

УДК 599: 539.1.047

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХИТОЗАНА ПРИ КОСТНОМОЗГОВОЙ ФОРМЕ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2010 г. *О.Ю. Ешкова, М.Н. Таламанова, Т.А. Веселова, А.Е. Мочалова, А.С. Корягин*

Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского

oksana2027@mail.ru

*Поступила в редакцию 10.04.2010*

Показано, что высокомолекулярный хитозан, в отличие от его олигомера, оказывает положительное терапевтическое действие на систему крови облучённых животных при курсовом пероральном введении.

*Ключевые слова:* хитозан, олигохитозан, лучевая болезнь, антиоксидантные свойства, пероральное введение, система крови.

### Введение

Ионизирующее излучение вызывает активацию свободнорадикальных процессов в клетках облучённого организма. Цепная реакция этих процессов, индуцированных дозой радиации, не прекращается после облучения [1, 2]. В последнее время увеличилось количество исследований, посвященных перекисному окислению липидов (ПОЛ) в биологических мембранах и веществам, которые тормозят процессы перекисидации – антиоксидантам [3]. В этом свете актуальным является поиск и разработка новых эффективных антиоксидантов. Перспективным представляется создание биопрепаратов на основе природных биологически активных полимеров, в частности хитозана.

Хитозан – (поли-(1,4)-2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкоза) – продукт деацетилирования второго по распространенности в природе полисахарида хитина. Интерес к нему связан с уникальными свойствами, такими как биосовместимость, физиологическая активность при отсутствии токсичности, доступность сырьевых источников [4, 5]. Хитозан способен выполнять функции иммуномодулятора, носителя лекарственных средств, проникать в межклеточное вещество. Ранее выявлены более выраженные антиоксидантные свойства олигомеров по сравнению с высокомолекулярным хитозаном [6].

Цель настоящей работы – исследование терапевтического и антиоксидантного действия хитозана с молекулярной массой  $\sim 10^5$  и его олигомера при пероральном введении экспериментальным животным после однократного гамма-

облучения в дозе 5 Гр, вызывающей развитие костномозговой формы лучевой болезни средней степени тяжести.

### Материалы и методы

Работа была проведена на белых нелинейных крысах-самцах массой 200–230 г, которые содержались на стандартном рационе вивария. Животные были разделены на 4 группы по 6 особей в каждой. 1-я группа – интактные животные, которые не подвергались каким-либо воздействиям и их показатели принимались за отнесенительную норму. 2-я группа – «контроль на облучение» – биопрепараты не получала и подвергалась только облучению. Животные опытных групп получали раствор олигохитозана (ОЛХЗ) (3-я группа; 100 мг/кг) и хитозан-ХТЗ (4-я группа; 40 мг/кг). Все животные, кроме интактных, подвергались однократному гамма-облучению в дозе 5 Гр (мощность – 1 Гр/мин; изотоп  $Co^{60}$ ).

Исследуемые препараты вводили через два часа после однократного облучения в объеме 1 мл перорально (через рот с помощью зонда) в течение 7 дней с периодичностью 1 раз в сутки. Забор крови осуществляли из подязычной вены на 1-е и 28-е сутки после окончания курса введения и определяли содержание продуктов ПОЛ в плазме крови и уровень гемоглобина в цельной крови [7]. После взятия крови у животных определяли количество кровяных клеток костного мозга в одной бедренной кости.

Результаты исследований обрабатывали статистически с помощью программы *BIOSTAT* с

Таблица 1

**Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови у крыс на 1-е и 28-е сутки после окончания введения биопрепаратов**

Группы	Время после облучения					
	1 сутки			28 суток		
	Диены, отн. ед. опт. пл.	Триены, отн. ед. опт. пл.	Основания Шиффа, отн. ед. опт. пл.	Диены, отн. ед. опт. пл.	Триены, отн. ед. опт. пл.	Основания Шиффа, отн. ед. опт. пл.
Интактные	0.269±0.006	0.048±0.001	0.85±0.06	0.220±0.006	0.035±0.002	0.57±0.05
Контроль на облучение	0.350±0.035*	0.079±0.012*	0.90±0.08	0.216±0.010	0.030±0.003	0.54±0.06
ОЛХЗ	0.337±0.014*	0.083±0.008*	0.88±0.05	–	–	–
ХТЗ	0.273±0.003 <sup>+#</sup>	0.044±0.002 <sup>+#</sup>	0.84±0.05 <sup>+</sup>	0.298±0.013 <sup>*+</sup>	0.057±0.002 <sup>*+</sup>	0.79±0.05 <sup>*+</sup>

Примечание: здесь и в табл. 2:  $p < 0.05$  по сравнению с \* – интактной группой, + – группой «контроль на облучение», # – крысами, получавшими ОЛХЗ.

Таблица 2

**Некоторые показатели системы крови крыс в разные сроки после облучения (5 Гр) при терапии хитозаном**

Группа	Гемоглобин		Кол-во клеток костного мозга в одной бедренной кости на 28-е сутки
	Время после облучения		
	1 сутки	28 суток	
Интактные	137.5±8.1	177.75±3.33	5.39±0.01
Контроль на облучение	126.0±7.8	142.25±2.96*	3.94±0.34*
ОХТЗ (100 мг/кг)	138.5±3.4	–	–
ХТЗ (40 мг/кг)	148.0±5.5 <sup>#</sup>	158.00±2.27 <sup>*+</sup>	7.60±0.75 <sup>*+</sup>

использованием непараметрических методов Крускала – Уоллиса и Ньюмана – Кейлса [8].

### Результаты и их обсуждение

В результате экспериментов было установлено, что на 1-е сутки после окончания введения биопрепаратов ХТЗ достоверно снижал содержание всех исследованных продуктов ПОЛ по сравнению с показателями в контроле, а ОЛХЗ уменьшал только уровень оснований Шиффа, т. е. проявлял слабую антиоксидантную активность (табл. 1). Уровень гемоглобина – один из наиболее чувствительных к радиационному поражению параметров состояния красной крови, отражающий функциональное состояние организма [1]. На 1-е сутки после окончания терапии уровень гемоглобина у крыс, получавших как ХТЗ, так и ОЛХЗ, был достоверно выше, чем у крыс контрольной группы.

Через 28 суток после окончания терапии интенсивность ПОЛ у животных, получавших ХТЗ, выше, чем у интактных и контрольных, что свидетельствует об ускорении обменных и восстановительных процессов (табл. 1). Достоверное увеличение содержания клеток костного мозга и более высокий уровень гемоглобина у животных группы ХТЗ обусловлено, по-видимому, пролиферативной активностью клеток красного костного мозга (табл. 2).

К 28 суткам после окончания введения биопрепаратов более 50% животных из группы ОЛХЗ погибло, что свидетельствует о негативном влиянии данного препарата на течение лучевой болезни (показатели этой группы не приводятся).

Таким образом, ОЛХЗ оказывает кратковременное антиоксидантное действие, а в последствии усиливает ПОЛ, что, по-видимому, является причиной его отрицательного влияния на

течение лучевой болезни. Высокомолекулярный ХТЗ является эффективным антиоксидантом и терапевтическим средством, ускоряющим репаративные процессы в костном мозге и периферической крови после радиопоражения, и может быть использован при создании эффективных фармацевтических препаратов для экстренной терапии лучевой болезни.

*Список литературы*

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Наука, 2004. 549 с.
2. Владимиров Ю.А. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран // Биофизика. 1987. Т. 32. № 5. С. 830–844.
3. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Наука, 2004. 344 с.
4. Скрыбин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение / Под ред. К.Г. Скрыбина. М.: Наука, 2002. 365 с.
5. Ravi Kumar M.N.V., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C. et al. Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives // Chem. Rev. 2004. V. 104. P. 6017–6084.
6. Xing R., Liu S., Guo Z. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13. P. 1573–1577.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. Т. 1. Мн.: Беларусь, 2000. 495 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.

**THERAPEUTIC EFFECTS OF CHITOSAN AT BONE MARROW FORM OF RADIATION SICKNESS IN LABORATORY ANIMALS**

*O.Yu. Eshkova, M.N. Talamanova, T.A. Veselova, A.E. Mochalova, A.S. Koryagin*

High molecular chitosan, in contrast to its oligomer, has a positive therapeutic effect on the blood system of irradiated animals at course oral administration.

*Keywords:* chitosan, oligochitosan, radiation sickness, antioxidant properties, oral administration, blood system.