

Сравнительная эффективность блокирования ионов ^{137}Cs в организме белых крыс препаратами ферроцианидов переходных металлов

В. А. Шумилин, А. И. Грицук, А. Н. Коваль, С. М. Сергеев, О. В. Корытко

Введение

Наиболее эффективным известным фармакопейным препаратом для связывания радиоактивного цезия является препарат “Ферроцин” [1], представляющий собой смешанную форму среднего ферроцианида железа и калия-железа гексацианоферрата, с соотношением компонентов: 95% $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ + 5% $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Данный препарат был разрешен для применения Минздравом СССР в качестве антидота при интоксикации изотопами цезия в дозировке по $1\text{г} \times 3$ раза в день и использовался после аварии на ЧАЭС, как вещество, блокирующее радиоактивный цезий в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека. Указанный препарат, а также другие производные ферроцианидов переходных металлов широко применялись в технологиях, связанных со снижением миграции радиоактивного цезия в организм сельскохозяйственных животных [2–4].

На основании результатов недавних исследований [5] установлено, что нормальные ферроцианиды меди, цинка и кобальта со структурой $\text{E}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, входящие в состав твердых растворов $\text{K}_2\text{E}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_2$, не определяют аномально высокие величины скоростей ионного обмена радиоцезия в модельных водных растворах в условиях статического контакта. В то же время было установлено, что величины коэффициентов распределения ионов ^{137}Cs для некоторых калиевых форм комбинированных ферроцианидов после 4 часов статического контакта находились в интервале $3 \div 4 \times 10^3$ и в 4–5 раз превышали данные величины для препарата “Ферроцин”. В условиях же кратковременного контакта с водно – солевым раствором (3 мин.) указанные различия по скорости ионного обмена достигали 20 раз и более. Установлено, что степень блокирования ионов радиоцезия аммонийными формами была достоверно ниже, чем калиевыми [5].

Целью настоящих исследований явилось изучение эффективности действия группы разработанных препаратов на основе ферроцианидов переходных металлов по блокированию ^{137}Cs в ЖКТ белых крыс в сравнении с препаратом “Ферроцин”, а также изучение гематологических показателей крови животных.

Материалы и методы

В процессе исследований использовались белые беспородные крысы *Rattus*, самцы массой 200–250 г. Крысы содержались в отдельных клетках, размером 50x30 см. Имелись индивидуальные поилки. Температура в помещении, где содержались подопытные животные колебалась от 18 до 22° С. В состав естественного корма входили: зерно, белый и черный хлеб, творог, мясо. Этот корм давался через 1 час после и за 8–10 часов до введения источника радиоактивного цезия, в качестве которого использовали желатиновые таблетки с активностью ≈ 100 Бк/шт по ^{137}Cs . Животным в течение 28 суток эксперимента вводили в рацион по 1 желатиновой таблетке на голову сутки.

Использовали 4 типа препаратов ферроцианидов переходных металлов, которые вводили каждому животному в виде водной суспензии объемом 2 мл непосредственно перед скармливанием желатиновыми таблетками:

1. Препарат “Ферроцин” 95% $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ + 5% $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$;
2. $\text{K}_4\text{Co}_3\text{Zn}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]_4$;

3. $K_2Co[Fe(CN)_6]$;
 4. $(NH_4)_2Cu[Fe(CN)_6]$.

В соответствии с целями эксперимента были сформированы 5 групп по 7 животных в каждой группе:

Группа 0 – животные, получавшие только ^{137}Cs в виде желатиновых таблеток (контрольная группа);

Группа 1 – животные, получавшие ^{137}Cs и препарат $95\%Fe_4[Fe(CN)_6]_3 + 5\%KFe[Fe(CN)_6]$; в количестве 5 мг в сутки;

Группа 2 – животные, получавшие ^{137}Cs и препарат $K_4Co_3Zn_3[Fe(CN)_6]_4$ в количестве 5 мг в сутки;

Группа 3 – животные, получавшие ^{137}Cs и препарат $K_2Co[Fe(CN)_6]$ в количестве 5 мг в сутки;

Группа 4 – животные, получавшие ^{137}Cs и препарат $(NH_4)_2Cu[Fe(CN)_6]$ в количестве 5 мг в сутки.

Регулярно измеряли активность крыс с четырехкратной повторностью, используя радиометр РУБ-01П.

Удельную активность ^{137}Cs в тушках крыс для оценки поглощенных доз внутреннего облучения рассчитывали по формуле [6]:

$$C(t) = (Kn \times A_p) + (C_0 - Kn \times A_p) \times \exp(-0.693 \times t/T),$$

где: C_0 – начальная концентрация ^{137}Cs в исследуемом образце, Бк/кг;

$C(t)$ – удельная активность ^{137}Cs в исследуемом образце ко времени t , Бк/кг;

Kn – коэффициент перехода ^{137}Cs из рациона в ткани животного, (Бк/кг)/(Бк/сутки);

A_p – активность ^{137}Cs в суточном рационе, Бк/сутки;

t – время, сутки;

T – период полуснижения содержания ^{137}Cs в тканях, сутки.

В крови экспериментальных животных определяли суммарную антиоксидантную активность по интенсивности окисления адреналина [7]. Скорость окисления адреналина оценивали на спектрофотометре СФ-46 по увеличению оптической плотности и выражали через тангенс угла наклона кривой. При этом уменьшение тангенса угла наклона указывает на увеличение антиоксидантной активности. Определение гематологических показателей проводили по стандартным методикам. Экспериментальные данные обрабатывали методами математической статистики.

Результаты и их обсуждение

Величины удельной активности по ^{137}Cs животных контрольной и экспериментальных групп приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Динамика изменения удельной активности ^{137}Cs (Бк/кг) у контрольной (группа 0) и экспериментальных (1-4) групп животных.

День	Группа 0	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
1	149 ± 32	149 ± 39	122 ± 36	135 ± 49	240 ± 76
2	721 ± 76	355 ± 73	532 ± 109	491 ± 149	666 ± 130
3	1411 ± 184	485 ± 80	756 ± 121	782 ± 94	799 ± 142
5	2312 ± 241	1105 ± 219	768 ± 126	624 ± 149	1039 ± 171
6	2917 ± 163	1159 ± 119	1088 ± 190	1360 ± 249	1047 ± 54
9	3583 ± 205	1309 ± 181	1280 ± 190	1166 ± 165	1270 ± 178
11	4146 ± 227	1608 ± 245	1861 ± 140	1623 ± 285	1762 ± 155
19	3703 ± 290	734 ± 129	1378 ± 99	1365 ± 128	1521 ± 131
28	4193 ± 264	1126 ± 93	1347 ± 52	1228 ± 88	1668 ± 139

Как показали исследования, возрастание уровней удельной активности крыс контрольной группы, не получавшей препараты, происходит достаточно плавно с выходом на плато после 9-11 дня эксперимента; при этом максимальное возрастание удельной активности достигается в течение первой недели исследований. Установлено, что в группах животных, которые получали препараты, динамика накопления ^{137}Cs имеет не столь плавный характер. Различия в накоплении ^{137}Cs между контрольной и экспериментальной группами животных являются достоверными уже после второго дня опыта и достигают 2, 5 – 3, 7 раз в конце эксперимента.

Необходимо отметить, что отличия в величинах, характеризующих удельные уровни активности крыс в группах 1-3 фактически не достоверны во всем временном интервале исследований. Несколько меньшую эффективность блокирования ^{137}Cs в организме экспериментальных крыс показала группа 4, получавшая аммонийную форму ферроцианида меди.

На основании полученных данных рассчитывали величины Kn и T , (табл. 2) для контрольной и экспериментальной групп животных.

Таблица 2.

Показатели динамики накопления ^{137}Cs в организме экспериментальных крыс

Показатель	Группа 0	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Kn	40, 70	10, 22	14, 22	12, 96	16, 48
T	2, 71	1, 37	2, 59	2, 63	4, 32

Расчеты показывают, что данная модель накопления является однокомпонентной, тогда как ряд исследователей, работавших с растворенными радионуклидами, выделяли две компоненты, различавшихся по скорости выведения из организма [8].

Таблица 3.

Изменение антиоксидантной активности крови экспериментальных животных при действии инкорпорированного ^{137}Cs и различных сорбентов

Группа	n	Антиоксидантная активность (tg α)			p	В процентах от группы 0
0	5	0, 1307	\pm 0, 0371	–	–	–
1	7	0, 0600	\pm 0, 0100	*	0, 026	45, 91%
2	5	0, 0630	\pm 0, 0089	*	0, 038	48, 20%
3	7	0, 0675	\pm 0, 0060	*	0, 037	51, 64%
4	6	0, 0583	\pm 0, 0058	*	0, 022	44, 61%

Примечание: p – достоверность различий, рассчитанная по критерию сдвига (Уилкоксона).

При сравнении показателей, отраженных в табл. 3, обращает на себя внимание достоверное увеличение антиоксидантной активности крови для всех экспериментальных групп животных. Наибольший прирост антиоксидантной активности наблюдается в группе № 3 (51, 64%). Это можно объяснить стимулирующим влиянием продуктов метаболизма препаратов на печень, приводящему к индукции синтеза ферментов-антиоксидантов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). При воздействии только инкорпорированного ^{137}Cs (группа 0) антиоксидантная активность крови менее выражена и характеризуется значительным разбросом показателей относительно средней величины. Для экспериментальных групп животных, характерен меньший разброс этих показателей.

Для получения информации о влиянии совместного действия инкорпорации ^{137}Cs и препаратов исследовали гематологические показатели крыс (табл. 4).

Гематологические показатели крыс

Группа	n	Лейкоциты, тыс. /мм ³	Эритроциты, млн. /мм ³	Гемоглобин, г/дл	Тромбоциты, тыс. /мм ³
Группа 0	5	16, 85 ± 2, 23	6, 55 ± 0, 26	12, 62 ± 0, 29	826 ± 104
Группа 3	7	10, 94 ± 2, 70 *	5, 02 ± 0, 23 **	10, 30 ± 0, 17 **	647, 8 ± 48, 8
Группа 4	7	11, 80 ± 3, 09	4, 75 ± 0, 25 **	9, 38 ± 0, 47 **	590, 8 ± 90, 2 *

Наибольшие изменения отмечаются в содержании гемоглобина. В группе № 4 отмечается достоверное уменьшение этого показателя на 25, 7 %, а в группе № 3 – на 18, 4 %. Такие же изменения отмечаются и для содержания эритроцитов. Это может указывать на угнетение кроветворной функции возможными продуктами распада препаратов, что может привести к ухудшению транспорта кислорода и развитию тканевой гипоксии. Для контрольной группы содержание гемоглобина остается в пределах нормы. Обнаружено достоверное уменьшение числа лейкоцитов в группе № 3 по сравнению с контрольной группой. В группе № 4 наблюдается тенденция к снижению данного показателя. Наблюдается также уменьшение количества тромбоцитов для группы № 4 и тенденция к их уменьшению для группы № 3 относительно контрольной группы.

Полученные результаты указывают на то, что в организме животных могут происходить достаточно активные процессы биохимического разложения препаратов, где наибольшей степени разложения подвергаются наиболее доступные смешанные формы ферроцианидов с калием или аммонием. Подобное заключение подкрепляется тем, что в лабораторном эксперименте с использованием в качестве модельной среды водно-солевого раствора, различия в скорости фиксации ионов радионуклида разработанных препаратов в сравнении с препаратом “Ферроцин” достигали 3-5 раз [5, 6]. В этой связи, модельная среда водно-солевого раствора не может адекватно отражать процессы, происходящие в организме животных. Это требует подключения к дальнейшим натурным исследованиям модификаций препаратов, которые будут сочетать в себе как высокую скорость фиксации ионов ¹³⁷Cs, так и низкую растворимость и необходимую стойкость к процессам биохимического разложения в желудочно-кишечном тракте.

Abstract

Four types of preparations on the basis of transitive metals ferrocyanides were studied. Preparations entered to each animal as water suspension at the rate of 5 mg into day within 28 days of the experiment. As a source of ¹³⁷Cs gelatinous tablets with activity of 100 Bq /piece were used. Distinction in accumulation of ¹³⁷Cs between the control groups of the rats are authentic. Differences in blood parameters of the animals are marked.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – Мн. : Беларусь, 1988. – Ч. 2. – 527с.
2. Способ получения кормовой добавки из целлюлозосодержащего сырья А. С. СССР №1827777 1992. Авторы: Шумилин В. А. Карпенко А. Ф. Ильязов Р. Г.
3. Сироткин А. Н., Ильязов Р. Г. Радиозология сельскохозяйственных животных. – Казань: Фен, 2000, – 384 с.
4. Ильязов Р.Г., Аверин В.С., Шумилин В.А. и др. Эффективность применения ферроцианидов для снижения поступления ¹³⁷Cs в продукты животноводства. / Проблемы радиологии загрязненных территорий. Выпуск 1. – Минск, 2001. – С. 83-92.
5. Шумилин В. А. Фиксация ионов ¹³⁷Cs в модельном водном растворе комбинированными ферроцианидами меди, цинка и кобальта. // Известия ГГУ им. Ф. Скорины. №4 (19), 2003. – С. 124 – 130.

6. Моисеев А. А., Иванов В. И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – С. 155–157.

7. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопросы медицинской химии. Том 45, выпуск 3, 1999. – С. 263-272.

8. Биологические эффекты при длительном поступлении радионуклидов / Борисова В. В., Воеводина Т. М., Федорова А. В., Яковлева Н. Г. – М.: Энергоатомиздат, 1988. – С. 26–28.

Гомельский государственный
университет им. Ф. Скорины

Поступило 24. 02.04

РЕПОЗИТОРИЙ ГГУ ИМЕНИ Ф. СКОРИНЫ