

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ЛИТОВСКОЙ ССР
КАУНАССКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МИХАИЛ КОНСТАНТИНОВИЧ КЕВРА

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СОЕДИНЕНИЯ 48 / 80**

(Экспериментальное исследование)

(14. 00. 25 — фармакология)

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Диссертация написана на русском языке

МИНСК 1973

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ЛИТОВСКОЙ ССР
КАУНАСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КЕВРА

Михаил Константинович

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНЕНИЯ 48/80
(экспериментальное исследование)

(I4.00.25 - фармакология)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Диссертация написана на русском языке

Минск 1973

Работа выполнена на кафедре фармакологии (зав. — доц. Н.А. Реут) Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института (ректор — проф. А.А. Ключарев) и в Отделе радиационной фармакологии (зав. — проф. К.С. Шадурский) Научно-исследовательского института медицинской радиологии АМН СССР (г. Обнинск).

Научные руководители: старший научный сотрудник, канд. мед. наук Б.В. Дубовик и доцент, канд. мед. наук Н.А. Реут.

Научные консультанты: профессор, доктор мед. наук К.С. Шадурский и доктор хим. наук В.С. Этлис.

Официальные оппоненты: профессор, доктор мед. наук А.М. Мицкис и старший научный сотрудник, канд. мед. наук В.К. Визас.

Диссертация дополнительно обсуждена на медицинском факультете Вильнюсского государственного университета им. В.Капсукаса.

Автореферат разослан " " _____ 1973 года.

Защита состоится " " _____ 1973 года на заседании

Ученого Совета Каунасского медицинского института (г. Каунас, ул. Эйвеню, 4) в адрес которого просим направлять свои отзывы.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института (г. Каунас, ул. Мицкевичаус, 9).

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ СОВЕТА

Соединение 48/80 представляет собой продукт полимеризации р-метоксифенилэтилметиламина с формальдегидом и известно как наиболее эффективный специфический либератор (освободитель) гистамина из тучных клеток (ТК) соединительной ткани. Оно широко используется в экспериментальной практике в качестве фармакологического анализатора для выяснения роли ТК и их биологически активных компонентов, среди которых наибольшее значение придается гистамину в различных физиологических и патологических процессах. Так, соед. 48/80 применяют для выяснения роли гистамина в развитии процессов воспаления (Stern P. и соавт., 1962; Orfanos G., Stüttgen G., 1963; Giroud J.-P., Timsit J., 1970), заживления ран (Boyd J.F., Smith A.N., 1959; Fenton H., West G.B., 1963; Sandberg N., 1964), аллергических реакций (Riley J.F., West G.B., 1955; Ricci M., Romagnoli E., 1958; Güzzy B., Kató L., 1962), кальцифилаксии и кальцергии (Selye H. и соавт. 1964; Selye H., 1965; Serafimov N. и соавт., 1965), канцерогенеза (Montgomery P.O. и соавт., 1956; Jasmin G., 1957), возникновении болевых ощущений (Gascon A., Treault L., 1963), стрессорных реакций (Nasmyth P.A., 1955), экстрасистолий (Hano J.E., Harris A.S., 1963), выживании трансплантатов (Boyd J.F., Smith A.N., 1959; Barnes A., 1963), нидации яйцеклетки (Banik U.K. и соавт., 1963; Garg G.P., Chaudhury R.R., 1971), нарушении проницаемости капилляров (Schou J., 1958; 1958; Güzzy B., Kató L., 1961; Speckmann K., Eschke B., 1961), развитии атеросклероза (Watson W.C., 1958) и силикоза (Marks J. и соавт., 1958; Daniel-Moussard H., Collet A., 1959), а также в механизме действия эндотоксинов (Ogino Z. и соавт., 1959; Sheldon W.H., Bauer H., 1960; Kolas J.P., Jacobson E.D., 1964; Brown D.A., 1955; Cho Y.W. и соавт., 1965), биологически активных веществ и фармакологических препаратов (Винаг

I.D., Walaszek E.J., 1962; Byrne J.J., Toutounghi F.M., 1963; Do-
mer F.R., Josselson F., 1964; Phillips G.B., Middleton E.J., 1965;
Kerp L., 1971) и др.

Известны попытки использования его в клинической практике
для дифференциальной диагностики головных болей (Sicuteri F.
и соавт., 1957; 1958; 1958; 1959), состояний повышенной чувстви-
тельности к аллергенам (Ricci M. и соавт., 1957; 1958; 1958;
1959; Juhlin L., Ruhe C., 1962), десенсибилизации (Sicuteri F. и
соавт., 1957; West G.W., 1958), профилактики приступов бронхи-
альной астмы, лечения перемежающейся хромоты (Sicuteri F. и
соавт., 1958), аллергических дерматозов (Raab W., 1962; 1962;
1963), заболеваний весенним конъюнктивитом и ринитом (Ricci M.,
и соавт., 1959; Schachter M., 1963).

Учитывая большой интерес экспериментаторов и клиницистов
к соед. 48/80, его малодоступность для широкого круга исследо-
вателей (оно не производится в СССР и странах народной демокра-
тии) возникла необходимость создания отечественного препарата
с целью рекомендации его в качестве фармакологического анализа-
тора и реактива для экспериментальной и клинической практики.

Синтез опытных образцов соед. 48/80 был осуществлен в
1968 году доктором хим. наук В.С.Этлисом в Союзном научно-ис-
следовательском институте хлорорганических продуктов и акрила-
тов им. академика В.А.Каргина. Предварительные испытания их в
Отделе радиационной фармакологии (зав. - проф. К.С.Шадурский)
НИИМР АМН СССР позволили найти оптимальные условия для получе-
ния высокоэффективного образца соед. 48/80.

В задачу настоящих исследований входило изучить: токсич-
ность соед. 48/80 в опытах на мышах, крысах, кроликах и лягуш-
ках при разных способах введения, а также на фоне премедикации

антигистаминными препаратами и антагонистами серотонина; фармакологические свойства (влияние на сердечно-сосудистую систему, дыхание, гладкую мускулатуру сосудов и кишечника, показатели гематокрита и ректальную температуру), влияние на морфологию ТК брыжейки крыс (в том числе и изолированной) при различных условиях опыта; гистаминосвобождающее действие в сравнении с зарубежным коммерческим препаратом (по ряду показателей). Исследовать влияние однократного и многократного введения соед. 48/80 на содержание гистамина в крови, коже и легких крыс; действие фармакологических средств и химических соединений различных классов на морфологию ТК брыжейки и на дегранулирующий эффект испытуемого соединения. Используя последнее в качестве анализатора предполагалось исследовать роль ТК и их биологически активных компонентов в лучевых поражениях организма, а также изменение функциональных свойств мастоцитов (изолированных) при воздействии ионизирующей радиации.

I. ТОКСИЧНОСТЬ И ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕДИНЕНИЯ 48/80
ДЛЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ
ВВЕДЕНИЯ, А ТАКЖЕ НА ФОНЕ ПРЕМЕДИКАЦИИ АНТИ-
ГИСТАМИННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И АНТАГОНИСТАМИ СЕРО-
ТОНИНА.

Токсичность и общее действие соед. 48/80 изучалось в острых опытах на 85 мышах, 90 крысах, 16 кроликах и 135 лягушках при разных способах введения (табл. I). Результаты исследований обрабатывались по методам Литчфилда и Уилкоксона (Беленький М.Л., 1963) или Dixon W.I. и Mood A.M. (1949) в прописи Kimbale A.W. и соавт. (1956).

Табл. I.

Токсичность соед. 48/80 для различных видов животных

Вид животных	Вес : г	Пол :	Способ введения	ДЛ ₅₀ мг/кг
Мыши	23-30	♂	подкожно	18,5 (16,1 + 21,2)
	18-24	♂	внутрибрюшинно	6,8 (6,06 + 7,61)
	22-25	♀	внутривенно	2,91 (2,80 + 3,02)
Крысы	125-160	♀	внутрибрюшинно	4,57 (3,96 + 5,25)
	130-190	♀	внутривенно	3,39 (3,05 + 3,75)
Кролики	2750-3300	♂♂	внутривенно	смертельная доза около 1,2 мг/кг
Лягушки	22-32	♂♂	подкожно	24,5 (19,6 + 30,05)

Проведенные исследования показали, что токсичность 48/80 значительно варьирует в зависимости от способа введения и вида животных. Наибольшей активностью оно обладает при внутривенном введении, когда показатель ДЛ₅₀ (для мышей) примерно в 6 раз ниже (2,91 мг/кг), чем при подкожной инъекции (18,5 мг/кг). При внутрибрюшинном введении соединение наиболее токсично для крыс (ДЛ₅₀ составляет 4,57 мг/кг), что, вероятно, обусловлено высокой чувствительностью мастоцитов этих животных к действию либератора. Характерно, что при внутрибрюшинном введении резких различий в токсичности 48/80 для крыс, кроликов и мышей не выявлено, хотя общеизвестно — кролики в сотни раз более чувствительны к гистамину, чем крысы и мыши. Лягушки также весьма чувствительны к соед. 48/80. По величине показателя ДЛ₅₀ они сравнимы с мышами (при подкожном введении), а по уровню пороговой чувствительности реакции меланофоров (просветление кожи) лягушки, возможно, превосходят другие виды животных, поскольку реагируют уже на дозу 0,0003 мг/кг.

Совпадение параметров токсичности исследуемого образца соед. 48/80 для теплокровных животных (для лягушек показатели токсичности в доступных источниках не найдены) с немногочисленными литературными данными (Dews В.В. и соавт., 1953; Bernard В. и соавт., 1956; Parasostas С.А. и соавт., 1959), свидетельствует об идентичности его с зарубежными препаратами.

Картина отравления соед. 48/80 у теплокровных животных во многом сходна и весьма напоминает клинику гистаминового шока. Начальная фаза интоксикации характеризуется одышкой, гиперемией участков кожи, наиболее богатых ТК (уши, мордочка, лапы, хвост), двигательным возбуждением, затем появляются симптомы дыхательной недостаточности и коллапса — цианоз, мышечная слабость, коматозное состояние. Смерти, наступающей в течение первых двух часов после затравки, предшествуют приступы клонико-тонических судорог. Острота проявления симптомов интоксикации, а также сроки гибели зависят от дозы 48/80, способа введения и вида подопытных животных. При аутопсии павших животных обнаруживаются гиперемия внутренних органов, спазмы кишечника и экссудация в брюшной и плевральной полостях. У лягушек через 15-20 минут после инъекции наступает просветление кожи, продолжающееся около 2-х суток, и длительное (до 6-8 суток) обездвиживание с полной арефлексией. Смерть наступает на 5-8 сутки после затравки на фоне резкого угнетения процессов жизнедеятельности.

В отдельной серии опытов на 78 крысах Вистар, обоего пола, установлено, что при повторных введениях субтоксических доз соед. 48/80 клиника интоксикации имеет характерные особенности. Так, при пятикратном введении возрастающих доз либератора (1,0; 1,25; 1,5; 1,75; 2,0 мг/кг) с интервалами 3 часа, первая инъекция сопровождается развитием типичной картины отравле-

ния (одышка, гиперемия и отечность кожи, двигательное возбуждение, сменяющееся депрессией), после второй и третьей инъекций симптомы интоксикации почти полностью воспроизводятся. При последующих введениях на первый план в картине отравления выступают явления общего угнетения; животные переносят эти инъекции значительно тяжелее, чем первоначальные, хотя другие характерные симптомы интоксикации (одышка, гиперемия кожи) почти не выявляются. У крыс, получавших возрастающие дозы (1,0; 1,3; 1,6; 1,9 и 2,25 мг/кг) с суточными интервалами между инъекциями характерная симптоматика отравления воспроизводится в полной мере, причем последняя доза, сублетальная при первичном введении, вызывает единичные случаи гибели. Эти факты свидетельствуют о том, что многократное введение 48/80 с короткими интервалами между инъекциями сопровождается развитием тахифилаксии, которая, однако, носит ограниченный характер и распространяется большей частью на эффекты, связанные с деградацией ТК и освобождением гистамина и других биологически активных веществ, тогда как другие явления, определяющие токсическое действие либератора, суммируются. При увеличении промежутков между инъекциями (24 часа) развития заметной тахифилаксии не происходит, напротив, наблюдается отчетливая аддиция токсических эффектов 48/80.

Токсичность и общее действие соед. 48/80 исследовались также на мышах, кроликах (внутривенно) и лягушках (подкожно) на фоне премедикации антигистаминными (димедрол, димебон, эткалин в дозах 10 мг/кг) и антисеротониновыми (БАС, 5-10 мг/кг) препаратами, которые вводились подкожно (мыши, лягушки) или внутривенно (кролики) за 10-25 минут до инъекции либератора. Установлено, что предварительное введение антигистаминных пре-

паратов и антагонистов серотонина не влияет на токсичность и картину отравления соед. 48/80 у подопытных животных. Полученные факты дают основание полагать, что токсичность 48/80 для теплокровных и, тем более, для хладнокровных животных имеет сложную природу и не может быть объяснима исключительно действием, опосредованным через дегрануляцию ТК и освобождение биогенных аминов.

II. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЯ 48/80

Фармакологические свойства соед. 48/80 исследовались в условиях целостного организма и на изолированных органах. Влияние его на систему кровообращения и дыхание изучалось в острых опытах на 25 крысах-самцах, наркотизированных уретаном. Установлено, что внутривенное введение 48/80 в дозах 0,5-1,0 мг/кг вызывает выраженную гипотензивную реакцию, в течении которой четко различимы две стадии: вслед за инъекцией наступает резкое падение кровяного давления, в среднем на 75-80 мм.рт.ст., затем оно несколько стабилизируется, а спустя 2-3 минуты постепенно снижается до нуля на протяжении 20-30 минут. Изменения дыхания также отличаются определенной фазностью: вначале резкой гипотензии сопутствует кратковременная одышка, но спустя 5-6 минут глубина и частота дыхания постепенно уменьшаются вплоть до полной его остановки. Сердечная деятельность регистрируется еще на протяжении 4-5 минут.

Действие соед. 48/80 в дозах 0,8 и 0,6 мг/кг проявляется аналогично, однако коллапс и нарушения дыхания имеют более затяжной характер и приводят к смерти животных в течение часа после инъекции.

При введении либератора в дозах 0,5 и 0,4 мг/кг кровяное давление резко падает на 28-36 мм. рт. ст. и затем постепенно

снижается до момента гибели животных. Нарушения дыхания, незначительные вначале, постепенно усиливаются наряду с коллапсом, особенно в поздние сроки интоксикации. На фоне апное в агональной стадии у крыс нередко наблюдается кратковременное повышение кровяного давления без возобновления дыхательных движений.

Введение малых доз либератора (0,1-0,2 мг/кг) сопровождается кратковременной гипотензией с последующим быстрым восстановлением артериального давления до исходного уровня, однако спустя довольно длительный латентный период (15-30 минут) наблюдается прогрессирующее снижение кровяного давления и угнетение дыхания, приводящие к гибели животных через 2,5-4 часа с момента инъекции.

При сопоставлении эффектов соед. 48/80 у интактных и наркотизированных крыс заметно значительное повышение токсичности в условиях острого опыта. Это, по-видимому, можно объяснить выраженной гипотермией, развивающейся под влиянием наркоза, фиксацией животных (гипокинезия), а также возможным потенцированием эффектов либератора уретаном.

В отдельной серии опытов на крысах изучалась фармакологическая активность растворов (в воде) соед. 48/80 после хранения их при +4°C на протяжении от 6 месяцев до 2,5 лет. В условиях острого опыта с регистрацией кровяного давления и дыхания установлено, что снижения биологической активности либератора при длительном хранении его растворов не происходит.

Сопоставление влияния испытуемого образца соед. 48/80 и зарубежного коммерческого препарата фирмы Burroughs Wellcome а. С^о на кровяное давление и дыхание крыс показало, что первый в одинаковых дозах вызывает несколько более выраженные циркуляторные

10

и дыхательные расстройства у подопытных животных.

В концентрациях, оказывающих токсическое действие в условиях целостного организма, соед. 48/80 не оказывает существенного влияния на функцию изолированного сердца и органов с гладкой мускулатурой. Так, оно не влияет на сосуды изолированного уха кролика в концентрациях 10^{-6} - $2,5 \cdot 10^{-5}$, не изменяет тонус изолированной кишки кролика в разведениях 10^{-6} - 10^{-5} и только в концентрациях 10^{-5} - $2,5 \cdot 10^{-4}$ стимулирует, а в более высоких угнетает перистальтику кишечника. Пороговая концентрация соединения, оказывающая кардиотоническое действие, близка к 10^{-6} , в разведении 10^{-5} оно увеличивает частоту и снижает амплитуду сердечных сокращений, а в концентрации 10^{-3} вызывает остановку сердца. Функции изолированных органов, как правило, восстанавливаются при отмывании соед. 48/80, необратимыми являются лишь эффекты высоких концентраций (10^{-4} - 10^{-3}).

В опытах на мышах показано, что соед. 48/80 (5 мг/кг, внутривенно) повышает проницаемость общей сосудистой сети и вызывает резкое сгущение крови, что проявляется значительным возрастанием показателей гематокрита, нормализация которых происходит после исчезновения видимых симптомов интоксикации. Та же доза либератора ведет к глубокому падению ректальной температуры. Гипотермическая реакция служит отражением циркуляторных расстройств (коллапс, сгущение крови) и нарушения дыхательной функции. Она появляется вскоре после введения 48/80, достигает максимума на высоте проявлений интоксикации (через 30 минут после инъекции ректальная температура снижается в среднем на $8,8^{\circ}\text{C}$) и регистрируется более длительный срок, чем видимые признаки отравления. Определение гематокрита и измерение ректальной температуры могут быть использованы, учитывая их выраженность и

простоту методик их исследования, для характеристики биологической активности соед. 48/80 у теплокровных животных.

III. ДЕГРАНУЛИРУЮЩЕЕ И ГИСТАМИНСВОБОЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕДИНЕНИЯ 48/80 НА ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ КРЫС.

Для оценки специфической активности исследуемого образца соед. 48/80 исследовалось дегранулирующее влияние его на ТК брыжейки, а также освобождение гистамина из мастоцитов перитонеальных смывов крыс в сравнении с коммерческим препаратом фирмы Burroughs Wellcome а. со. При изучении дегранулирующего действия в условиях целостного организма либератор вводился крысам-самцам (вес 110-125 г, по 5 животных в группе) в дозах 6,25; 12,5; 25 и 50 мкг/100 г в постоянном объеме (0,2 мл/100 г) 0,9% раствора хлорида натрия. ТК исследовались через 15 минут, 2 и 24 часа, а при дозе 50 мкг/100 г через 3, 6, 8 и 10 дней с момента инъекции. Опыты *in vitro* проводились следующим образом: изолированная брыжейка крысы рассекалась на отрезки, которые погружались в питательный раствор Uvnäs и Thon (1959), содержащий соед. 48/80 в концентрациях 3,125; 6,25; 12,5; 25 и 50 мкг/мл и инкубировались в течение 8 минут при 37°C. После фиксации брыжейки метиловым спиртом и окрашивания 1% раствором толудинового винаго готовились гистологические препараты. Под микроскопом исследовалась морфология ТК, определялась степень и подсчитывалось количество дегранулированных клеток (в %).

Гистаминсвобождающее действие соед. 48/80 в концентрациях 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0 и 4,0 мкг/мл исследовалось на смывах перитонеальных клеток крыс, получаемых по методу Uvnäs и Thon (1959). Взвесь клеток в присутствии либератора инкубировалась 15 минут при 37°C. После осаждения клеток центрифугированием (3000 об/мин., 3 минуты) надосадочная жидкость отсасыва-

ласть, а осадок суспензировался в питательном растворе. Белок в обеих пробах осаждался 10% раствором трихлоруксусной кислоты. Гистамин экстрагировался из клеточного осадка нагреванием на водяной бане (3 мин.) и определялся флуорометрическим методом Shore P.A. и соавт. (1959).

Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам соед. 48/80 вызывает дегрануляцию ТК брыжейки, степень выраженности которой зависит от дозы либератора и зрелости мастоцитов. Так, отчетливое дегранулирующее действие обнаруживается при дозе 6,25 мкг/100 г (концентрация 31,2 мкг/мл). У крыс, забитых через 15 минут после инъекции, ТК увеличены в размерах, гранулы их набухают и более отчетливо контурируются на периферии цитоплазмы. У 11,6% мастоцитов обнаруживается выход единичных гранул за пределы клетки — начальная стадия дегрануляции.

После воздействия соед. 48/80 в дозе 12,5 мкг/100 г дегранулируют около 32% ТК, среди которых преобладают эллипсы, окруженные ореолом зерен. Доза 25 мкг/100 г приводит к дегрануляции почти 90% мастоцитов, большая часть которых окружена массой внеклеточных зерен и они напоминают "тутовые ягоды". Часть клеток подвергается полному распаду и гранулы их лежат свободно во внеклеточной среде. При воздействии соед. 48/80 в дозе 50 мкг/100г происходит тотальная дегрануляция клеток, на месте локализации которых выявляются беспорядочные скопления метакроматических гранул, непрореагировавшие элементы (компактно мелкие, интенсивно окрашенные клетки) составляют около 5%. В более поздние сроки после введения 48/80 нарастания дегрануляции не происходит, а наблюдается уменьшение популяции ТК в брыжейке, т.к. скопления зерен на месте распада клеток растворяются и фагоцитируются. Число выявляемых мастоцитов заметно уменьшается через 2 часа

после инъекции, а спустя I сутки — падает почти в два раза.

Дальнейшая судьба популяции ТК брыжейки изучалась в опытах после введения 48/80 в дозе 50 мкг/мл, вызывающей уменьшение числа выявляемых мастоцитов на 50% к исходу первых суток. Установлено, что через 3-е суток после инъекции число выявляемых ТК увеличивается и составляет 69% контроля, причем 32,2% клеток сохраняют признаки дегрануляции средней степени выраженности. Через 6 и 8 дней количество мастоцитов в брыжейке составляет 79 и 91 % исходного уровня, причем преобладают элементы слабо насыщенные метакроматическими гранулами, по-видимому, относящиеся к новообразованным клеткам. Число ТК, обнаруживающих признаки дегрануляции, уменьшается до 12,5-6,8%; как правило, они окружены единичными зернами. Очевидно, дегрануляция в данном случае отражает повышенную активность клеток, а не является следствием влияния соед. 48/80. Через 10 суток после инъекции популяция ТК в брыжейке крис почти полностью восстанавливается, однако насыщенность цитоплазмы гранулами остается ниже, чем в норме. Слабо выраженная дегрануляция (2-3%) способствует нормальному состоянию клеток.

С целью уточнения эффективных концентраций соед. 48/80, вызывающих дегрануляцию ТК, изучалось его действие в опытах на изолированных препаратах брыжейки крис. Показано, что инкубация брыжейки в питательном растворе, содержащем либератор в концентрации 3,125 мкг/мл, сопровождается отчетливыми признаками дегрануляции — выброс единичных гранул наблюдается у 24,4% мастоцитов. При увеличении концентрации 48/80 вдвое дегрануляция наблюдается, в среднем, у 59% ТК, приобретающих характерный вид "тутовых ягод". При концентрации 12,5 мкг/мл и выше реагируют почти все мастоциты, степень дегрануляции которых значи-

тельно варьирует: от выброса единичных гранул до разрыва клеточной оболочки, приводящего к диффузному рассеиванию зерен.

На ТК, отмытых из брюшной полости крыс, установлено, что 48/80 является высокоэффективным либератором гистамина. Аминоосвобождающий эффект соединения прямо пропорционален логарифму концентрации его в питательной среде вплоть до эффекта насыщения. В разведениях 0,125 мкг/мл оно освобождает 11,5% гистамина, содержащегося в ТК, а в концентрациях 1 и 2 мкг/мл соответственно - 62 и 71,1%. Дальнейшее повышение концентрации либератора заметно не увеличивает выхода амина. По эффективности гистаминоосвобождающего действия на изолированные ТК крыс исследуемый образец соед. 48/80 не уступает зарубежному коммерческому препарату фирмы Burroughs Weelcome а. с^о. ЕД₄₀ (концентрация, вызывающая освобождение 40% гистамина) для исследуемого и зарубежного образцов соединения существенно не различается (0,47 и 0,44 мкг/мл), что позволяет считать пробы равноэффективными.

IV. СОЕДИНЕНИЕ 48/80 КАК ЛИБЕРАТОР ГИСТАМИНА В КРОВИ, КОЖЕ И ЛЕГКИХ КРЫС.

В опытах на 78 крысах Вистар обоего пола изучалось влияние одно- и многократного внутрибрюшинного введения соед. 48/80 на содержание гистамина в крови, коже и легких. Забой животных производился после однократного введения в дозе 1 мг/кг спустя 1 и 3 часа, 1, 3 и 7 суток после пятикратного введения возрастающих доз (1,0; 1,25; 1,5; 1,75 и 2 мг/кг) с 3-х часовыми интервалами - через 10 часов, 7 и 13 суток и после пятикратного введения возрастающих доз (1,0; 1,3; 1,6; 1,9 и 2,25 мг/кг) с суточными интервалами - через 24 часа, 7 и 13 суток с момента последней инъекции. Пробы крови и тканей гомогенизировались в присутствии 10% раствора трихлоруксусной кислоты. Гистамин извлекался из кислых экстрактов на ионообменнике (амберлит IRC-50

по методике Grossland A.L. и соавт. (1961) и определялся биологически на отрезке подвздошной кишки морской свинки по Code C. и Mc. Intire F. (1956).

Соед. 48/80 вызывает кратковременное повышение уровня гистамина в крови, а также глубокое и длительное снижение его содержания в коже и легких крыс. Так, через 1 час после однократной инъекции уровень амина в крови повышается в 2,5 раза. Фаза гистаминемии совпадает с развитием выраженных клинических проявлений интоксикации (угнетение, мышечная слабость, цианоз лап, ушей, хвоста). Через 3 часа после инъекции содержание гистамина в крови значительно снижается по отношению к предыдущим цифрам и приближается к исходному уровню (121,5% нормы). Через 1 и 3 суток концентрация амина в крови подопытных крыс несколько ниже исходной, а спустя 7 дней с момента инъекции не отличается от контрольных цифр.

В коже крыс через 1 час после инъекции содержание гистамина составляет 26,3%, а через 3 часа - 16,4% против нормы. В последующие сроки происходит восстановление его уровня, которое протекает с достаточно высокой скоростью: через 1 сутки после инъекции его уровень составляет 24,1%, на 4-е сутки - 68,1% контрольных цифр. Через 7 суток после введения соед. 48/80 содержание гистамина в коже крыс существенно не отличается от нормы.

В легких через 1 час после инъекции либератора содержание гистамина снижается до 15,9% контроля, а спустя 3 часа возрастает по отношению к предыдущим цифрам почти в два раза (31,9%). У крыс, забитых на 2-е и 4-е сутки, уровень амина в легочной ткани еще более повышается и составляет соответственно 40,8 и 71,2% нормы. Восстановление содержания гистамина к исходным

цифрам происходит на 8-е сутки после затравки.

При пятикратном введении соед. 48/80 с 3-х часовыми интервалами не удается получить более глубокой деплеции гистамина, чем это возможно при однократной инъекции. У крыс, забитых через 10 часов с момента последнего введения либератора, его содержание в коже составляет 24,4%, в легких - 26,5% и в крови - 70,6% контрольного уровня. Вместе с тем, применение повторных инъекций вносит существенную качественную особенность в характер деплеции гистамина - скорость восстановления его исходного уровня в этом случае значительно уменьшается. Так, через 7 суток с момента последней инъекции содержание гистамина в тканях хотя и несколько повышается (в коже - 30,08%, легких - 57% и крови - 71,4%), однако остается значительно ниже, чем после разового введения соед. 48/80, когда уровень амина к тому же сроку восстанавливался до нормы. На 14 сутки статистически достоверное снижение содержания гистамина еще сохраняется в легких, тогда как его уровень в коже и крови крыс существенно не отличается от нормы.

Пятиразовое введение соед. 48/80 с интервалами 1 сутки вызывает глубокое и длительное истощение запасов гистамина в коже и менее выраженную деплецию в легких и крови. Через 1 сутки с момента последней инъекции его содержание в коже составляет 4,82% легких - 20,1% и крови - 60% нормы. В более поздние сроки уровень амина в коже и легких восстанавливается примерно с одинаковой скоростью, существенно превышающей скорость нормализации его в крови. Так, на 8-е сутки уровень гистамина в коже возрастает до 46,1%, легких - 66,5% и крови - 67,8% контроля. У крыс, забитых на 14 день с момента последней инъекции, статистически достоверных различий в содержании амина в коже, легких и крови по отношению к контролю не обнаружено.

Сопоставление скорости восстановления популяции ТК брыжейки и содержания гистамина в коже, легких и крови одних и тех же крыс после воздействия соедин. 48/80 показывает, что эти процессы протекают, в основном, параллельно. В ранние сроки (1 и 3 часа) после однократного введения либератора наблюдается тотальная дегрануляция мастоцитов брыжейки, повышение содержания амина в крови и понижение — в коже и легких. Восстановление популяции ТК и уровня гистамина в тканях и крови к исходным цифрам наступает на 8-е сутки после инъекции. Пятикратное введение 48/80 с интервалами 3 и 24 часа ведет к полному исчезновению мастоцитов в брыжейке, а также к глубокому и длительному падению уровня амина в тканях крыс. Только на 14-е сутки с момента последней инъекции количество выявляемых мастоцитов в брыжейке и содержание гистамина в тканях подопытных животных достигают исходного уровня.

У. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК БРЫЖЕЙКИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЕЩЕСТВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ И ВЛИЯНИЕ ИХ НА ДЕГРАДУИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СОЕДИНЕНИЯ 48/80.

ТК представляют интерес для исследователей как объект для поиска средств, действующих на патологические процессы, опосредованные через их функцию. Сюда относятся реакции гиперчувствительности, воспаление, шок, лучевая болезнь, процессы кальцификации и кальцергии, нарушения проницаемости капилляров и др. Их можно использовать и как модель для изучения механизмов клеточной секреции, протекающей путем выброса в межклеточную среду гранул, концентрирующих биологически активные вещества. Многие явления секреции могут быть общим для клеток различной природы. В частности, сходными могут быть механизмы проведения сигнала внутрь секреторной клетки с ее поверхности, на которую воздействует стимул, способы запуска и сущность работы внутриклеточ-

ного устройства, непосредственно осуществляющего выброс гранул, энергетическое обеспечение секреции и т.д. ТК являются удобным объектом для таких исследований, поскольку они доступны в изолированном виде, секреторную реакцию их можно учитывать количественно по тестам дегрануляции и освобождения гистамина, а процесс секреции специфически вызывать с помощью соед. 48/80, на воздействие которого клетка отвечает активной реакцией как и на естественные стимулы. Модель ТК-соед.48/80 можно применить также для выявления и оценки действия веществ, ингибирующих тканевое дыхание и другие ферментативные процессы, принимающие участие в дегрануляции клеток.

Учитывая вышеизложенное, в опытах на изолированной брыжейке крыс по методике Uchida и соавт. (1961) был проведен скрининг веществ в двух направлениях: способных вызывать дегрануляцию ТК или же тормозить дегранулирующий эффект соед. 48/80 (ингибиторы 48/80). Обследованию подвергнуты 118 фармакологических препаратов или химических веществ. Многие из них впервые исследовались по данным тестам. По фармакологическим признакам выделены группы наркотиков, анальгетиков, вегетотропных средств, антигистаминов, местных анестетиков, ингибиторов тканевого дыхания и сульфгидрильных групп; а также блокаторов некоторых ферментов. Все другие вещества сгруппированы по их химическим признакам, главным образом, наличию атомов азота или иных функциональных групп.

Проведенные исследования показывают, что дегрануляторы ТК или блокаторы их ответной реакции на воздействие соед. 48/80 можно найти в различных классах химических веществ. Соединения, вызывающие дегрануляцию клеток, условно можно подразделить на два типа. Одни из них, по-видимому, являются веществами, акти-

вирующими ТК подобно соед. 48/80, другие, вероятно, вызывают неспецифическое повреждение клеточных мембран и лизис мастоцитов. На основе полученных данных не представляется возможным связать дегранулирующее действие соединений с какой-либо определенной фармакологической активностью. Так, дегрануляторами являются анальгетики морфин и гидрокодон, миорелаксанты тубокурарин и паралион, ганглиоблокатор сфериофизин, антибиотик полимиксин. Для некоторых из них доказан активный характер ответной реакции ТК. Вещества этой группы объединяет то, что все они являются органическими основаниями и существуют в катионной форме при pH организма и инкубационной среды. Дегрануляторы, действие которых можно отнести к неспецифическому типу, являются, главным образом, детергентами, либо амфолитами, т.е. содержащими ионизированную и гидрофобную группировки. Соединения такого типа обладают способностью вызывать лизис биологических и искусственных мембран. Таковы алифатические и ароматические амины (катионы), бензойная кислота (анион); по-видимому, к ним можно причислить и носители сильных диполей, содержащие гидрофобные группировки (диметилформальдегид, ацетонитрил, диметилглиоксим).

Вещества, блокирующие реакцию ТК на действие соед. 48/80, довольно многочисленны и, вероятно, разнообразны по механизму действия. Активную реакцию мастоцитов угнетают вещества, оказывающие общетоксическое действие, например, наркотические вещества (гексенал), ингибиторы тканевого дыхания (2,4-динитрофенол, цианид калия), окислительного фосфорилирования и сульфгидрильных групп (сулема). Возможно, что с подобными свойствами связано и тормозящее действие на процесс дегрануляции ТК ряда других соединений принадлежащих к различным классам (фелазин, гидразин, диакарб).

Вместе с тем, среди блокаторов активной реакции мастоцитов выделяется целая группа веществ, относящихся к различным фармакологическим классам, которые действуют на рецепторы возбудимых мембран нервных и мышечных клеток — антигистамины (димедрол, дипразин, этаперазин, димебон, эткалин и другие производные тетрагидро- γ -карболина) холинолитики (спазмолитин, амизил), β -адренолитики (неталид), местные анестетики (дикаин, новокаин), имидазол, триптамин, хинин. Все эти вещества, подобно дегранулятограм тубокурарину, морфину, парамону, являются азотсодержащими катионами и характеризуются, в основном, широким спектром фармакологических свойств, хотя то или иное их действие преобладает по сравнению с другими в зависимости от степени изостеризма рецепторов и структуры вещества. Представляется вполне допустимым, что существует определенное родство мембран ТК, возможно, и триггерных механизмов на их поверхности со специфическими рецепторами возбудимых мембран на нервных и мышечных клетках.

VI. АНАЛИЗ РОЛИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ОРГАНИЗМА С ПОМОЩЬЮ СОЕДИНЕНИЯ 48/80.

Присущие соед. 48/80 свойства позволяют использовать его в качестве фармакологического анализатора для выяснения роли ТК и их биологически активных компонентов в патогенезе лучевого поражения и механизме действия радиопротекторов, а также как средство с возможным влиянием на радиочувствительность животных и протекание аллергических реакций в облученном организме. Литературные данные о применении 48/80 в радиобиологии немногочисленны и посвящены, главным образом, изучению его как радиопротектора Alexander P. и соавт., 1955; Beaumariage M.L., 1958; Zweifach B.V. и соавт., 1959; Radiovojević D.V. и соавт., 1960; Van den Brenk H.A.S., Naas M., 1961).

Для исследования роли ТК и эндогенного гистамина в патогенезе лучевого поражения и как фактора радиорезистентности проведено две серии опытов на мышах-самках. В первой - соед. 48/80 вводилось животным (по 10 мышей в группе) внутривенно в дозе 3,2 мг/кг за 15 минут до облучения с целью создания высокой концентрации гистамина в крови к моменту воздействия ионизирующей радиации. Во второй серии опытов (по 15 мышей в группе) путем пятикратного введения возрастающих доз (1,5; 1,875; 2,25; 2,625 и 3,0 мг/кг с интервалами 3 и 24 часа разрушались ТК и истощались запасы гистамина в организме задолго до облучения. Контрольным животным вводился изотонический раствор хлорида натрия по 0,1 мл/10г на инъекцию. Лучевая болезнь вызывалась однократным тотальным гамма-облучением в дозе 900р (мощность 103 р/сек) на установке "Гамма-целл-220" с зарядом Co^{60} . Критериями радиозащитного эффекта служили клиническая картина лучевой болезни, изменение веса и выживаемость животных на протяжении 30 дней после облучения.

Установлено, что соед. 48/80 в дозах, близких к ДМТ, обладает слабым радиозащитным действием. Наибольший радиопротекторный эффект (выживаемость 20% и увеличение продолжительности жизни) наблюдается при введении либератора за 15 минут до облучения, когда лучевое воздействие падает на максимум проявлений интоксикации, вероятно, соответствующий наиболее выраженной гистаминемии. Повышение дозы 48/80 (120% ДМТ) не приводит к заметному усилению радиозащитного действия, что, возможно, объясняется предельным характером реагирования ТК на воздействие либератора. Увеличение интервала между инъекцией 48/80 и облучением (2,5 часа) вызывает отчетливую задержку в развитии лучевых поражений желудочно-кишечного тракта - сглаживание первого пика смерт-

ности, хотя и не предотвращает гибели животных. В виду того, что к моменту лучевого воздействия содержание гистамина в крови и тканях мышей падает ниже исходного уровня, можно предположить, что ослабление кишечного синдрома связано с предотвращением эффектов эндогенного амина как радиотоксина.

В опытах с введением либератора за 15-150 минут до облучения нельзя, однако, достаточно четко дифференцировать два возможных механизма радиозащитного действия 48/80: с одной стороны - роль выраженной гистаминемии, оказывающей противолучевой эффект и с другой - значение истощения запасов тканевого амина, ослабляющего развитие пострадиационной гистаминемии и интоксикации. В этом интервале неизбежны перекрестные эффекты: вызванное либератором повышение содержания гистамина в крови перед облучением сохраняется и в пострадиационном состоянии, где может играть уже не защитную, а патологическую роль.

Истощение запасов гистамина в тканях мышей путем многократных инъекций соед. 48/80 оказывает весьма незначительный радиозащитный эффект по критерию 30-дневной выживаемости (7,5%) и уменьшению смертности при кишечном синдроме. Это, по-видимому, связано с уменьшением количества ТК в организме перед облучением и, следовательно, ослаблением их участия в лучевой токсемии.

С целью изучения реакций облученного организма на эндогенный гистамин и другие биологически активные компоненты ТК исследовалась токсичность соед. 48/80 для облученных мышей (650 p) при внутривенном введении по методу Dixon и Mood (1949) в модификации Kimbale и соавт. (1956) на 2-е; 4-е; 10-е и 20-е сутки лучевой болезни. Установлено, что токсичность соед. 48/80 для облученных мышей существенно не отличается от контроля. Не наблюдается и видимых отклонений в клинической картине отравления ли-

бератором, которая подробно описана выше. Полученные данные свидетельствуют о том, что сублетальное облучение мышей не приводит к заметному изменению чувствительности организма к гистамину и другим биологически активным агентам, освобождаемым из ТК при отравлении соед. 48/80.

Дегрануляция, нарушение морфологии и уменьшение популяции ТК соединительной ткани при облучении животных являются широко известным фактом. Вместе с тем, вопрос о том, в какой мере постлучевые изменения морфологического строения мастоцитов отражаются на их функциональной способности и секреторной активности, остается открытым. Для выяснения изменений функционального состояния ТК, происходящих в результате воздействия ионизирующей радиации, исследовалось влияние облучения крыс в дозе 600 р (Co^{60} , 49 р/сек) на содержание гистамина в мастоцитах брюшной и плевральной полостей. Животные (по 6 крыс в группе) забивались на 5-е и 8-е сутки лучевой болезни. Исследовалась также реакция взвеси перитонеальных ТК этих же крыс на соед. 48/80 в концентрациях 0,36; 0,5; 0,7Г; 1,0; 1,4Г мкг/мл при инкубации в термостате (30 мин., 36°C).

Показано, что облучение животных вызывает выраженное и длительное уменьшение (на 26-35%) содержания гистамина в ТК брюшной и плевральной полостей. В то же время глубоких повреждений клеток при этом не происходит, так как спонтанный выход амина при инкубации клеточной взвеси, отмытой из брюшной и плевральной полостей, заметно не отличается от контроля (необлученные крысы) и лишь несколько уменьшается ответная реакция их на соед. 48/80. При этом снижается не только эффект пороговых концентраций (либератор в концентрации 0,36 мкг/мл освобождает 25,2% гистамина из ТК контрольных животных и 18,2% - на 5-е сутки лучевой

болезни), но уменьшается также величина ответной реакции. Предельный уровень освобождения амина, который существенно не удается повысить увеличением дозы либератора, составляет соответственно, но 82,4 и 70% для мастоцитов здоровых и облученных крыс.

Таким образом, уменьшение популяции мастоцитов у облученных животных, выраженные изменения их морфологической структуры, сочетаются с уменьшением содержания в них гистамина и снижением ответной реакции на раздражающие (дегранулирующие) стимулы. Все это, по-видимому, имеет немаловажное значение в развитии постлучевых поражений соединительной ткани.

В доступной литературе мы не нашли данных о прямом действии ионизирующей радиации на ТК, поэтому нами были проведены опыты с гамма-облучением в дозах 10-80 кр и 40-320 кр взвеси перитонеальных мастоцитов крыс в изотоническом солевом растворе. Критериями оценки функционального состояния их служили освобождение гистамина из клеточной взвеси непосредственно после воздействия ионизирующей радиации и инкубации в термостате (30 мин., при 36°C), а также реакция облученных клеток на соед. 48/80. Установлено, что изолированные ТК обладают высокой радиорезистентностью. Лучевое воздействие в дозах от 10 до 320 тысяч рентген не повышает (в сравнении с контролем) выхода гистамина из клеток в питательную среду как непосредственно после облучения, так и при последующей инкубации, которая могла бы способствовать реализации скрытых повреждений. Облучение клеточной взвеси в дозах 10-80 кр существенно не изменяет реакции мастоцитов на соед. 48/80, что свидетельствует о сохранении целостности механизмов, обеспечивающих активный секреторный ответ ТК. При воздействии ионизирующей радиации в дозах 40-320 кр наблюдается потеря чувствительности клеток к либератору. Аналогичные изме-

нения имели место и в контроле, что свидетельствует о снижении функциональной чувствительности мастоцитов в результате длительного стояния при комнатной температуре (облучение и подготовка в нему занимают около 2-х часов). Облучение в дозе 320 кр не изменяет общего содержания гистамина в клеточной взвеси. Учитывая тот факт, что гистамин определялся высокочувствительным биологическим методом на отрезке кишки морской свинки, можно считать, что амин не подвергается распаду при гамма-облучении в дозах до 320 кр.

Высокая радиорезистентность изолированных ТК крыс свидетельствует о том, что изменения их в целостном организме являются вторичной реакцией, опосредованной через выделение радиотоксинов. Роль прямого действия ионизирующей радиации в развитии этого процесса не существенна.

ВЫВОДЫ

1. Соед. 48/80 высокотоксично для теплокровных и холоднокровных животных при парентеральном введении. Характерными симптомами отравления у теплокровных животных являются одышка, гиперемия и цианоз участков кожи, богатых ТК (уши, мордочка, лапы, хвост), мышечная слабость, кома. На вскрытии павших животных обнаруживаются гиперемия внутренних органов, спазмы кишечника, экссудация в брюшной и плевральной полостях. У лягушек 48/80 вызывает просветление кожи, продолжающееся около 2-х суток и длительное (29 суток) обездвиживание с полной арефлексией. Антигистаминные препараты (димедрол, димефон, эткалин) и антагонист серотонина (БАС) не изменяют токсичности соед. 48/80 и клинику интоксикации у мышей, кроликов и лягушек.

2. Введение соед. 48/80 внутривенно (в острых опытах на крысах) вызывает глубокое и длительное снижение кровяного дав-

ления и угнетение дыхания, хотя его действие на функции изолированных органов незначительное. В разведении 10^{-5} либератор обладает слабым кардиотоническим действием на изолированное сердце лягушки и несколько расширяет сосуды уха кролика; перистальтику отрезка тонкой кишки кролика тонизирует лишь при увеличении концентрации в 2,5–25 раз. В токсических дозах соед. 48/80 вызывает у мышей развитие циркуляторных расстройств и повышение проницаемости сосудистой сети, что приводит к значительному стазу крови и падению ректальной температуры.

3. Соед. 48/80 является высокоэффективным дегранулятором ТК соединительной ткани. Внутривентриальное введение его крысам в дозах 7,5–12,5 мкг на животное вызывает отчетливую дегрануляцию мастоцитов брыжейки. При увеличении дозы до 25–50 мкг реагируют более 80% клеток, многократное введение высоких доз (1,0–2,25 мг/кг) приводит к распаду и исчезновению ТК в брыжейке. Восстановление популяции мастоцитов в этих условиях происходит на протяжении 16 суток. Пороговая концентрация 48/80, действующая на ТК изолированной брыжейки составляет около 3 мкг/мл, а концентрация, вызывающая дегрануляцию 50% клеток, близка к 6 мкг/мл. Соед. 48/80 является активным либератором гистамина из изолированных мастоцитов крыс. Аминсвобождающий эффект соединения в диапазоне 0,25–2,0 мкг/мл прямо пропорционален логарифму его концентрации в питательном растворе. Установлено, что по активности действия на кровяное давление и дыхание (острые опыты на крысах) и на изолированные перитонеальные ТК исследуемый образец соед. 48/80 несколько превосходит или равен зарубежному коммерческому препарату.

4. Внутривентриальное введение соед. 48/80 в дозе 1 мг/кг вызывает глубокое и длительное снижение содержания гистамина в ко-

на и легких крыс и резкую гистаминемию в ранние сроки после инъекции. Пятикратное введение возрастающих доз соединения (1,0; 1,25; 1,5; 1,75; 2,0 мг/кг) с 3-х часовыми интервалами между инъекциями не приводит к более глубокому истощению запасов амина в тканях, чем это наблюдается при однократной инъекции, однако скорость восстановления гистамина до исходного уровня замедляется почти вдвое. Наибольшее снижение содержания гистамина в организме животных достигается введением возрастающих доз соед. 48/80 (1,0; 1,3; 1,6; 1,9; 2,25 мг/кг) с суточными промежутками. Восстановление популяции ТК брыжейки и содержания гистамина в тканях и крови крыс после воздействия либератора протекают, в основном, параллельно.

5. Соед. 48/80 использовалось для скрининга веществ, способных вызывать дегрануляцию, либо блокировать ответную реакцию ТК на воздействие либератора. Показано, что дегрануляцию мастоцитов изолированной брыжейки крыс могут вызывать вещества весьма различные по химическому строению и фармакологическим свойствам. Одни из них (морфин, тубокурарин, параамион, сферофизин, полимиксин и др.) являются азотсодержащими основаниями и вызывают активную ответную реакцию ТК подобно соед. 48/80, другие обладают неспецифическим повреждающим действием на клеточные мембраны и вызывают лизис мастоцитов. Так действуют детергенты и амфолиты (соединения, содержащие гидрофильную и гидрофобную группировки), сильные диполи. Ингибиторы действия соед. 48/80 на ТК довольно многочисленны и, по-видимому, весьма разнообразны по механизму действия. Активный ответ мастоцитов угнетают вещества общетоксического действия, например, ингибиторы тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и сульфгидрильных групп; антигистамины, анестетики и др. Определенной

зависимости между способностью различных веществ вызывать де-грануляцию ТК либо блокировать их ответную реакцию на действие соед. 48/80 и фармакологической активностью не выявлено.

6. Соед. 48/80 применялось в качестве фармакологического анализатора для анализа роли ТК и их биологически активных компонентов в патогенезе лучевых поражений. Показано, что повышение уровня гистамина в крови мышей вследствие дегрануляции мастоцитов под действием 48/80 (3,2-4,8 мг/кг, внутривенно) за 15 минут, 1 и 2,5 часа до гамма-облучения (900 р, 103 р/сек) оказывает слабое радиозащитное действие по критерию 30-дневной выживаемости, однако в большей степени ослабляет проявление кишечного синдрома лучевой болезни и снижает раннюю гибель животных. Пятикратное введение возрастающих доз соединения (1,5; 1,875; 2,25; 2,625; 3,0 мг/кг) с 3-х часовыми и суточными интервалами с целью разрушения ТК и истощения запасов эндогенного гистамина в организме мышей оказывает менее выраженный радиопротекторный эффект, чем однократная инъекция. Токсичность соед. 48/80 для мышей в разные сроки (1-19 суток) лучевой болезни (650 р, 103 р/сек) такова же как и для интактных животных. Это свидетельствует о том, что сублетальное облучение, по-видимому, не изменяет чувствительности животных к эндогенному гистамину и другим биологически активным компонентам ТК, освобождаемым при воздействии либератора. У крыс облучение (600 р, 49 р/сек) ведет к выраженному и длительному уменьшению содержания гистамина в ТК брюшной и плевральной полостей. Воздействие ионизирующей радиации не предотвращает ответную реакцию мастоцитов облученных животных на соед. 48/80, хотя несколько и ослабляет ее. Вместе с тем, ТК, облученные вне организма, обладают высокой радиорезистентностью. Воздействие

радиации в дозах 10-320 кр не вызывает их распада или глубоких повреждений. Облучение в дозах 10-80 кр заметно не изменяет ответной реакции мастоцитов на воздействие 48/80, что свидетельствует о сохранении целостности механизмов, обеспечивающих активный секреторный ответ клетки. Изменения ТК у облученных животных являются одной из опосредованных реакций организма на лучевое воздействие. Прямое влияние ионизирующей радиации в развитии этого процесса не играет существенной роли.

7. Исследованный образец соед. 48/80 может быть рекомендован в качестве эффективного фармакологического анализатора для широкого использования в экспериментальной практике.

Список опубликованных научных работ по теме диссертации:

1. М. К. К е в р а. Влияние препарата 48/80 на содержание гистамина в некоторых тканях крыс. Тезисы докладов научной конференции "Регуляторная функция биогенных аминов". Л., 1970, 54.

2. Б. В. Д у б о в и к, М. К. К е в р а, А. С. Ш е в ч у к. Биологическая активность препарата 48/80. Материалы научной конференции молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения В. И. ЛЕНИНА. Обнинск, 1970, 48-50.

3. М. К. К е в р а, Б. В. Д у б о в и к. Анализ роли тучных клеток в лучевых поражениях организма с помощью соединения 48-80. Здравсохранение Белоруссии, 1973, 3, 87-88.

4. М. К. К е в р а. Морфологические изменения тучных клеток брыжейки белых крыс при воздействии веществ различных классов и влияние их на дегранулирующий эффект соединения 48/80. "Актуальные проблемы теоретической и практической медицины". Минск, 1973, 63-65.

5. М. К. К е в р а. Влияние соединения 48/80 на тучные клетки крыс. "Проблема гомеостаза в биологии и медицине". Минск, 1973, 54-55.

Материалы диссертации доложены на III съезде фармакологов СССР (Киев, 1971) и на заседании Белорусского общества фармакологов и токсикологов (Минск, 1973).

По материалам диссертации соединение 48/80 представлено в Фармакологический комитет МЗ СССР как препарат для клинико-экспериментальных исследований.

1

Подписано к печати 27/IV 1973 г. Формат 60x90 1/16. Печ.л. 2.
Уч.-изд.л. 1,31. Тираж 300 экз. Бесплатно. Заказ 901. Ротапринт
БелНИИРТИ.Минск,К.Маркса,10

7

100
111

1