

ИЗУЧЕНИЕ РАДИОЗАЩИТНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА E. COLI И ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛОВ

Шакуров М.М., Низамов Р.Н., Вагин К.Н., Ишмухаметов К.Т., Галлямова М.Ю.

Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности животных, г. Казань, Российская Федерация

Аннотация: В нескольких сериях экспериментов изучены профилактические и лечебные свойства препаратов на основе штаммов микроорганизмов E. coli «ПЛ-6» и продуктов их метаболизма с добавлением природных гидроокисей и гидросиликатов алюминия при острой лучевой болезни животных. Установлено, что микробные препараты и их метаболиты обладают радиозащитными свойствами, поэтому могут быть использованы в создании радиозащитных композиций.

Ключевые слова: продукты метаболизма E. coli, природные минералы, профилактика и лечение острой лучевой болезни.

STUDY OF RADIOPROTECTIVE PROPERTIES OF PREPARATIONS BASED ON E. COLI METABOLIC PRODUCTS AND NATURAL MINERALS

Shakurov M.M., Nizamov R.N., Vagin K.N., Ishmuhametov K.T., Gallyamova M.Y.

Federal state budgetary institution For Toxicological, radiation and biological safety of animals, Kazan, Russian Federation

Abstract: in several series of experiments, the preventive and therapeutic properties of preparations based on strains of E. coli "PL-6" microorganisms and products of their metabolism with the addition of natural hydroxides and aluminum hydrosilicates in acute radiation sickness of animals were studied. It was found that microbial preparations and their metabolites have radioprotective properties, so they can be used in creating radioprotective compositions.

Keywords: E. coli metabolic products, natural minerals, prevention and treatment of acute radiation sickness.

Цель исследований – разработка средств защиты сельскохозяйственных животных от радиационных поражений.

Окружающая человека и животных живая природа характеризуется понятием «техносфера». Это связано с загрязнением биогенных ниш отходами химической промышленности, продуктами ядерного расщепления урана и плутония вследствие радиационных инцидентов прошлых лет и прочего [4, 9]. Организм млекопитающих реагирует на эти условия всевозможными расстройствами на клеточно-системном уровне со всевозможными проявлениями в виде иммунодефицитных, депрессивных, аллергических и прочих состояний, что требует определенной коррекции [2, 3]. Ранее для повышения защитных сил организма использовали химические препараты. В настоящее время большее предпочтение отдается веществам биологической природы так как они менее вредны, не оказывают побочных эффектов [1, 7, 10].

В связи с этим отдел радиобиологии ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» в рамках установленных Заданий проводит скрининговые исследования веществ биологической природы, обладающих иммуностимулирующим, адаптогенным, иммуномодулирующим, реактогенным, антиоксидантным и радиозащитным действиями и данные исследования являются этапом указанных работ [5, 6, 8].

В трех сериях экспериментов оценены лечебно-профилактические свойства препаратов на основе микробных клеток штамма кишечной палочки E. coli «ПЛ-6» и их метаболитов при радиационном поражении животных.

В первой серии в качестве моделей было использовано 60 белых мышей с живой массой 18-20 г, разделенных по принципу аналогов на 12 групп по 5 животных в каждой группе.

Опытным животным вводили микробные композиции на основе культуры клеток E. coli «ПЛ-6», а также продукты их метаболизма с добавлением различных компонентов: гидросиликата алюминия (1-я, 4-я, 6-я, и 9-я группы), гидроокиси алюминия (2-я, 5-я, 7-я и 10-я группы) из расчета 10 % к объему и 0,5 % формалина (3-я и 6-я группы). Препараты вводили подкожно однократно в область внутренней

части бедра в дозе 0,1 мл/гол. Мыши 11-й и 12-й групп служили в качестве контроля облучения и биологического контроля (табл. 1).

Таблица 1 - Схема опыта

Препарат №	Состав рецептур	Тип применения	N
1	Суспензия клеток E. coli в культуральной жидкости с добавлением гидросиликата алюминия из расчета 10 % к объему.	Профилактика	5
		Лечение	5
2	Суспензия клеток E. coli в культуральной жидкости с добавлением гидроокиси алюминия из расчета 10 % к объему.	Профилактика	5
		Лечение	5
3	Суспензия клеток E. coli в культуральной жидкости с добавлением 0,5 % формалина из расчета 10 % к объему.	Профилактика	5
		Лечение	5
4	Культуральная жидкость с добавлением гидросиликата алюминия из расчета 10 % к объему.	Профилактика	5
		Лечение	5
5	Культуральная жидкость с добавлением гидроокиси алюминия из расчета 10 % к объему.	Профилактика	5
		Лечение	5

Примечание: N – количество животных.

Во второй серии экспериментов 130 белых мышей с аналогичной живой массой по принципу аналогов было разделено на 26 групп по 5 животных в каждой группе.

На облученных в летальной дозе мышах (7,7 Гр) было изучено профилактическое и лечебное действие трех видов препаратов - суспензии клеток E. coli в культуральной жидкости с добавлением гидросиликата алюминия из расчета 10 % к объему, микробного полиантигена E. coli «ПЛ-6» и противорадиационного лечебно-профилактического иммуноглобулина. Испытуемые вещества вводили животным в дозе 50 мг на 1 кг живой массы парентерально за 10 суток (1-я группа), 7 сут (2-я), 5 сут (3-я) и 3 сут (4-я) до и через 3 сут (5-я), 5 сут (6-я), 7 сут (7-я) и 10 суток (8-я) после облучения (суспензию клеток E. coli в культуральной жидкости); за 10 суток (9-я группа), 7 (10-я), 5 (11-я) и 3 (12-я) до и через 3 (13-я), 5 (14-я), 7 (15-я) и 10 (16-я) суток после облучения (микробный полиантиген E. coli «ПЛ-6») и за 10 суток (17-я группа), 7 (18-я), 5 (19-я) и 3 (20-я) до и через 3 (21-я), 5 (22-я), 7 (23-я) и 10 (24-я) суток после облучения (противорадиационный иммуноглобулин). Мыши 25-й и 26-й групп служили в качестве контроля облучения и биологического контроля (табл. 2).

Таблица 2 - Схема опыта

№	Используемые препараты	Применение препаратов		N
		За	Через	
1	Суспензия клеток E. coli в культуральной жидкости с добавлением гидросиликата алюминия из расчета 10 % к объему	За 10 суток	Через 3 сут	5
		За 7 суток	Через 5 сут	5
		За 5 суток	Через 7 сут	5
		За 3 суток	Через 10 сут	5
2	Микробный полиантиген E. coli «ПЛ-6»	За 10 суток	Через 3 сут	5
		За 7 суток	Через 5 сут	5
		За 5 суток	Через 7 сут	5
		За 3 суток	Через 10 сут	5
3	Противорадиационный лечебно-профилактический иммуноглобулин	За 10 суток	Через 3 сут	5
		За 7 суток	Через 5 сут	5
		За 5 суток	Через 7 сут	5
		За 3 суток	Через 10 сут	5

Примечание: N – количество животных.

В третьей серии экспериментов на 20 мышах были испытаны препараты № 1 и 4 при их двукратном лечебном применении через 1 и 5 суток после летального облучения мышей. Для этого было сформировано 4 группы животных по 5 голов в каждой группе. Препараты № 1 - суспензия клеток E. coli в культуральной жидкости с добавлением гидросиликата алюминия (1-я группа) и № 4 - культуральная жидкость с добавлением гидросиликата алюминия (2-я группа) вводили парентерально во внутреннюю часть бедра в дозе 0,1 мл/гол. Животные 3-й и 4-й групп служили в качестве контроля облучения и биологического контроля.

Моделирование острой лучевой болезни осуществляли путем однократного внешнего гамма-облучения животных в дозе 7,7 Гр (ЛД₁₀₀).

Мышей содержали на обычном рационе. За животными вели клиническое наблюдение в течение 30 суток, регистрируя павших и выживших.

Было установлено, что как профилактическое, так и лечебное применение препаратов оказывало радиозащитное действие, обеспечивая 60-80 %-ное выживание опытных животных при 100 %-ной гибели мышей группы контроля облучения.

Наибольшая выживаемость была достигнута при профилактическом применении композиций № 1 и 3 (выживаемость 80 % летально облученных мышей). Меньший радиозащитный эффект был достигнут при профилактическом и лечебном применении препаратов № 2, 4 и 5 (выживаемость 60 % облученных животных).

Препараты № 1 и 2 при терапевтическом использовании композиций показали высокую эффективность, обеспечивая выживаемость 80 % летально облученных мышей.

Менее выраженный лечебный эффект был достигнут при использовании препаратов № 3 - суспензии клеток *E. coli* с добавлением формалина, № 4 - культуральной жидкости с добавлением гидросиликата алюминия и № 5 – культуральной жидкости с добавлением гидроокиси алюминия с использованием продуктов метаболизма *E. coli* – защита от радиационной гибели 60 % летально облученных животных.

Следует отметить, что препарат № 1, изготовленный на основе смеси клеток *E. coli* и культуральной жидкости с добавлением раствора гидросиликата алюминия при обоих вариантах применения оказывал максимальный радиозащитный эффект, предохраняя от гибели до 80 % летально облученных животных.

При профилактическом применении препарата № 3 на основе клеточной биомассы с добавлением формалина также отмечали высокий радиозащитный эффект (80 %).

Препарат № 2 на основе смеси бактерий и культуральной жидкости с добавлением гидроокиси алюминия при лечебном применении также оказывал максимальный радиозащитный эффект, сохраняя от гибели 80 % животных.

В результате проведенных исследований была отобрана перспективная рецептура - суспензия клеток *E. coli* в культуральной жидкости с добавлением гидросиликата алюминия, обладающая профилактическими и лечебными свойствами и защищающая до 80 % животных при всех вариантах ее использования.

Действие этой рецептуры было испытано на белых мышах, профилактингованных за 10, 7, 5 и 3 суток до летального облучения и через 3-е, 5, 7 и 10 суток после облучения в сравнении и известными препаратами - микробным полиантигеном и противорадиационным лечебно-профилактическим иммуноглобулином.

Было установлено, что суспензия эшерихиозных клеток, введенная животным в профилактических целях за 10, 7, 5 и 3 суток защищала от радиационной гибели 80 % животных. Этот же препарат введенный через 3 и 5 суток после облучения защищал 80 % мышей и через 7 и 10 суток – 60 % животных. Было показано, что препарат № 1 по лечебному эффекту не уступал контрольному противорадиационному лечебно-профилактическому иммуноглобулину, но был менее (на 20 %) активен при его лечебном использовании.

Из испытанных с лечебной целью препаратов № 1 и 4 в третьей серии экспериментов наибольшую активность показал препарат № 4 (метаболит бактерий штамма *E. coli* «ПЛ-6» с добавлением гидросиликата алюминия из расчета 10 % к объему), который защищал от радиационной гибели 80 % животных; 60 %-ной активностью обладал препарат № 1 при 100 % гибели животных контроля облучения.

Проведенные исследования показали, что композиции на основе микробных клеток штамма *E. coli* «ПЛ-6» и их метаболитов обладают радиозащитными свойствами при их профилактическом и лечебном применении и могут быть использованы при разработке радиозащитных препаратов.

Список использованных источников

1. Биоспорин - пробиотик, перспективный для решения актуальных задач медицины в современных условиях/А.Н. Забокрицкий [и др.]// Российский медицинский журнал. – 2007. - № 4. – С. 46-48.
2. Взаимодействие *Bifidobacterium bifidum* с представителями нормальной микрофлоры в микросимбиозе кишечника человека/О.В. Бухарин [и др.]// Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2012. - № 3. - С. 4.
3. Иммунобиотики и их влияние на иммунную систему человека в норме и при патологии/С.А. Старовойтова [и др.]// Биотехнология. Теория и практика. - 2015. - № 4. - С. 10-20.

4. Основы радиобиологии и радиационной медицины/А.Н. Гребенюк [и др.]// Уч. пособие. С.-П. – 2012. – С. 225.
5. Оценка антиоксидантных и радиопротекторных свойств фитопрепаратов/И.Р. Юнусов [и др.]// Ветеринарный врач. - 2008. - № 5. - С. 14-17.
6. Радиозащитная эффективность натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М»/Р.Н. Низамов [и др.]// Матер. Росс. науч. конф. с Междун. участ. «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии», 4-6 июня 2015 года. - Санкт-Петербург. - 2015. - С. 156.
7. Растительные волокна – блокаторы радиостронция и радиоцезия/В.Н. Корзун [и др.]// Тезисы докладов IV съезда по радиационным исследованиям. – М. - 2001. - С. 453.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/А.Н. Миронов [и др.]// М. - 2012. – С. 36.
9. Экспериментальные исследования радиозащитной эффективности некоторых средств природного происхождения/Н.Д. Шабушка [и др.]// Тезисы докладов IV съезда по радиационным исследованиям. – М. - 2001. - С. 467.
10. Эффективность препарата Бактистатин в лечении постинфекционного синдрома раздраженного кишечника/Н.А. Агафонова [и др.]// Лечебное дело. - 2017. - № 3. - С. 54-61.