреждений в медицинской практике. При этом исходили из специфики биологического действия РЧ, особенностью которого являлось преимущественное поражение пищеварительного канала.

С этой целью изучали лечебное влияние препаратов, обладающих противолучевым действием, ускоряющих выведение РЧ из желудка и кишечника, обладающих местным антимикробным, противовоспалительным, стимулирующим регенеративно-репарационные процессы действием. Важным представлялось также оценить возможность применения средств для повышения общей естественной антиинфекционной и противолучевой резистентности организма.

#### *Средства, ускоряющие выведение содержимого желудочно-кишечного тракта*

*Сульфат натрия* (глауберова соль)  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ , десятиводный кристаллогидрат (декагидрат) сульфата натрия [33]. Соль используется в качестве слабительного для очистки кишечника и лимфы.

#### *Холиномиметики*

*Карбохолин* (Carbacholinum) [34]. Возбуждает холинорецепторы, имитируя эффект ацетилхолина. Повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки, желудка и кишечника.

*Пилокарпин* (Pilocarpinum) [34]. М-холиномиметик, оказывает миотическое и противоугловое действие. Повышает секрецию пищеварительных, бронхиальных и потовых желез, тонус гладких мышц бронхов, кишечника.

#### *Радиозащитные средства*

*Продигиозан* [35]. Высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bacillus prodigiosum*. Относится к группе бактериальных полисахаридов. Иммуностимулирующее средство, активирует образование интерферонов.

*Вещества, оказывающие местное  
ранозаживляющее действие*

**Винилин** (поливинилбутиловый эфир), бальзам Шостаковского [36]. Антисептическое средство. Обладает анестезирующим свойством, вызывает быструю эпителизацию с последующим образованием мягкого, эластичного, не стягивающего рубца при глубоких поражениях (III степень).

**Диметилсульфоксид** (dimexidum), ДМСО [37]. Оказывает противовоспалительное, антисептическое, анальгезирующее и фибринолитическое действие. Обладает противовоспалительной активностью.

**Аллилоксиэтанол** (Allyloxyethanol). АОЭ ненасыщенный эфир этиленгликоля [38]. Синтезированный в ФГБНУ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России – препарат аллилоксиэтанол (АОЭ) обладает выраженной эффективностью для лечения радиационных поражений кожи, вызванных  $\beta$ -излучением, ускоряет репаративные процессы эпителия.

**Нитрат висмута основной** (Bismuthi subnitras) [37]. Имеет вяжущее, адсорбирующее, противовоспалительное, противомикробное, обволакивающий эффекты.

**Бициллин-5** – бактерицидный антибиотик, принадлежит к группе пенициллинов [37].

*Методика оценки влияния средств и способов  
терапии на состояние ЖКТ и животных*

Предварительно была проведена серия экспериментов по определению тяжести радиационного поражения грызунов в зависимости от поступившей активности и поглощенных доз внутреннего облучения. Крысам и морским свинкам, разделенным на две аналогичные группы по 30 животных в каждой, однократно через пищевую зонд вводили трехкомпонентные РЧ с активностью, нормированной на единицу массы животного, составляющей от 100 до 1665 МБк/кг. Удельная массовая активность частиц на время их введения животным (через 12 ч после нейтронной активации частиц на ядерном реакторе) составляла 4.1 ГБк/г. В основных экспериментах в разные сроки от начала радиационного воздействия животным второй группы вводили через зонд лекарственные препараты.

При определении степени тяжести лучевой болезни учитывали следующие показатели: общее состояние и поведение животных (подвижность, угнетение или возбуждение, реакция на внешние раздражители); состояние шерстного покрова; состояние видимых слизистых оболочек, характер выделений; состояние органов пищеварения – пищевая возбудимость, частота испражнений;

консистенция и цвет фекалий, примеси в фекалиях (слизь, кровь); состояние слизистой оболочки ануса; выживаемость, при сроке наблюдения не менее 30 сут у лабораторных и 60 сут у овец; данные патологоанатомического вскрытия погибших и туш убитых животных с оценкой степени радиационного поражения ЖКТ. Процесс радиационного образования язв оценивали в начальный период (2–5-е сутки), период выраженных изменений (10–15-е сутки) и заживления (20–30-е сутки). С этой целью предусматривали убой животных (по 3–5 животных на каждый период).

Поглощенные отделами ЖКТ дозы оценивали в соответствии с методиками, описанными [39, 40]. Детали каждого эксперимента приведены в разделе “Результаты”.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistic for Windows, версия 5.0. Для оценки достоверности использовали критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным предварительных исследований радиационные поражения у лабораторных животных начали проявляться при введении внутрь трехкомпонентных РЧ с активностью от 740 МБк/кг и более у крыс и от 518 МБк/кг и выше у морских свинок. Наблюдаемые эффекты были, в основном, сходными и характеризовались гастроэнтероколитом с язвенными поражениями железистой части желудка, дистрофическими изменениями печени, почек, селезенки, снижением массы тела. Нижняя граница проявления патологий соответствует средним расчетным поглощенным дозам, сформированным в желудке – 12 Гр, в тонком кишечнике – 9 Гр и толстом кишечнике – 23 Гр у крыс, и дозам, сформированным в желудке – 16 Гр и кишечнике – 3.7 Гр у морских свинок. Основными факторами формирования язвенного поражения пищеварительного тракта радиоактивными частицам выявлены неравномерное распределение частиц в содержимом отделов ЖКТ, концентрирование РЧ на отдельных участках слизистой оболочки с последующим формированием локальных уровней облучения, превышающих средние значения более чем в 3 раза.

*Влияние веществ, оказывающих местное  
ранозаживляющее действие*

**Винилин.** Исследовали его лечебное действие при разведении подсолнечным маслом (в соотношении 1 : 2) на крысах и морских свинках, которым внутрь вводили РЧ с активностью 1100 и 1480 МБк/кг. Лечебный препарат вводили по 1.5 мл на животное в течение четырех дней с интервалом через 12, 36, 60 и 84 ч от начала радиаци-

**Таблица 1.** Лечебная эффективность винилина при повреждении ЖКТ морских свинок РЧ активностями 1100–1665 МБк/кг**Table 1.** Therapeutic efficacy of vinilin in case of damage to the gastrointestinal tract of guinea pigs by RP with activity of 1100–1665 MBq/kg

Вид животных	Доза ОРЧ, МБк/кг	Группа	Исследовано животных		Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
			всего/ выжило	число развитых язв у погибших животных	
Крысы	1110	Контроль	5/5	0	30
		Опыт	5/5	0	30
	1665	Контроль	5/2	3	4.7 ± 0.84
		Опыт	5/4	1	6
	Биологический контроль	5/5	0	30	
Морские свинки	1110	Контроль	5/5	0	30
		Опыт	5/5	0	30
	1480	Контроль	10/6	4	20.7 ± 0.48
		Опыт	10/9	1	24
	1665	Контроль	5/1	4	5.5 ± 1.12
		Опыт	5/3	1	8.6
	Биологический контроль	5/5	0	30	

онного воздействия. Интактные крысы и морские свинки (биологический контроль) перенесли влияние винилина в указанных дозах без существенного изменения здоровья в течение 30 сут наблюдений.

Опытами установлено, что винилин обладал выраженным заживляющим язвы действием при легкой и тяжелой степени радиационного поражения морских свинок и крыс (табл. 1). Применение винилина после введения морским свинкам РЧ с активностью 1480 МБк/кг обуславливало заметное увеличение выживаемости морских свинок до 90%, при 60% выживаемости их в контроле, происходило купирование язвенного процесса в желудке подопытных животных во все периоды заболевания.

Это проявлялось снижением степени тяжести радиационного язвенного процесса, смещением на более поздние сроки его максимальных проявлений, снижением числа локальных поражений желудка у подопытных животных по сравнению с контролем, что обуславливало увеличение выживаемости морских свинок. Повторные исследования на морских свинках, которым вводили внутрь ОРЧ с активностью 1665 МБк/кг, подтвердили данный факт.

*Препарат АОЭ*, синтезированный в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, обладает выраженной эффективностью для лечения радиационных поражений кожи, вызванных  $\beta$ -излучением. Однако сведений о действии АОЭ на организм интактных животных и в условиях радиационного поражения поступивших внутрь

РЧ не было. Поэтому вначале было предпринято изучение влияния АОЭ на организм белых крыс при однократном и многократном введении через рот. АОЭ вводили однократно (40%-ный водный раствор) и в течение 10 дней (5- и 10%-ные водные растворы).

Проведенные эксперименты на интактных животных показали, что 5%-ный водный раствор АОЭ вполне может быть использован для перорального применения.

Эффективность АОЭ при пероральном его введении для лечения радиационных поражений крыс РЧ испытывали на белых крысах, подвергнутых внутреннему воздействию трехкомпонентных ОРЧ с активностью 1480 МБк/кг массы тела (табл. 2). Водный 5%-ный раствор в количестве 1–3 мл на животное вводили животным в течение 4 и 7 дней, спиртовой 2%-ный раствор (на 30–40%-ном этаноле) – по 1 и 3 мл в течение 3–7 дней после “затравки”.

Применение АОЭ с лечебной целью в большинстве опытов не выявило выраженного терапевтического эффекта, спиртовые растворы АОЭ в ряде случаев даже усугубляли течение радиационного поражения у крыс (увеличение числа случаев с наличием язвенно-некротического поражения ЖКТ).

В отдельных экспериментах отмечено смягчение тяжести радиационного поражения у крыс при введении водных растворов АОЭ (по увеличению выживаемости на 25% и отсутствию язв в желудке у 25% животных). Положительные ре-

**Таблица 2.** Лечебная эффективность АОЭ при повреждении ЖКТ крыс РЧ активностью 1480 МБк/кг  
**Table 2.** Therapeutic efficacy of AOE in case of damage to the gastrointestinal tract of rats by RP with activity of 1480 MBq/kg

Группа	Показатели		
	всего/выжило	Число развитых язв у погибших животных	продолжительность жизни погибших животных, сут
1. Контроль	20/1	19	15.2 ± 1.15
2. Опыт	20/6	14	17.4 ± 1.14
3. Биологический контроль	10/10		30

**Таблица 3.** Лечебная эффективность висмута нитрата при повреждении ЖКТ крыс и морских свинок РЧ активностями 1100 и 1480 МБк/кг  
**Table 3.** Therapeutic efficacy of bismuth nitrate in case of damage to the gastrointestinal tract of rats and guinea pigs by RP with activities of 1100 and 1480 MBq/kg

Вид животных	Доза ОРЧ, МБк/кг	Группа	Исследовано животных		Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
			всего/выжило	число развитых язв у погибших животных	
Крысы	1110	Контроль	3/3	0	30
		Опыт	3/3	0	30
	1480	Контроль	3/1	2	8.7
		Опыт	3/1	2	11.9
	Биологический контроль	3/3	0	30	
Морские свинки	1110	Контроль	5/5	0	30
		Опыт	5/5	0	30
	1480	Контроль	5/1	4	14.2 ± 1.8
		Опыт	5/1	4	16.0 ± 1.4
	Биологический контроль	3/3	0	30	

зультаты получены при введении 5%-ного водного раствора по 2 мл/животное в течение 5 сут.

*Висмут нитрат основной.* Испытан на лабораторных животных при внутреннем облучении РЧ с активностями 1100 и 1480 МБк/кг (табл. 3).

В опытах использовано 12 крыс и 20 морских свинок. Висмут нитрат основной вводили внутрь в течение 9–10 сут от начала радиационного воздействия. Грызунам препарат задавали внутрь в виде суспензии в 2.5%-ном крахмальном геле из расчета 0.008 г на животное. На интактных животных препарат существенного влияния не оказал.

Патологоанатомическое вскрытие павших, а также животных, убитых через 30 сут после радиационного воздействия, показало даже некоторое утяжеление течения язвенного процесса (увеличение размера язв до 1–2 см<sup>2</sup> против 0.5–0.6 см<sup>2</sup> в контроле), что, очевидно, связано с проявлением

токсичности самого препарата на фоне радиационного поражения.

Как следует из приведенных данных, существенного влияния препарат на течение радиационного поражения ОРЧ у крыс и морских свинок не оказывал.

*Влияние веществ, ускоряющих транспорт содержимого ЖКТ, и холиномиметиков*

*Глауберова соль.* В работе использовали три группы взрослых морских свинок (по 10–20 животных в группе). Морских свинок 1-й и 2-й групп подвергали радиационному воздействию, путем введения внутрижелудочно зондом РЧ с активностью 1480 МБк/кг массы тела. Животным 2-й группы с целью лечения вводили внутрь 20%-ный водный раствор глауберовой соли в количестве 3 мл на животное в течение 3 дней: первое введение через 3 ч после затравки, в последующем –

**Таблица 4.** Лечебная эффективность глауберовой соли и карбахолина при повреждении ЖКТ крыс и морских свинок РЧ активностями 1480–1665 МБк/кг  
**Table 4.** Therapeutic efficacy of glauber's salt and carbacholine in case of damage to the gastrointestinal tract of rats and guinea pigs by RP with activities of 1480–1665 MBq/kg

Вид животных, препарат	Группа	Всего животных/выжило	% выживших	Число развитых язв у погибших животных	Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
Морские свинки, глауберова соль	1. Контроль	20/0	0	20	21.1 ± 0.93
	2. Опыт	20/8	40*	12	24.9 ± 0.82*
	3. Биологический контроль	10/10	100	0	30
Крысы, карбахолин	1. Контроль	10/1	10	9	3.2 ± 0.23
	2. Опыт	10/8	80*	2	4, 16
	3. Биологический контроль	5/5	100	0	30

один раз в сутки. Третья группа интактных животных служила биологическим контролем (табл. 4).

Выявлены особенности течения заболевания у животных 2-й группы, по сравнению с контролем, проявляющиеся отсутствием язвенных радиационных поражений при лечении у большинства животных, статистически значимой большей выживаемостью и продолжительностью жизни погибших животных.

*Карбахолин.* Эксперименты по оценке эффективности лечения карбахолином радиационных поражений желудочно-кишечного тракта проведены на крысах, подвергнутых воздействию РЧ с активностью 1665 МБк/кг. Водный раствор 0.01%-ного раствора карбахолина в дозе 0.15 мг/кг массы тела вводили подкожно в область бедра через 3 и 12 ч от начала радиационного воздействия (табл. 4).

Введение этого препарата ускоряло транспорт содержимого ЖКТ. Уже в первые 10–15 мин после введения препарата отмечены диспепсические явления, что, в конечном итоге, приводило к снижению степени радиационной нагрузки на ЖКТ. У леченых крыс улучшалось общее состояние, выживаемость составила 80% против 10% животных в контроле ( $p \leq 0.05$ ). Под влиянием глауберовой соли и карбахолина существенных изменений в выживаемости и патологоанатомической картине вскрытия туш убитых через 30 сут от начала поступления внутрь не установлено.

При патологоанатомическом вскрытии павших как леченых, так и нелеченых животных отмечали острый гастроэнтероколит, застой содержимого в тонком и толстом отделах кишечника с примесью крови и слизи, дистрофию печени, почек, и атрофию селезенки, язвенные поражения желудка у животных, погибших в разгар болезни.

Выжившие животные были убиты на 30-е сутки после радиационного воздействия, при вскрытии установлено, что у леченых крыс патологические изменения в органах и тканях были выражены слабее, а явления заживления язв в виде рубцовых структур – сильнее, чем у нелеченых. Таким образом, глауберова соль и препарат карбахолин являются эффективными средствами для лечения радиационных поражений ЖКТ, вызываемых ОРЧ.

#### *Влияние радиозащитных средств и холиномиметиков*

*Препарат продигозан* испытан на крысах, подвергнутых воздействию ОРЧ в дозе 1480 МБк/кг. В опытах использовано 15 крыс. Животные первых двух групп были подвергнуты воздействию РЧ с активностью 1480 МБк/кг. Крысы 1-й группы служили контролем радиационного воздействия, крысам 2-й группы спустя 24 ч от начала радиационного воздействия внутримышечно в дозе 5 мг/кг ввели продигозан. Животные 3-й группы получили только продигозан в дозе 5 мг/кг и являлись биологическим контролем (табл. 5).

Опытами установлено, что у всех животных, которым ввели ОРЧ, развивался радиационный гастроэнтероколит тяжелой степени. Применение продигозана через 24 ч оказало терапевтический эффект, который проявился в снижении интенсивности образования язв в ЖКТ. Продигозан способствовал снижению тяжести заболевания и повышению выживаемости у части леченых животных при 100%-ной гибели в контроле.

*Пилокарпин в сочетании с ДМСО.* Исследовали этот комплекс для лечения лучевого поражения крыс при внутреннем поступлении РЧ с активностью 1665 МБк/кг. Подопытным животным вво-

**Таблица 5.** Лечебная эффективность продигозана и пилокарпина с диметилсульфоксидом при повреждении ЖКТ крыс РЧ активностями 1480–1665 МБк/кг  
**Table 5.** Therapeutic efficacy of prodigiosan and pilocarpine with dimethyl sulfoxide in case of damage to the gastrointestinal tract of rats by RP with activities of 1480–1665 MBq/kg

Препарат	Группа	Всего животных/выжило	Число развитых язв у погибших животных	Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
Продигозан	1. Контроль	5/0	5	13.6 ± 2.15
	2. Опыт	5/2	3	20.0 ± 1.68
	3. Биологический контроль	5/5	0	30
Пилокарпин с диметилсульфоксидом	1. Контроль	10/1	9	4.4 ± 0.59
	2. Опыт	10/6*	4	9.0 ± 1.68*
	3. Биологический контроль	5/5	0	30

**Таблица 6.** Лечебная эффективность продигозана, карбохолина и бициллина-5 при воздействии внешнего  $\gamma$ -облучения овец в дозе 2.8 Гр и поступлении внутрь РЧ активностью 185 МБк/кг

**Table 6.** The effect of prodigiosan, carbacholine and bicillin-5 on the combined radiation effect of external  $\gamma$ -irradiation of sheep at a dose of 2.8 Gy and ingestion of RP with an activity of 185 MBq/kg

Группа	Показатели		
	всего животных/выжило	число развитых язв у погибших животных	средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
1. Контроль	6/1	5	23.6 ± 2.28
2. Опыт	8/5	3	27.0 ± 2.9
3. Биологический контроль	5/5	0	

дили в область бедра подкожно ДМСО в дозе 2 мл/кг за 20 мин до, а через 3 ч после радиационного воздействия в область бедра подкожно 1%-ный водный раствор пилокарпина в дозе 20 мг/кг массы тела (табл. 5).

Применение лечебных средств статистически значимо повышало выживаемость крыс на 50% и увеличивало продолжительность жизни на 5–6 сут. Патологоанатомическое вскрытие животных, убитых на 30-е сутки, обнаружило менее выраженные патологические нарушения у леченых животных. Таким образом, комплексное применение ДМСО и пилокарпина при внутреннем поступлении РЧ оказалось эффективным для лечения радиационных поражений ЖКТ.

*Комплексное лечение продигозаном, карбахолином и бициллином-5 сочетанных радиационных поражений овец*

Овцы 1-й группы служили в качестве контроля радиационного поражения. Животным 2-й группы через 24 ч после сочетанного радиационного воздействия внутримышечно вводи-

ли 0.005%-ный раствор продигозана в дозе 0.1 мл/кг и одновременно — подкожно ввели 0.1%-ный водный раствор карбахолина в дозе 0.03–0.05 мл/кг массы тела. На 7-е сутки этим же животным был введен бициллин-5 внутримышечно из расчета 20 тыс. ЕД/кг массы тела (табл. 6). У животных биологического контроля существенных отклонений в здоровье не обнаружено.

Со 2–3-х суток после радиационного воздействия у всех овец было отмечено ухудшение общего состояния. Снизились двигательная активность, реакция на внешние раздражители, пищевая возбудимость. Признаки эпиляции появились на 9-й день. С течением времени указанные признаки проявились в большей степени у контрольных животных.

После введения продигозана и карбахолина овец через 5–10 мин отмечали учащение дыхания, обильное слюноотечение, выделение жиропота. Перистальтика ЖКТ усиливалась, происходило частое мочеиспускание, выделение фекальных масс, переходящее в диарею. Такое состояние у животных прослеживалось в течение 4–6 ч. Учащенное выделение фекалий сохранялось в течение 1–2 дней.

Количество лейкоцитов в венозной крови снижалось, по сравнению с исходным уровнем, у животных 1-й группы с 3-х по 30-е, 2-й группы — с 3-х по 60-е сутки от начала радиационного воздействия.

Гибель животных в 1-й группе отмечена с 18-х по 38-е сутки наблюдений (из шести овец погибли пять животных), а во 2-й — с 23-х по 30-е сутки (из восьми леченых овец, взятых в опыт, пали три животных).

У погибших овец при вскрытии отмечали многочисленные кровоизлияния в паренхиматозных органах, а также на серозных и слизистых оболочках. В рубце, сетке и сычуге выявляли множественные глубокие язвенные поражения различной формы и величины. У всех контрольных животных находили сращения между преджелудками, сычугом и брюшиной, а у леченых овец таких спаек не обнаруживали.

При гистологическом исследовании у контрольных животных наблюдали некроз всех слоев преджелудков и сычуга. У леченых овец по периферии некротического участка отмечали наличие скопления клеточных элементов (демаркационная линия).

Таким образом, сочетанное радиационное воздействие (внешнее  $\gamma$ -облучение в дозе 2.8 Гр и внутреннее поступление ОРЧ урановой модели в количестве 185.0 МБк/кг массы тела) вызывало у овец острую лучевую болезнь тяжелой степени, с гибелью 83% животных. Применение схемы комплексного лечения (продигиозан, карбахолин и бициллин-5) оказало терапевтический эффект, что выражалось положительным влиянием на показатели венозной крови, снижением степени тяжести нарушения структуры стенок преджелудков и сычуга, увеличением средней продолжительности жизни, повышением выживаемости на 46% по сравнению с контрольными животными.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В работе впервые приведена характеристика применения некоторых средств фармакотерапии местных радиационных поражений ЖКТ при внутреннем облучении РЧ лабораторных грызунов и овец. Моделью радиационных поражений служили полученные в эксперименте на животных патологические процессы, развивающиеся в ответ на дозированное введение внутрь искусственных РЧ трехкомпонентной или урановой моделей продуктов ядерного деления. Они воспроизводили патогенез упомянутых поражений, локализованных в ЖКТ, с определенными дозовыми и временными характеристиками течения.

Использованная классификация последствий внутреннего облучения животных РЧ достаточно сходна с классификацией местных радиацион-

ных поражений ЖКТ после внешнего локального  $\gamma$ -облучения человека в связи с лечением новообразований органов тазовой и брюшной полостей.

Как известно из литературных данных, значительное количество людей получают абдоминальную и/или тазовую лучевую терапию в рамках лечения рака, при этом у 60–80% возникают желудочно-кишечные симптомы [41–43].

В настоящее время все больше людей выживают после рака, а улучшенные методы лечения позволяют вылечить злокачественное новообразование [44–46]. В США насчитывается более 14 млн таких людей, и ожидается, что к 2022 г. эта цифра увеличится до 18 млн. Более половины из них являются жертвами рака брюшной полости или таза, при этом около 300 000 человек ежегодно получают облучение брюшной полости и таза. По оценкам, в США 1.6 млн человек страдают пострadiационной кишечной дисфункцией, это больше, чем людей с воспалительным заболеванием кишечника, такими как болезнь Крона или язвенный колит [47].

Прогноз лучевых поражений кишечника серьезный. Однако при современном упорном лечении у 80% пациентов удается добиться стойкой длительной ремиссии заболевания. Примерно у 20% пациентов развиваются осложнения, требующие оперативного вмешательства. Летальные исходы связаны с возникновением перфораций кишки, перитонитом, образованием межкишечных свищей и рецидивирующими массивными кровотечениями [48, 49].

Ионизирующее  $\gamma$ - либо жесткое  $\beta$ -излучение в зависимости от поглощенной дозы вызывает в ЖКТ сходные патологические процессы: катаральные; эрозивно-десквамативные; инфильтративно-язвенные; некрозы и прободения стенки кишки [50]. Все они укладываются в выделенные нами четыре степени радиационного язвенного гастроэнтерита — легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую. Бесспорным остается основное положение: частота и тяжесть радиационных повреждений ЖКТ в первую очередь зависят от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения [51].

Несмотря на разные источники — внешнее  $\gamma$ - и внутреннее  $\beta$ -излучение инкорпорированных радионуклидов представляют собой один патогенетический фактор воздействия с одинаковой относительной биологической эффективностью данных видов ионизирующих излучений, равной 1.0 [52]. Он вызывает в клетках ЖКТ процесс ионизации, приводит к нарушению целостности молекул ДНК и клеток. Как результат — развитие атипичных клеток (раковых), массовая гибель клеток, генетические мутации.

Во всех отделах желудочно-кишечного тракта после общего облучения в дозах, не достигающих до

уровня, при котором типичным является развитие кишечного синдрома, могут наблюдаться эрозии, изъязвления, местные некрозы вплоть до перфорации кишечной стенки. Чаще всего возникновение этих проявлений связано с развитием вторичной инфекции и геморрагий на почве костномозгового синдрома [53].

Для радиоактивных модельных частиц у жвачных животных язвенные очаговые поражения наблюдали в областях локализации ОРЧ на фундальной поверхности отделов ЖКТ, способствующих замедлению транспорта и депонированию ОРЧ (ворсинчатая стенка вентрального мешка рубца, ячеистая стенка сетки, складчатая слизистая сычуга). У овец максимальные поглощенные дозы формируются в не расправляющихся складках фундальной поверхности слизистой оболочки сычуга. Нижняя граница поглощенных доз  $\beta$ -излучения продуктов ядерного деления, входящих в состав частиц урановой модели, приводящих к развитию очаговых язвенных поражений сычуга, составляет не менее 10–15 Гр. У моногастричных лабораторных животных значения активности нижней границы проявления язвенных поражений соответствуют поглощенным дозам, сформированным в желудке – 12 Гр, в тонком кишечнике – 9 Гр и толстом кишечнике – 23 Гр у крыс, и дозам, сформированным в желудке – 16 Гр и кишечнике – 3.7 Гр у морских свинок.

Представленные результаты позволяют оценить дозовые нагрузки на пищеварительный тракт, определяющие необходимость использования на первом этапе антидотов радиационного язвенного поражения ЖКТ и на последующих этапах развития радиационных патологий лекарственных препаратов для лечения животных и человека. Такими дозами являются поглощенные дозы в эпителии тонкого отдела кишечника (~10 Гр) и дозы облучения более резистентных клеток слизистой оболочки отделов, где происходит депонирование радиоактивных частиц (~15–20 Гр для желудка и толстого отдела кишечника). Полученные данные также свидетельствуют о примерно одинаковых уровнях облучения, необходимых для достижения кишечного синдрома ОЛБ и острого радиационного поражения животных инкорпорированными труднорастворимыми радиоактивными частицами, содержащими в своем составе молодые продукты ядерного деления.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Этиологическим фактором при моделировании радиационных поражений ЖКТ в основном являлось  $\beta$ -излучение радионуклидов, моделирующих радиоактивный распад продуктов ядерного деления (ПЯД) возрастом 10–15 ч. Относительно организма животных – локальное внутреннее облучение с неравномерным распределением по-

глощенной дозы в объеме кишечной стенки и протяженным облучением в течение первых 4–8 сут.

2. Изучение специфической активности различных химических или биологических веществ проведено на животных разного вида, на которых был моделирован синдром радиационного язвенного гастроэнтерита и выявлялось лечебное действие изучаемого вещества.

3. Изучаемые вещества животным вводили разными способами: внутрижелудочно, внутримышечно, подкожно в виде водного раствора, а не растворимые в воде соединения – в виде суспензий или эмульсий. Оптимальную дозу препарата устанавливали с учетом литературных данных или максимальной переносимой. Специфическую эффективность вещества оценивали не только по выживаемости животных, но и по влиянию его на кишечный синдром радиационного поражения.

4. В экспериментах на белых крысах и морских свинках испытана терапевтическая эффективность препаратов с различными механизмами действия: оказывающих местное ранозаживляющее действие (АОЭ, винилин, нитрат висмута); средства, ускоряющего выведение содержимого ЖКТ (глауберова соль); радиозащитного препарата (продигиозан) и холиномиметиков (пилокарпин, карбахолин); антибиотика (бициллин-5).

5. С целью получения достоверных данных для эффективных препаратов (продигиозан, глауберова соль, карбахолин) и антибиотика бициллин-5 были проведены двукратное или трехкратное повторение опыта, в том числе на крупных животных (овцах). Зарегистрирована статистически значимая лечебная эффективность глауберовой соли, винилина, карбахолина, пилокарпина. Она проявилась снижением интенсивности повреждения слизистой ЖКТ и повышенной выживаемостью животных.

Следовательно, терапевтическую эффективность имели средства с различными химическими и фармакологическими свойствами.

Из анализа основных итогов выполненных исследований вытекают перспективы дальнейших работ в области лечения радиационных поражений животных:

- осуществлять изыскание противолучевых терапевтических препаратов как из числа вновь создаваемых промышленностью и прошедших первичный отбор, так и из средств, которые в настоящее время используются в медицине по другому назначению (например, оказывающих местное ранозаживляющее действие;

- уточнять пределы ослабления общих и местных лучевых поражений с помощью химических соединений. Выявлять факторы, ограничивающие эффективность противолучевого действия препаратов;

■ изыскивать пути и способы ослабления лучевых поражений с помощью новых рецептур, а также при комплексном применении фармакологических средств.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении трудоемких экспериментов проф. В.И. Великанову, д. б. н. В.Д. Сыпину, А.С. Шевченко, к. б. н. В.Н. Демихову, Н.М. Лазареву, Е.А. Маякову, Е.П. Прилепской, И.А. Сарапульцеву, А.А. Торубаровой, Р.М. Юнусовой, Ю.А. Ястребкову, инженеру Н.П. Кубышкину и за участие в обсуждении полученных данных проф. Н.И. Архипову, В.А. Киршину, В.Н. Стрельцовой.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Система органов пищеварения: Учебное пособие. М.: Мед-пресс-информ, 2011. 560 с. [*Rojtberg G.E., Strutynskij A.V.* Vnutrennie bolezni. Sistema organov pishchevareniya: uchebnoe posobie. Moskva: Med-press-inform; 2011. 560 p. (In Russian)]
2. *Циммерман Я.С., Синицын В.Е., Никифоров П.А. и др.* Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2010. 864 с. [*Cimmerman Y.S., Sinitsyn V.E., Nikiforov P.A. i dr.* Rukovodstvo po gastroenterologii / Pod red. F.I. Komarova, S.I. Rappoport. Moskva: ООО “Meditsinskoe informacionnoe agentstvo”, 2010. 864 p. (In Russian)]
3. *Гончарик И.И.* Радиационный (лучевой) колит и энтерит // Воен. медицина. 2010. № 4. С. 119–121. [*Goncharik I.I.* Radiacionnyj (luchevoj) kolit i enterit // Voennaya medicina. 2010. № 4. P. 119–121. (Russian)]
4. *Бардычев М.С., Цыб А.Ф.* Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. 240 с. [*Bardychev M.S., Cyb A.F.* Mestnye luchevye povrezhdeniya. Moskva: Medicina, 1985. 240 p. (In Russian)]
5. *Бардычев М.С. и др.* Лучевые повреждения прямой кишки после терапии рака шейки матки с применением шлангового аппарата “Агат-В” и их лечение // Мед. радиология. 1981. № 4. С. 28–31. [*Bardychev M.S. i dr.* Luhevye povrezhdeniya pryamoj kishki posle terapii raka shejki matki s primeneniem shlangovogo apparata “Agat-V” i ih lechenie // Med. radiologiya. 1981. № 4. P. 28–31. (In Russian)]
6. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Болезни пищевода, желудка и кишечника: Кратк. практ. Руководство. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. 176 с. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A.* Bolezni pishchevoda, zheludka i kishechnika: Kratk. prakt. Rukovodstvo. Moskva: MED-press-inform, 2009. 176 p. (In Russian)]
7. *Столярова И.В., Винокуров В.Л.* Проблема больных после лечения рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 222–227. [*Stolyarova I.V., Vinokurov V.L.* Problema bol'nyh posle lecheniya raka shejki matki // Prakticheskaya onkologiya. 2002. V. 3. № 3. P. 222–227. (In Russian)]
8. *Sherman L.E.* A reevaluation of the factitial proctitis problem // Am. J. Surg. 1953. V. 88. P. 773–779. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(54\)90274-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(54)90274-3)
9. *Бурковская В.А.* Радиационные (лучевые) поражения кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013. № 3–4. С. 18–24. [*Burkovskaya V.A.* Radiacionnye (luhevye) porazheniya kishechnika // Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2013. № 3–4. P. 18–24. (In Russian)]
10. О поведении радиоактивных продуктов деления в почвах, их поступлении в растения и накопления в урожае / Под ред. проф. В.М. Клечковского. М.: ТСХА, 1956. С.177. [О povedenii radioaktivnyh produktov deleniya v pochvah, ih postuplenii v rasteniya i nakopleniya v urozhae / Pod red. prof. V.M. Klechkovskogo. Moskva: TSKHA, 1956. 177 p. (In Russian)]
11. *Алексахин Р.М., Васильев А.В., Дикарев В.Г. и др.* Основы сельскохозяйственной радиэкологии. Монография / Под ред. Р. М. Алексахина, Н.А. Корнеева. М.: Экология, 1992. 400 с. [*Alexakhin R.M., Vasil'ev A.V., Dikarev V.G. i dr.* Osnovy sel'skohozyajstvennoj radioekologii. Monografiya / Pod red. R.M. Alexakhina, N.A. Korneeva. Moskva: Ekologiya, 1992. 400 p. (In Russian)]
12. Атлас современных и прогнозных аспектов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на пострадавших территориях России и Беларуси (АСПА Россия–Беларусь) / Под ред. Ю.А. Израэля и И.М. Богдевича. Москва–Минск: Фонд “Инфосфера” НИА-Природа, 2009. 140 с. [Atlas sovremennyh i prognoznyh aspektov posledstvij аварии na Chernobyl'skoj AES na posttravavshih territoriyah Rossii i Belarusi (ASPA Rossiya-Belarus') / Pod red. Y.A. Izraelya i I.M. Bogdevicha. Moskva–Minsk: Fond “Infosfera” – NIA-Priroda, 2009. 140 p. (In Russian)]
13. Мониторинг природных и аграрных экосистем в районах расположения атомных электростанций: Труды ВНИИРАЭ. Вып. 3 / Под ред. С.В. Фесенко. Обнинск: ВНИИРАЭ, 2020. 170 с. [Monitoring prirodnyh i agrarnyh ekosistem v rajonah raspolozheniya atomnyh elektrostancij: Trudy VNIIRAE. Vypusk 3 / Pod red. S.V. Fesenko. Obninsk: VNIIRAE, 2020. 170 p. (In Russian)]
14. *Jacob P., Fesenko S., Bogdevich I. et al.* Rural areas affected by the Chernobyl accident: Radiation exposure and remediation strategies // Sci. Total Environ. 2009. V. 408. № 1. P. 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.09.006>
15. Радиационные технологии в сельском хозяйстве и пищевой промышленности / Под общ. ред. Г.В. Козьмина, С.А. Гераськина, Н.И. Санжаровой. Обнинск: ВНИИРАЭ, 2015. 400 с. [Radiacionnye tekhnologii v sel'skom hozyajstve i pishchevoj promyshlennosti / Pod red. G.V. Koz'mina, S.A. Geras'kina, N.I. Sanzharovoj. Obninsk: VNIIRAE, 2015. 400 p. (In Russian)]
16. *Анисимов В.С., Гераськин С.А., Гешель И.В. и др.* Радиэкологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: биологические эффекты, миграция, реабилитация загрязненных территорий / Под ред. чл.-корр. РАН Н.И. Санжаровой и

- проф. С.В. Фесенко. М.: РАН, 2018. 278 с. [*Anisimov V.S., Geras'kin S.A., Geshel' I.V. i dr.* Radioekologicheskie posledstviya avarii na SChernobyl'skoj AES: biologicheskie efekty, migratsiya, reabilitatsiya zagryaznennykh territorij / Pod red. chl.-korr. RAN N.I. Sanzharovoj i prof. S.V. Fesenko. Moskva: RAN, 2018. 278 p. (In Russian)]
17. *Aleksahin P.M.* Дорога длиною в 30 лет: от Чернобыля до Фукусимы // *Агрехим. вестн.* 2016. № 2. С. 2–4. [*Alexakhin R.M.* Doroga dlinoju v 30 let: ot Chernobyla do Fukusimy // *Agrohimicheskij vestnik.* 2016. № 2. P. 2–4. (In Russian)]
  18. Evaluation of the Status of National Nuclear Infrastructure Development. IAEA Nuclear Energy Series. Technical Reports. Vienna: IAEA, 2008. 69 p.
  19. Radioactive particles in the Environment: Sources, Particle Characterization and Analytical Techniques. IAEA-TECDOC-1663. Vienna: IAEA, 2011. 1663 p. P. 77.
  20. Classification of soil systems on the basis of transfer factors of radionuclides from soil to referenceplants. IAEA-TECDOC-1497. Vienna: IAEA, 2006. 250 p.
  21. *Fesenko S., Kozmin G., Sanzharova N. et al.* Review of Russian research with radioactive particles: Foliar uptake // *J. Environ. Radioactiv.* 2019. V. 204. P. 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.03.025>
  22. *Kozmin G.V., Fesenko S., Snegirev A.S. et al.* Environmental behaviour of radioactive particles: Transfer to animals // *J. Environ. Radioactiv.* 2020. V. 213. P. 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.10.6111>
  23. *Целищев С.П.* Искусственные радиоактивные частицы для изучения радиационного поражения животных на следе наземного ядерного взрыва в модельных экспериментах // *Проблемы животноводства в зоне следа наземного ядерного взрыва / Под ред Б.Н. Анненкова. М., 1978. С. 29–49.* [*Celischev S.P.* Iskusstvennie radioaktivnie chastici dlya izucheniya radiacionnogo porajeniyaivotnih na slede nazemnogo yadernogo vzriva v modelnih eksperimentah // *Problemi jivotnovodstva v zone sleda nazemnogo yadernogo vzriva / Pod red B.N. Annenkova. M., 1978. P. 29–49. (in Russian)]*
  24. Survival of food crops and livestock in the event of nuclear war: Proc. of Symposium Brookhaven National Lab / Ed. D.W. Bensen and A.N. Sparrow. Sept. 15–18, 1970. USA, Oak Ridge, 1971. 745 p.
  25. *Бударков В.А., Киришин В.А., Пантелеев Л.И. и др.* Методические указания по моделированию воздействия радиационных факторов наземного ядерного взрыва на сельскохозяйственных животных в лабораторных условиях. М.: ГУ МСХ СССР, 1982. 25 с. [*Budarkov V.A., Kirshin V.A., Panteleev L.I. i dr.* Metodicheskie ukazaniya po modelirovaniyu vozdeystviya radiacionny'kh faktorov nazemnogo yadernogo vzryva na sel'skoxozyajstvenny'kh zhiivotny'kh v laboratorny'kh usloviyah. Moskva: GU MSX SSSR, 1982. 25 p. (in Russian)]
  26. *Куриный В.Д.* Моделирование радиоактивных частиц локальных выпадений наземного ядерного взрыва: Дис. ... канд. физ.-мат. наук. М., 1977. 106 с. [*Kurinnij V.D.* Modelirovanie radioaktivnykh chastic lokal'nykh vypadenij nazemnogo yadernogo vzryva: [dissertation] Moskva, 1977. 106 p. (in Russian)]
  27. *Козьмин Г.В., Куринный В.Д., Спиринов Е.В. и др.* Принципы моделирования радиоактивных частиц локального следа наземного ядерного взрыва // Докл. конф. ВНИИВВиМ. Покров, 1976. С. 9–14. [*Koz'min G.V., Kurinnij V.D., Spirin E.V. i dr.* Principy modelirovaniya radioaktivnykh chastic lokal'nogo sleda nazemnogo yadernogo vzryva // *Doklady konf. VNIIVViM. (Conf. proc.). Pokrov, 1976. P. 9–14. (in Russian)]*
  28. *Евсеев Н.Д., Козьмин Г.В., Рябов В.И. и др.* Глубинное распределение поглощенной дозы при внешнем  $\gamma$ -облучении сельскохозяйственных животных // *Радиобиология.* 1975. Т. 16. № 4. С. 624–627. [*Evseev N.D., Koz'min G.V., Ryabov V.I. i dr.* Glubinnoe raspredelenie pogloshhennoj dozy pri vneshnem  $\gamma$ -obluchenii sel'skoxozyajstvenny'kh zhiivotny'kh // *Radiobiologiya.* 1975. V. 15. № 4. P. 624–627. (in Russian)]
  29. *Козьмин Г.В., Епимахов В.Г., Снегирев А.С. и др.* Транспорт радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте овец // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2018. Т. 58. № 3. С. 305–316. [*Koz'min G.V., Epimahov V.G., Snegiryov A.S. i dr.* Transport radioaktivnykh chastic v zheludochno-kishechnom trakte ovec // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2018. V. 58. № 3. P. 305–316. (in Russian)] <https://doi.org/10.7868/S0869803118030104>
  30. *Shapovalov S., Kozmin G., Zenkin A. et al.* Radioactive particles: biokinetic transfer parameters in the GIT of monogastric animals // *J. Phys.: Conf. Series.* 2020. V. 1701 012025. 6 p. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1701/1/012025>
  31. *Пантелеев Л.И., Анненков Б.Н., Сарapultцев И.А. и др.* Теоретические и экспериментальные разработки дозиметрических моделей сельскохозяйственных объектов при радиоактивном загрязнении территорий. Обнинск: ВНИИРАЭ, 1981. 180 с. [*Panteleev L.I., Annenkov B.N., Sarapultcev I.A. i dr.* Teoreticheskie i eksperimentalnie razrabotki dozimetricheskikh modelei sel'skoxozyaistvennih obektov pri radioaktivnom zagryaznenii territorii. Obninsk: VNIIRAE, 1981. 180 p. (in Russian)]
  32. Методические указания по экспериментальному и клиническому изучению средств терапии радиационных поражений и медико-биологические требования к этим средствам. М.: МЗ СССР, 1978. 45 с. [*Metodicheskie ukazaniya po eksperimental'nomu i klinicheskomu izucheniyu sredstv terapii radiacionnykh porazhenij i mediko-biologicheskie trebovaniya k etim sredstvam.* Moskva: MZ SSSR, 1978. 45 p. (in Russian)]
  33. *Червяков Д.К., Евдокимов П.Д., Вишкер А.С.* Лекарственные вещества в ветеринарии. М.: Колос, 1977. 496 с. [*Chervyakov D.K., Evdokimov P.D., Vishker A.S.* Lekarstvenny'e veshhestva v veterinarii. Moskva: Kolos, 1977. 496 p. (in Russian)]
  34. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2005. 1200 с. [*Mashkovskij M.D.*

- Lekarstvennye sredstva. Moskva: Novaya Volna, 2005. 1200 p. (in Russian)]
35. Ермольева З.В., Вайсберг Г.Е. Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды. М.: Медицина, 1976. 183 с. [Ermol'eva Z.V., Vajsberg G.E. Stimulyaciya nespecificheskoj rezistentnosti organizma i bakterial'nye polisaharidy. M.: Medicina, 1976. 183 p. (in Russian)]
  36. Коваленок О.А. Лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки бальзамом Шостаковского // Сб. науч. Тр. 1-й Клинической больницы г. Минск. Минск, 1959. [Kovalenok O.A. Lechenie bol'nyh yazvennoj bolezny'u zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki bal'zamom Shostakovskogo // Sbornik nauchnyh trudov 1-j Klinicheskoy bol'nicy g. Minsk. Minsk, 1959. (Russian)]
  37. Словарь медицинских препаратов. М.: Медицина, 2005. 1592 с. [Slovar' medicinskih preparatov. Moskva: Medicina, 2005. 1592 p. (in Russian)]
  38. Лекарственный справочник ГЭОТАР, Аллилоксиэтанол (Allyloxyethanolum). Доступно по: <https://www.lsgeotar.ru/alliloxietanol.html#sposob> Ссылка активна на 12.02.2021.
  39. Козьмин Г.В., Епимахов В.Г., Санжарова Н.И. Поведение модельных частиц локальных выпадений наземного ядерного взрыва в пищевой цепочке и пищеварительном тракте сельскохозяйственных животных // Сб. конф. "Радиоактивность после ядерных взрывов и аварий: последствия и пути преодоления". Обнинск, 2016. С. 170–201. [Koz'min G.V., Epimakhov V.G., Sanzharova N.I. Povedenie model'ny'kh chasticz lokal'ny'kh vy'padenij nazemnogo yadernogo vzry'va v pishhevoj czepochke i pishhevaritel'nom trakte sel'skokhozyajstvenny'kh zhiivotny'kh // Sb. konf. "Radioaktivnost' posle yaderny'kh vzry'vov i avarij: posledstviya i puti preodoleniya". (Conf. proc.) Obninsk, 2016. P. 170–201. (in Russian)]
  40. Shapovalov S., Kozmin G., Budarkov V. et al. Damage to the digestive tract of monogastric animals by "hot" radioactive particles // J. Phys.: Conf. Series. 1701 012025. 2020. 7 p. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1701/1/012026>
  41. Novdenak N., Fajardo L.F., Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. V. 48. P. 1111–1117. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00744-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00744-6)
  42. Валенкевич Л.Н., Яхонтова Л.Н. Болезни органов пищеварения: руководство по гастроэнтерологии для врачей. СПб.: Деан, 2006. 656 с. [Valenkevich L.N., Yahontova L.N. Bolezni organov pishchevareniya: rukovodstvo po gastroenterologii dlya vrachej. Sankt-Peterburg: Dean, 2006. 656 p. (in Russian)]
  43. Панышин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близнюков О.П. и др. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки // Вест. РНЦ рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. 2010. Т. 3. № 10. 5 с. [Pan'shin G.A., Rybakov Y.N., Bliznyukov O.P. i dr. K voprosu o mestnyh luchevyh povre-
  - zhdeniyah pryamoj kishki u bol'nyh rakom shejki matki // Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Federal'nogo agentstva po vysokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshchi. 2010. V. 3. № 10. 5 p. (in Russian)]
  44. Novak J.M., Collins J.T., Donowitz M. et al. Effect of radiation on the human gastrointestinal tract // J. Clin. Gastroenterol. 1979. V. 1. № 1. P. 9–40.
  45. Jensen D.M., Machicado G.A., Cheng S. et al. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation teleangiectases // Gastrointest. Endosc. 1997. V. 45. № 1. P. 45–20. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(97\)70298-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(97)70298-0)
  46. Pettersson F., Fotiou S., Einhorn N. et al. Cohort study of long-term effects of radiation for cancer of the cervix. The second major malignancies in the pelvic organs of women irradiated for cervical cancer at Radiumhemmet 1914–1965 // Acta Radiol. Oncol. 1985. V. 24. № 2. P. 145–151.
  47. Shirouzu K., Isomoto H., Morodomi T. et al. A case of radiation-induced rectal cancer developing after a long-term follow-up // J. Clin. Jpn. Oncol. 1994. V. 24. № 5. P. 294–298.
  48. Габелов А.А., Холин В.В., Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки. Ленинград: МЗ СССР, 1978. 25 с. [Gabelov A.A., Holin V.V., Lubenec E.N. Pozdnie lucheveye povrezhdeniya pryamoj kishki. Leningrad: MZ SSSR, 1978. 25 p. (in Russian)]
  49. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.: Медицина, 2005. 373 с. [Kozachenko V.P. Klinicheskaya onkoginekologiya. Moskva: Medicina, 2005. 373 p. (in Russian)]
  50. Radiotherapy in cancer management: a practical manual. New York: Chapman & Hall Medical, 1997. 298 p.
  51. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. Ленинград: Медицина, 1979. 224 с. [Holin V.V. Radiobiologicheskie osnovy luchevoj terapii zlokachestvennyh opuholej. Leningrad: Medicina, 1979. 224 p. (in Russian)]
  52. Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Легеца В.И. и др. Основы медицинской радиобиологии. СПб.: Фолиант, 2004. 380 с. [Butomo N.V., Grebenyuk A.N., Legeza V.I. i dr. Osnovi medicinskoj radiobiologii. Sankt-Peterburg: Foliant, 2004. 380 p. (in Russian)]
  53. Бардычев М.С., Кацалап С.Н., Курпешева А.К. и др. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений // Мед. радиология. 1992. Т. 12. С. 22–25. [Bardychev M.S., Kacalap S.N., Kurpesheva A.K. i dr. Diagnostika i lechenie mestnyh luchevyh povrezhdenij // Medicinskaja radiologija. 1992. V. 12. P. 22–25. (In Russian)]

## Pharmacotherapy of Gastrointestinal Tract Injuries Caused by Radioactive Particles in Animals

V. A. Budarkov<sup>a, #</sup>, A. S. Zenkin<sup>b</sup>, N. B. Grekhova<sup>a</sup>, and G. V. Kozmin<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Federal Research Center of Virology and Microbiology, Volginsky, Russia

<sup>b</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

<sup>c</sup> Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

<sup>#</sup>E-mail: budarkovva@yandex.ru

The gastrointestinal tract (GIT) is the main critical organ during internal exposure of the body to radioactive particles (RP). We performed an experimental study of the therapy for acute local injuries in the form of ulcerative gastroenteritis caused by irradiation of animals with artificial highly active RP. The etiologic factor was  $\beta$ -radiation emitted by  $^{165}\text{Dy}$  (42%),  $^{142}\text{Pr}$  (45%), and  $^{90}\text{Y}$  (13%) or  $^{235}\text{U}$  fission products caused by thermal neutrons, simulating the radioactive decay of 10-hour-old nuclear fission products. Study of the specific activity of various chemical or biological substances was carried out on Wistar rats, outbred guinea pigs, and Prekos sheep. Radioactive particles were suspended by sparging in a 2.5% potato starch gel and injected into rodents intragastrically through a metal probe using a syringe. In experiments with sheep, RP were given to animals with food. The efficacy of drugs for treatment of radiation injury with different mechanisms of action was tested: those that (i) increase natural resistance, (ii) have a local wound-healing effect, (iii) a saline laxative, and (iv) cholinomimetics. To evaluate the efficiency of treatment for radiation gastroenterocolitis, clinical and morphological parameters as well as survival rates were used. Good therapeutic efficacy of Glauber's salt, Vinylin, Carbacholinum, and Pilocarpine, in combination with dimethyl sulfoxide, was found. It was manifested by a significant decrease in the intensity of damage to the gastrointestinal mucosa, accelerated healing of radiation ulcers, and an increase in survival rate of animals. Clear stimulation of healing of damaged tissues was observed after treatment of the animals with 2-allyloxyethanol, enzymatic hydrolysate of food products AU-8, Kalanchoe juice, and succinic acid. Our results indicate an importance of further investigation of the treatments of local radiation injuries to the gastrointestinal tract caused by RP, using new formulations, as well as complex application of pharmacological agents.

**Keywords:** radioactive particles, gastrointestinal tract, guinea pigs, sheep, radiation ulcerative gastroenteritis, pharmacotherapy