

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

НОВОЕ КОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ПОЛУЧЕННОЕ НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЯ И МЕКСИДОЛА, ЕГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Специальность: 3209.01 – Фармакология, клиническая
фармакология

Отрасль науки: Биология

Соискатель: **Магеррамова Нигяр Фахрадин гызы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2025

Диссертационная работа выполнена в отделе фармакологии и токсикологии Научно-исследовательского центра Азербайджанского медицинского университета.

Научный руководитель: доктор биологических наук, доцент
Рена Энвер гызы Джафарова

Официальные оппоненты: доктор биологических наук
Смирнова Людмила Андреевна

доктор философии по биологии, доцент
Ягубов Кямандар Мехди оглу

доктор философии по биологии
Гараханова Вюсалья Рафиг гызы

Разовый диссертационный совет BFD 4.32 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Председатель диссертационного совета:

член кор. НАНА, з.д.н.,
доктор биологических наук, профессор
Мамедов Ариф Мамед оглу

Ученый секретарь Диссертационного совета:

доктор философии по биологии, доцент
Оруджев Агил Гасан оглу

Председатель научного семинара:

доктор биологических наук, профессор
Ахундов Рамиз Аталла оглу

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность работы. Лечение многих заболеваний требует медикаментозного вмешательства. При этом основным требованием к фармакологическим средствам наряду с высокой эффективностью является их безопасность. То есть необходимы препараты с максимальной терапевтической эффективностью на фоне минимальной токсичности. Поиск таких препаратов является актуальной задачей фармацевтической и медицинской наук.

Особо остро стоит вопрос поиска относительно малотоксичных препаратов среди химиотерапевтических средств. Учитывая механизм действия этих препаратов на злокачественную клетку, есть достаточно высокая вероятность повреждения здоровых клеток организма. Поэтому побочные эффекты этих препаратов зачастую не дают возможность проводить эффективную химиотерапию, а также резко снижают качество жизни больных.

Среди арсенала препаратов для химиотерапии производные платины считаются одним из наиболее эффективных. Но эти препараты наряду с высокой эффективностью обладают высокой гепато-, нефро- и нейротоксичностью, что ограничивает возможности их применения в медицине. Поэтому, сейчас внимание ученых обращено к поиску средств среди комплексных соединений других металлов платиновой группы. Наиболее перспективными оказались соединения палладия, которые оказывая выраженное противоопухолевое действие, обладают значительно меньшей токсичностью для организма в целом¹. Установлено, что стабильные комплексы палладия обеспечивают более избирательную доставку палладия к клеточным мишеням²,

¹ Грехова, А.К. Сравнительные исследования генотоксичности нового ацидокомплекса палладия (II) и цисплатина в лимфоцитах крови человека *in vitro* / А.К. Грехова Л.Б Горбачева., Н.А Иванова. [и др.].// Биомедицинская химия, – 2013. Т. 59. № 1, – с. 107-114.

² Денисов, М.С. Глушков, В.А. Биологически активные комплексы палладия (II) и п-гетероциклических ароматических лигандов (обзор литературы):

где они связываются с определенными внутриклеточными структурами новообразований, приводя к остановке роста и метастазирования раковых клеток³.

На базе Научно-исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета было синтезировано новое комплексное соединение палладия и Мексидола (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин аммоний тетрахлооропалладиевокислый), условно именуемый мексидазолом. Мексидазол может проявлять перспективную противоопухолевую активность при лечении онкологических заболеваний. Это предположение было подтверждено в рамках исследования, выполненного с использованием математического моделирования под руководством профессора, доктора Бурак Тюзюн⁴. Согласно научным данным палладий может проявлять также радиопротекторное свойство⁵. Поэтому нам представляется актуальным в первую очередь изучение токсичности данного соединения, что позволит предложить новое вещество для исследования в качестве противоопухолевого химиотерапевтического средства, а также радиопротекторного средства для защиты от негативного действия облучения.

Цель исследования: Определить показатели острой, субхронической и хронической токсичности мексидазола в сравнительном аспекте с цисплатином и изучить его радиопротекторную активность.

[Электронный ресурс] / Вестник Пермского Университета. Серия: Химия, 8(4), 388-411. – 2018. URL: <https://doi.org/10.17072/2223-1838-2018-4-388-411>.

³ Ефименко, И.А., Чураков, А.В., Иванова, Н.А. [и др.] Некоторые аспекты биологической активности координационных соединений палладия, в книге // Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием): «Успехи синтеза и комплексообразования» тезисы докладов, – Москва: – 21-25 апреля, – 2014, – с.17.

⁴ Tüzün, B., Jafarova, R., Bagirov, I. Magerramova N. [et al.] Mathematical Modeling of the Biological Activity of a New Complex Compound Based on Palladium and Mexidol: [Electronic resource] / Journal of Biochemical Technology 14(1), 40-44. – March 17, 2023. URL: <https://doi.org/10.51847/ksxuz54Cjf>

⁵ Ефименко, И.А. Первые полиядерные соединения палладия $[(C_5H_{12}NO)(PdCl_3)]_n$ и $[(C_{10}H_{16}NO)_2(Pd_2Cl_6)]$ с высокой противоопухолевой и радиопротекторной активностью / И.А.Ефименко, М.В.Филимонова, А.В.Чураков [и др.] // Координационная химия, –Москва: – 2020. т. 46, № 5, – с. 304-315.

Задачи исследования:

1. Определить острую токсичность мексидазола:
 - Определить LD₅₀ мексидазола на мелких грызунах (мыши, крысы) для каждого пола отдельно.
 - Определить переносимые, токсические и летальные дозы исследуемого вещества.
 - Регистрировать клиническую картину интоксикации и выявить причину гибели животных.
2. Определить субхроническую токсичность мексидазола.
3. Изучить хроническую токсичность мексидазола в сравнительном аспекте с цисплатином:
 - определить изменения в составе крови, включая содержание форменных элементов, а также уровень креатинина;
 - определить изменения показателей мочи, включая цвет, объем, плотность и pH, а также наличие осадка, следов крови, билирубина, уробилиногена, кетонových тел, белка, нитритов, глюкозы, лейкоцитов, креатинина;
 - определить скорость клубочковой фильтрации (СКФ);
 - выявить изменения поведенческих реакций животных.
4. Изучить радиозащитные свойства мексидазола.

Методы исследования:

1. Острую токсичность определяли по методу Спирмана – Кербера.
2. Субхроническую токсичность определяли по методу Lym R.K.
3. Хроническую токсичность определяли по результатам лабораторных исследований крови и мочи, макроскопического анализа внутренних органов, оценки интегральных показателей и признаков нейротоксичности.
4. Радиозащитные свойства определяли методом «процента защиты» - разности между выраженностью эффекта (изменение процентного содержания форменных элементов крови) на фоне применения изучаемого соединения и без него.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Мексидазол является перспективным соединением для изучения с целью применения в медицине. Проведенные исследования показали, что острая, субхроническая и хроническая гемато-, нефро- и нейротоксичности мексидазола значительно ниже, чем у цисплатина.
2. Инновационное соединение – мексидазол проявляет значительное радиозащитное действие при однократном рентгеновском облучении различной интенсивности. Отмечается прямая корреляция между повышением интенсивности облучения и усилением протекторного действия соединения.

Научная новизна исследования:

Впервые:

- Проведены исследования по определению острой токсичности нового комплекса - мексидазола, в ходе которых были установлены значения LD_{50} для самок и самцов мышей и крыс.
- Проведено макроскопическое исследование внутренних органов грудной и брюшной полостей и выявлены изменения несовместимые с жизнью. Наибольшие повреждения были обнаружены в печени и почках.
- При исследовании кумуляции по методу Lym выявлено, что коэффициент кумуляции мексидазола $K_k < 1$, следовательно данное соединение кумулируется в организме животных.
- Установлено, что при применении мексидазола нарушения состава и индекса форменных элементов крови выражены в меньшей степени, чем при введении цисплатина. Между некоторыми показателями просматривается четко выраженная корреляция: WBC ($10^9/l$) – LYM ($10^9/l$): $\rho=0,83$; $p<0,01$ (достоверная положительная корреляция); LYM ($10^9/l$) – MID ($10^9/l$): $\rho=0,578$; $p<0,05$ (достоверная положительная корреляция); MCV (fh) – MCH (pg): $\rho=0,661$; $p<0,05$ (достоверная положительная корреляция); RDW-SD(fl) –

RDW-CV(%): $p=0,309$; $p>0,05$; PDW (%) – PCT (%): $p=-0,442$; $p>0,05$, что свидетельствует о значимости данных показателей в прослеживании уровня интоксикации под воздействием исследуемых соединений.

- В токсикологических исследованиях было выявлено, что повреждение печени и почек мексидазолом, статистически значимо меньше, чем для препарата сравнения цисплатина. Это подтверждается значительно меньшим содержанием в моче лейкоцитов, уробилиногена, билирубина, белков и крови, а также меньшим снижением скорости клубочковой фильтрации.
- Установлены радиопротекторные свойства мексидазола. Отмечается прямая корреляция между повышением интенсивности облучения и выраженностью протекторного действия соединения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Мексидазол является перспективным для применения в медицине, так как его токсичность достоверно ниже препарата сравнения.
2. Создано новое соединение с радиозащитным действием, которое по предварительным данным, может быть перспективным радиопротекторным средством.

Объект и предмет исследования. Предметом исследования было новое комплексное соединение палладия и мексидола. Объектом исследования были 510 белых беспородных крыс весом 185-276 г и 130 белых лабораторных мышей весом 18-23 г обоего пола. В ходе эксперимента все животные содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима, соблюдались все условия «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других целях», Страсбург, 1986.

Апробация работы и внедрение в практику. Основные положения диссертации докладывались на конференциях: International Conference Process Management and Scientific Developments” Birmingham, United Kingdom (November 14, 2019),

İmaməddin Nəsiminin 650 illik yubileyinə həsr olunmuş – Doktorantların və gənc tədqiqatçıların XXIII Respublika elmi konfransı (Bakı, 2019.), Azərbaycan Tibb Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş “TƏBABƏTİN AKTUAL PROBLEMLƏRİ-2020” mövzusunda beynəlxalq elmi-praktik konqresin materialları, The XXI International Scientific Symposium «Science and Culture in the Modern World» (Stockholm/Sweden, 2021), 7th International Izmir Congress on medicine, nursing, midwifery, and health sciences (İzmir 2025), а также обсуждались на методической комиссии НИЦ АМУ (2022; 2023)

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа являлась частью тематического плана исследовательской работы Научно-Исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета по Республиканской программе: «Оптимизация, маркетинг, стандартизация природных и синтетических биологически активных соединений». Темы зарегистрированы в Государственном Центре научно-исследовательских, конструкторско-прикладных и диссертационных работ при Президиуме Национальной Академии Наук Азербайджанской Республики (2006 г.)

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в виде одной статьи в журнале, входящем в базу WoS, и восьми статей в журналах, рекомендованных ВАК Азербайджана, России и Беларуси. Кроме того, материалы исследования представлены в шести тезисах, опубликованных в сборниках, некоторые из которых включены в крупнейшие международные базы цитирования.

Название учреждения, где выполнялась диссертационная работа. Работа выполнялась в Научно-исследовательском Центре Азербайджанского Медицинского Университета.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 165 страницах компьютерного текста и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, 180 списка

литературы и списка сокращений. Работа документирована 27 таблицами, 5 формулами и иллюстрирована 6 диаграммами.

Объем диссертации состоит из 180 762 символов, в том числе: введение – 12258, I глава – 36091, II глава – 12949, III глава – 25254, IV глава – 55896, V глава – 21571, обсуждение полученных результатов – 14178, выводы – 2088, практические рекомендации – 477 символов

Материалы и методы:

Согласно цели и задачам исследований экспериментальные животные были разделены на 4 серии. Исследования проводились на здоровых половозрелых белых лабораторных мышах и здоровых белых половозрелых лабораторных крысах, полученных из бакинского питомника и прошедших карантин в вивариуме Научно-исследовательского Центра Азербайджанского Медицинского Университета в течение 14 дней.

В первой серии изучалась острая токсичность мексидазола (LD_{50}) методом Спирмана –Кербера на 130 крысах и 130 мышах, разделенные каждые на 7 групп. С целью исключения искажений показателей в связи с суточными и сезонными ритмами составлялась контрольная группа животных, разделенные на 2 подгруппы (5 самцов и 5 самок), которая содержалась в условиях, идентичных с основной группой. Все животные в остальных группах также были разделены на 2 подгруппы по 10 животных в каждой. В первой подгруппе находились только самцы, во второй только самки, которым внутрибрюшинно вводили возрастающую дозу мексидазола с интервалом 50 мг/кг до достижения результата, при котором все животные в группе умирали.

Во второй серии исследований определяли субхроническую токсичность методом Lym R.K. на 10 крысах-самцах. Данный метод позволяет оценить кумулятивные свойства исследуемого вещества.

В третьей серии исследований определялась хроническая токсичность мексидазола в сравнительном аспекте с цисплатином. При этом изучали патологические изменения в органах, тканях и системах организма при длительном воздействии

токсиканта, а также оценивалась обратимость этих изменений после его отмены⁶.

Исследования проводили на белых беспородных лабораторных крысах – самцах, разделенных на 3 группы:

первая группа состояла из 10 интактных крыс.

вторая и третья группы состояли из 50 крыс в каждой, которым в течение 7, 15 и 30 дней вводили мексидазол и цисплатин соответственно в дозах, равных 1/10 LD₅₀: 0,004/100 г массы тела (мексидазол) и 0,0007/100 г массы тела (цисплатин). После прекращения введения наблюдения за состоянием животных продолжались на протяжении 10 и 30 дней.

По окончании периода наблюдения животных декапитировали, кровь и органы забирали для лабораторных и морфологических исследований. В указанные сроки проводили экспресс анализ мочи.

К интегральным показателям относили данные об изменении массы тела, потреблении корма и воды, оценке общего состояния, по двигательной активности животных и частоте дыхания.

Лабораторные исследования крови проводились на аппарате Auto Hematology Analyzer Rayto RT -7600 Китайского производства, 2019 г. Определяли форменные элементы крови:

WBC – количество лейкоцитов

LYM – количество лимфоцитов

MID – количество промежуточных клеток

GRA – количество клеток гранулоцитов

LYM% – процентное содержание лимфоцитов

MID % – процентное содержание промежуточных клеток

GRA % – процентное содержание клеток гранулоцитов

RBC – количество красных кровяных клеток
(количество эритроцитов)

HGB – содержание гемоглобина

HCT – гематокрит

MCV – средний корпускулярный объем

⁶ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н.Миронова. – Ч.1, – Москва: Гриф и К,– 2012, – 944 с.

MCH – средний корпускулярный гемоглобин

MCHC – концентрация среднего корпускулярного гемоглобина

RDW-SD – ширина распределения красных клеток

RDW-CV – ширина распределения красных клеток в %

PLT – количество тромбоцитов

MPV – средний объем тромбоцитов

PDW – ширина распределения тромбоцитов

PCT – тромбокрит

P-LCR – процентное содержание тромбоцит-крупных клеток.

Пробы мочи забирались у животных, содержащихся в метаболических камерах со встроенным приемником мочи.

Общий анализ мочи проводили с использованием тест-стрипов «True Line 10 M» (производство – Турция), позволяющих определять содержание осадка, билирубина, уробилиногена, белка, кетоновых тел, нитритов, глюкозы, pH, плотность мочи и количество лейкоцитов.

Определение креатинина в суточном объеме мочи проводили с использованием унифицированных тест-наборов Erba Lachema (Чехия).

Определение содержания креатинина в крови проводили ферментативным колориметрическим методом с использованием набора химических реактивов Human, на анализаторе StatFax chem.-well (Германия).

Для оценки функционального состояния почек определяли уровень креатинина в крови и в моче, а также рассчитывали скорость клубочковой фильтрации.

Макроскопическое исследование внутренних органов производили визуально, оценивая изменения цвета, плотности и форм печени, почек, сердца и других органов. Размеры измеряли классическим способом на белой бумаге при помощи линейки.

Нейротоксичность мексидазола определяли методом «открытое поле».

В четвертой серии экспериментов изучали радиопротекторные свойства мексидазола на 260 белых беспородных крысах-самцах.

Животные были разделены на 5 групп: первая группа состояла из 10 интактных животных. Во второй контрольной группе, состоящей из 10 крыс, животные получали 1/30 ЛД₅₀ мексидазола. Животные в третьей группе подвергались разовому облучению в 2 Гр, в четвертой группе - 4 Гр, в пятой группе – 6,2 Гр. Группы 3-5 были разделены на 2 подгруппы по 40 животных в каждой. Животные в 1-ой подгруппе каждой группы подвергались облучению, находясь в интактном состоянии, а животные 2-ой подгруппы облучались на фоне внутрибрюшинного введения 1/30 ЛД₅₀ мексидазола за полчаса до облучения.

Крысы подвергались облучению в клетках по 5 животных в каждой на рентгеновском аппарате РУМ-17 и через 8 часов, 1, 5 и 30 суток их декапитировали, кровь забирали для биохимических исследований.

Статистический анализ полученных данных проведен с применением непараметрических методов – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни (при сравнении независимых групп), метод знаков и ранговый метод Уилкоксона (при сравнении зависимых групп) с помощью программы MS Excel и S-PLUS⁷.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение острой токсичности.

LD₅₀ мексидазола для мышей-самцов составлял 355 ±184,471 мг/кг, а для самок 385 ±189,957 мг/кг; для крыс-самцов 405 ±188,457 мг/кг, крыс-самок составлял 430 ±187,227 мг/кг. По шкале токсичности Ходжа и Стернера исследуемое соединение относится к группе умеренно токсичных веществ.

Макроскопический анализ внутренних органов грудной и брюшной полостей павших животных выявил патологические изменения, несовместимые с жизнью. Особенно выраженные повреждения наблюдались в печени и почках. Установлено,

⁷ Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В.Гублер, А.А.Генкин – Л.: Медицина, – 1973. – 144 с.

что масса тела экспериментальных животных к концу наблюдений снижалась прямо пропорционально увеличению дозы вводимого вещества. У выживших мышей и крыс в экспериментальных группах повреждений шерстяного покрова не выявлено.

Определение субхронической токсичности.

Коэффициент кумуляции - K_k

$$LD_{50}/LD_{50n} = 400/895 = 0,44$$

где,

LD_{50} – однократно введенная доза

LD_{50n} - многократно введенная доза

Значение $K_k < 1$ означает, что мексидазол кумулируется в организме.

Определение хронической токсичности.

При определении хронической токсичности были выявлены изменения в составе форменных элементов крови, в показателях мочи и поведенческих реакциях.

Система крови лабильна и чувствительна к токсическому действию экзобиотиков, в частности применение цитостатиков оказывает угнетающее воздействие на кроветворение⁸. В связи с этим был проведен общий анализ крови, включающий определение 17 показателей. Наиболее значимые для оценки токсичности соединения показатели описаны ниже.

Исследования показали, что на фоне применения мексидазола на 7-й день наблюдается незначительное повышение уровня WBC – 10,54% ($p > 0,05$) (график 1), LYM – 19,02% ($p < 0,05$), GRA – 17,10% ($p > 0,05$). В дальнейшем наблюдается достоверное снижение этих показателей и на 30-й день введения они отличаются от интактных значений на: WBC – на 45,8% ($p < 0,001$), LYM – 27,8% ($p < 0,005$), GRA – 71,27% ($p < 0,001$).

После отмены комплекса, на 30-й день наблюдений все исследуемые показатели стремятся к исходным значениям, незначительно отличаясь от них. При этом WBC был меньше на

⁸ Авдеева, О.И. Влияние цитостатиков на гомеопоз аутобредных мышей / О.И.Авдеева, М.Н.Макарова, В.Г.Макаров // Фармация, – 2019, т.68. №2. с. 50-56.

16,30% ($p>0,05$), LYM больше на 3,78% ($p>0,05$), а GRA больше на 4,44% ($p>0,05$).

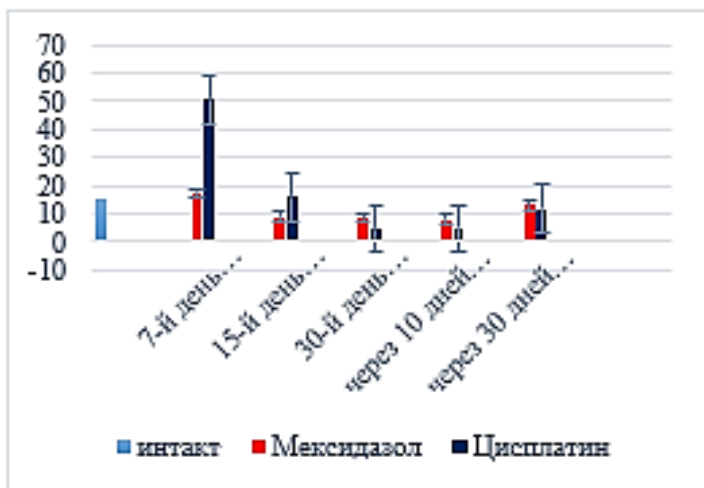


График 1. Изменения содержания лейкоцитов ($10^9/l$) на фоне применения мексидазола и цисплатина с указанием стандартной погрешности

При введении цисплатина наблюдается схожая динамика изменений в патологическую сторону, но при этом отличие от интактных значений более выражено. Так на 7-й день после введения цисплатина WBC повысились на 225,57% ($p<0,001$), LYM – 305,97% ($p<0,001$), GRA – 129,20% ($p>0,05$). В дальнейшем происходило резкое снижение их количества и на 30-й день введения показатели снились: WBC на 70,37% ($p<0,001$), LYM – 83,53% ($p<0,001$), GRA – 61,27% ($p<0,001$). В период наблюдений на 30-й день после отмены цисплатина, отмечается значительное улучшение показателей. Так на 30-й день содержание WBC было меньше интактных значений на – 25,51% ($p<0,005$), LYM – 47,3% ($p<0,001$), GRA – 23,79% ($p<0,05$).

Как показало исследование, эритроциты более стойкие к негативному действию химиотерапии. Данные, полученные в ходе эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Содержание красных форменных элементов крови у
животных, получающих мексидазол**

	Интактные значения	Мексидазол				
		7-й д.	15-й д.	30-й д.	ч. 10 д.	ч. 1 м.
RBC (10 ⁹ /l)	7,20 (6,3-8,4)	7,79 (7,3-8,2) ***	8,10 (7,5-8,6) ***	7,39 (6,4-8,1)	7,30 (6,5-8,1)	7,08 (6,2-8,2)
HGB (g/l)	137,8 (129-153)	136,3 (128-144)	156,9 (148-169) *****	147,6 (133-159) **	145,1 (131-153) *	127,1 (122-135) *****
HCT (%)	39,38 (35,2-43,4)	39,70 (38,7-40,5)	44,22 (39,9-47,2) *****	42,37 (38,2-49,2) *	42,22 (37,3-47,5) *	38,61 (35,6-42,2)
MCV (fh)	56,26 (50,1-64,0)	50,32 (48,7-52,8) *****	53,09 (49,8-58,1)	57,15 (54,7-60,5)	58,01 (53,1-65,7)	52,30 (43,1-64,0)
MCH (pg)	19,25 (17,9-22,9)	18,24 (17,4-19,0)	18,83 (18,0-19,6)	22,88 (19,1-48,4)*	19,45 (17,3-22,0)	19,75 (18,0-22,0)
MCHC (g/l)	350,2 (331-375)	348,8 (339-355)	357,0 (343-366)*	349,6 (346-353)	348,7 (343-354)	343,1 (337-356)
RDW-SD(fl)	31,8 (28,0-36,9)	28,1 (26,4-30,9) **	29,3 (25,6-32,1)	34,4 (32,8-36,5)	33,4 (31,7-36,1)	28,9 (27,1-30,3) *
RDW-CV(%)	12,22 (11,0-13,0)	11,89 (10,9-12,6)	12,17 (11,6-12,7)	12,95 (12,4-13,2) *****	12,97 (12,7-13,2) *****	12,13 (11,0-13,5)

Прим. * – достоверность различия в сравнении с интактными животными.

* $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$; ***** – $p < 0,001$.

По таблице видно, что в первые 15 дней после введения мексидазола RBC имели тенденцию к достоверному повышению на 12,5% ($p < 0,005$), а к 30-му дню введения значения приближались к интактным. Количество HGB (таблица 1) по сравнению с интактными значениями мало изменялось и к концу эксперимента было отмечено его снижение на 7,76% ($p < 0,001$).

Содержание HCT (таблица 1) на 7-й день исследования оставалось без существенных изменений с достоверным увеличением к 15 дню на 12,29% ($p < 0,005$) и к 30-му дню на 7,59% ($p < 0,05$). После прекращения введения мексидазола на 30-й день количество гематокрита было ниже интактных значений на 1,96% ($p > 0,05$).

В группе, получавшей цисплатин (таблица 2) содержание RBC изменялось более существенно.

Таблица 2.

Содержание красных форменных элементов крови у животных, получавших цисплатин

	Интактные значения	Цисплатин				
		7-й день	15-й день	30-й день	ч. 10 дней	ч. 1 месяц
RBC, 10 ⁹ /л	7,20 (6,3-8,4)	6,68 (5,9-7,4) *	5,23 (4,8-6,0) ****	3,90 (3,3-4,6) ****	5,38 (4,8-6,0) ****	6,37 (5,3-7,5) *
HGB, г/л	137,8 (129-153)	127,4 (111-148) ***	96,9 (87-113) ****	80,5 (54-100) ****	103,7 (88-115) ****	129,6 (110-171)
HCT, %	39,38 (35,2-43,4)	37,35 (32,8-42,4)	33,87 (26,7-38,1) ****	21,55 (20,1-24,1) ****	36,74 (31,1-41,9)	33,97 (30,1-40,3) ****
MCV, fl	56,26 (50,1-64,0)	48,82 (41,7-55,4) ***	38,48 (32,5-46,1) ****	23,22 (20,7-27,2) ****	44,09 (36,5-50,2) ****	45,77 (40,6-51,2) ****
MCH, pg	19,25 (17,9-22,9)	17,99 (15,3-20,3) *	14,15 (12,2-18,7) ****	9,22 (8,2-10,1) ****	15,41 (12,8-19,2) ****	16,17 (13,0-18,2) ****
MCHC, г/л	350,2 (331-375)	332,6 (314-351) **	248,3 (227-267) ****	180,6 (165-190) ****	250,2 (220-290) ****	323,1 (310-350) ****
RDW-SD, fl	31,8 (28,0-36,9)	29,2 (26,7-36,6) *	21,9 (18,7-26,7) ****	16,1 (13,2-20,1) ****	23,7 (20,1-27,3) ****	20,8 (17,1-28,1) ****
RDW-CV, %	12,22 (11,0-13,0)	10,83 (10,0-12,2) ***	8,45 (7,0-9,5) ****	6,36 (5,5-7,2) ****	9,76 (7,0-12,6) ***	10,96 (10,1-11,4) ****

Прим. * – достоверность различия в сравнении с интактными животными.

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$; **** – $p < 0,001$.

Так начиная с 7-го до 30-го дня введения цисплатина RBC неуклонно понижалось и на 30-й день снизилось на 45,83% ($p < 0,001$). Однако после отмены препарата RBC постепенно достоверно восстанавливалось и к концу наблюдений было меньше интактных значений на 11,5% ($p < 0,05$).

Содержание HGB на фоне применения цисплатина за все время введения препарата однозначно снижалось и к 30-му дню введения снизилось на 41,6% ($p < 0,001$). Далее после отмены

введения цисплатина HGB повышалось и на 30-й день было ниже интактных значений уже на 6% ($p>0,05$).

Уровень НСТ изменялся аналогично HGB и в конце эксперимента был меньше интактных значений на 13,74% ($p<0,001$).

При определении количества PLT в крови крыс, получивших мексидазол (график 2) выявлено недостоверное понижение на 7, 15-й дни исследования соответственно на 8,35% и 12,24%, ($p>0,05$).

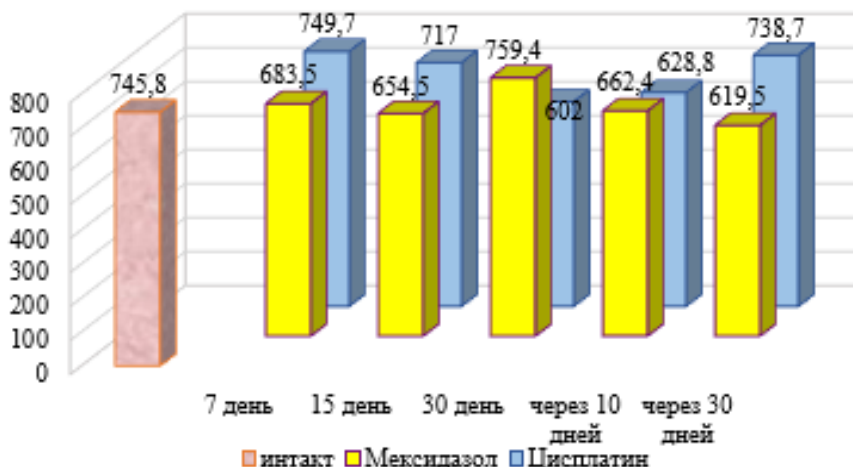


График 2. Содержание тромбоцитов в крови животных, получавших мексидазол и цисплатин

Далее PLT в крови повышалось и на 30-й день введения, превышало интактные значения на 1,83% ($p>0,05$). Примечательно, что после отмены средства на 10 и 30 дни наблюдений количество тромбоцитов снизилось соответственно на 11,18% ($p>0,05$) и 16,93% ($p<0,001$).

Количество PLT под влиянием цисплатина (график 2) на 7-й день введения препарата незначительно повысилось, с последующим снижением на 15 и 30-е дни на 3,86% и 19,28% ($p>0,05$) соответственно, а на 10-й день после отмены препарата было снижено на 15,7% ($p>0,05$). По истечении месяца после прекращения введения цисплатина наблюдалось восстановление количества PLT, не достигающее уровня интактных значений.

Все данные по определению PLT цисплатина не обладали статистической достоверностью.

Сравнивая результаты второй и третьей групп, можно заключить, что во второй группе, получавшей мексидазол, наблюдаются менее выраженные нарушения состава и индексов форменных элементов крови, чем в третьей группе, получавшей цисплатин. При этом между некоторыми показателями просматривается четко выраженная корреляция: WBC ($10^9/l$) – LYM ($10^9/l$): $\rho=0,83$, $p<0,01$ (достоверная положительная корреляция); LYM ($10^9/l$) – MID ($10^9/l$): $\rho=0,578$, $p<0,05$ (достоверная положительная корреляция); MCV (fl) – MCH (pg): $\rho=0,661$, $p<0,05$ (достоверная положительная корреляция); RDW–SD(fl) – RDW–CV(%): $\rho=0,309$, $p>0,05$; PDW (%) – PCT (%): $\rho=-0,442$, $p>0,05$, что свидетельствует о значимости данных показателей в прослеживании уровня интоксикации под воздействием исследуемых соединений.

Исследования, проводимые в моче и в крови.

Показатели мочи важны для оценки токсического воздействия вещества на организм⁹. К важным показателям относятся изменение цвета, уровень pH, объем мочи и наличие осадка.

По сравнению с интактной группой, в обеих исследуемых группах отмечалось сходное снижение объема суточной мочи.

В обеих группах отмечалось патологическое изменение цвета мочи от нормального соломенно-желтого цвета, однако при применении мексидазола это изменение значительно менее выражено и появилось в более поздние сроки.

В норме моча слегка кислая.¹⁰ Во весь период эксперимента в обеих группах pH мочи оставался в пределах физиологической нормы.

Как показано на графике 3 в ходе эксперимента наибольшее количество осадка в обеих группах обнаружилось на 30-й день введения.

⁹ Бурнашева, Е.В. Поражение почек при противоопухолевой терапии / Е.В. Бурнашева, Ю.В.Шатохин, И.В.Снежко и [др] // Нефрология, – 2018. т.22, №5, – с. 17-24.

¹⁰ СПРАВОЧНИК. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Т.В.Абрашова, Я.А.Гущин, М.А.Ковалева [и др.]. – СПб.: Изд-во «ЛЕМА», – 2013. – с 116.

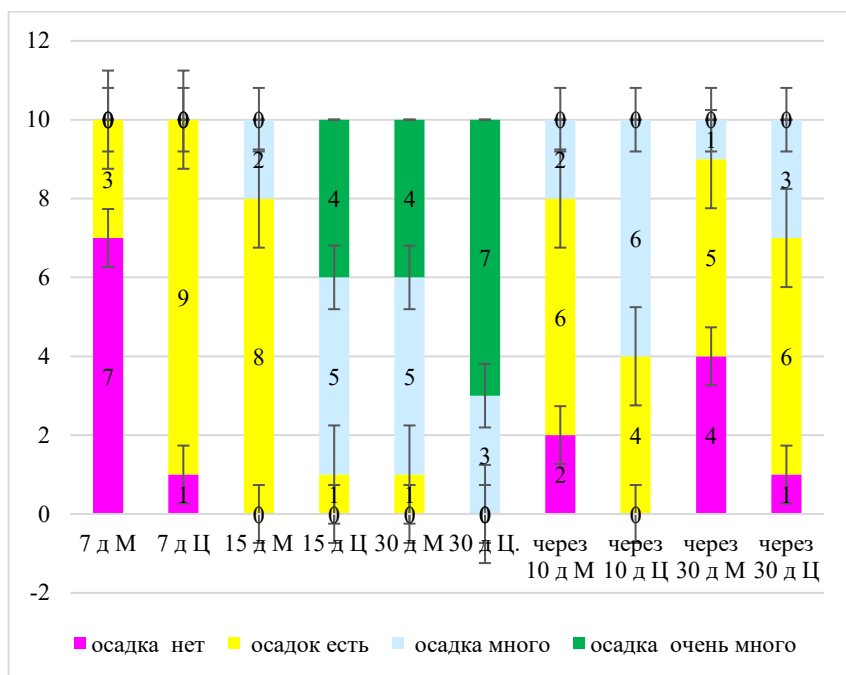


График 3. Содержание осадка в суточной моче, животных на фоне применения мексидазола и цисплатина

Так, в группе мексидазола осадка было «очень много» у 40%, а в группе цисплатина - у 70% животных. В период наблюдений количество осадка уменьшалось.

Содержание лейкоцитов в обеих группах динамично увеличивалось, причем на фоне применения цисплатина они появились в более ранние сроки и в большем количестве. Так, на 7-й день во второй группе лейкоциты в моче были у 30% животных. В последующие дни введения мексидазола происходило достоверное увеличение лейкоцитов ($p=0.043$), а через месяц после остановки введения не обнаружались ни у одного животного ($p>0.05$). В третьей группе, получающей цисплатин, лейкоциты в моче на 7-й день обнаружили у 50%. Далее в дни введения их количество продолжало увеличиваться. В конце эксперимента у 60% животных в моче присутствовали лейкоциты (у 40% в малом количестве ($p=0.043$), у 20% во многом ($p>0.05$)).

Уробилиноген, билирубин, белок и кровь в моче статистически достоверно реже выявлялись при применении мексидазола по сравнению с цисплатином, что свидетельствует о меньшем повреждающем воздействии нового комплексного соединения на печень и почки. Так, через месяц после остановки введения мексидазола кровь в моче не обнаружилась ни у одного животного, а на фоне цисплатина было у 50% животных. Билирубин в этот срок в значительном количестве во второй группе был лишь у 20% ($p>0,05$), а третьей у 80%. Белок в конце эксперимента обнаружился в обеих группах: во второй группе у половины, в третьей у всех животных.

Определение концентрации креатинина в крови и в моче, а также расчет скорости клубочковой фильтрации позволяют объективно оценить функциональное состояние почек и степень их повреждения.

Как видно из таблицы 3, на 7-е сутки у животных, получавших мексидазол, уровень креатинина в крови увеличился на 40% по сравнению с интактной группой ($p>0,05$), при этом его содержание в моче не изменилось. СКФ снизилась на 40% ($p<0,001$).

На 15-е сутки концентрация креатинина в крови превысила интактные значения на 87% ($p<0,001$), в моче — на 6,3%; СКФ снизилась на 60% $p<0,001$. К 30-м суткам креатинин в крови продолжал увеличиваться, превышая интактные значения на 173% ($p<0,001$), в моче — на 40% ($p<0,05$), при снижении СКФ на 70% ($p<0,001$). Через 10 дней после прекращения введения мексидазола уровень креатинина в крови оставался повышенным на 187% ($p<0,001$), тогда как в моче начинал снижаться, но превышал ИЗ на 20% ($p<0,05$); СКФ сохранялась сниженной на 60% ($p<0,001$). Через месяц наблюдалось улучшение показателей: уровень креатинина в крови был на 13% ниже интактных значений ($p>0,05$), в моче — приближался к интактному уровню, СКФ оставалась сниженной на 30% ($p>0,05$).

У животных, получавших цисплатин (таблица 3), уже на 7-е сутки наблюдалось значительное повышение уровня креатинина в крови на 220% ($p<0,001$), в моче не изменилось. СКФ снизилась на 70% ($p<0,001$).

Таблица 3.
Результаты определения содержания креатинина в крови, в моче и вычисления скорости клубочковой фильтрации у животных на фоне применения Мексидазола и Цисплатина

	Креатинин						СКФ Мксизазол Мл/мин	СКФ Цисплатин Мл/мин
	Мксизазол		Цисплатин		Моча ммоль/л	Моча ммоль/л		
	Кровь ммоль/л	Моча ммоль/л	Кровь ммоль/л	Моча ммоль/л				
Интактные значения	0,15 (0,10-0,25)	1,6 (1,0-2,0)	0,15 (0,10-0,25)	1,6 (1,0-2,0)	0,10 (0,07-0,15)	0,10 (0,07-0,15)	0,10 (0,07-0,15)	
7-й д.	0,21 (0,1-0,25)	1,5 (1,0-2,0)	0,48 ** (0,25-1,00)	1,6 (1,0-2,0)	0,06 ** (0,02-0,13)	0,03 ** (0,01-0,6)		
15-й д.	0,28 ** (0,2-0,45)	1,70 (1,0-2,0)	0,64 ** (0,36-0,1)	1,90 * (1,0-3,0)	0,05 ** (0,02-0,07)	0,02 ** (0,01-0,05)		
30-й д.	0,41 ** (0,28-0,80)	2,10 * (1,0-3,0)	0,85 ** (0,49-1,10)	2,60 ** (2,0-3,0)	0,03 ** (0,02-0,06)	0,02 ** (0,01-0,04)		
10 д. после отмены	0,43 ** (0,25-0,69)	1,80 * (1,0-2,0)	0,72 ** (0,47-1,00)	2,60 ** (2,0-3,0)	0,04 ** (0,02-0,06)	0,03 ** (0,01-0,05)		
1 мес. после отмены	0,13 (0,10-0,19)	1,50 (1,0-2,0)	0,52 ** (0,27-0,85)	2,10 * (1,0-3,0)	0,07 (0,04-0,10)	0,04 ** (0,02-0,06)		

Примечание.

P – статистическая достоверность по отношению к интактным показателям

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$

На 15-е сутки уровень креатинина в крови превысил значения интактной группы на 326% ($p<0,001$), в моче — на 27% ($p<0,05$); СКФ снизилась на 80% ($p<0,001$). К 30-м суткам концентрация креатинина в крови достигала 466% от контроля ($p<0,001$), в моче — 73% $p<0,001$, при снижении СКФ на 80% $p<0,001$. Через 10 дней после прекращения введения цисплатина уровень креатинина в крови снижался, но всё ещё превышал норму на 380% ($p<0,001$); в моче сохранялось увеличение на 73%, СКФ оставалась сниженной на 70% ($p<0,001$). Через месяц показатели частично восстанавливались: креатинин в крови превышал интактный уровень на 246% ($p<0,001$), в моче — на 31% ($p<0,05$), СКФ была снижена на 60% ($p<0,001$), что указывает на неполное восстановление функции почек.

Таким образом, введение мексидазола вызывало менее выраженные и частично обратимые изменения функции почек по сравнению с цисплатином, что подтверждается уровнем креатинина и снижением скорости клубочковой фильтрации.

Определение нейротоксичности.

Изменения поведенческих реакций, зафиксированные трижды с интервалом 30 минут в тестах «открытое поле», являются показателем нейротоксичности исследуемого вещества. В этом тесте учитываются такие показатели, как количество пройденных площадок, обследование отверстий, вертикальная активность, груминг, количество болюсов.

При изучении действия мексидазола на поведенческую мотивацию крыс в условиях «открытое поле», на 7-й день исследования выявили достоверное снижение всех показателей двигательной активности грызунов. Так, выявили однозначное уменьшение горизонтальной и вертикальной активности, а также реакции обследования отверстий и груминга. При этом количество болюсов у крыс было увеличено в 2 раза ($p<0,001$) (реакция тревожности). Аналогичная картина прослеживалась на протяжении всего срока наблюдений, в частности к 15-му и 30-му дню исследования, а также через 10 дней после отмены средства. Общая картина нейротропного действия мексидазола

на спонтанную активность крыс, за исключением груминга (было ниже почти в 3 раза ($p<0,001$)), нормализовалась только к 30 дню после отмены Мексидазола ($p<0,05$) (график 4).

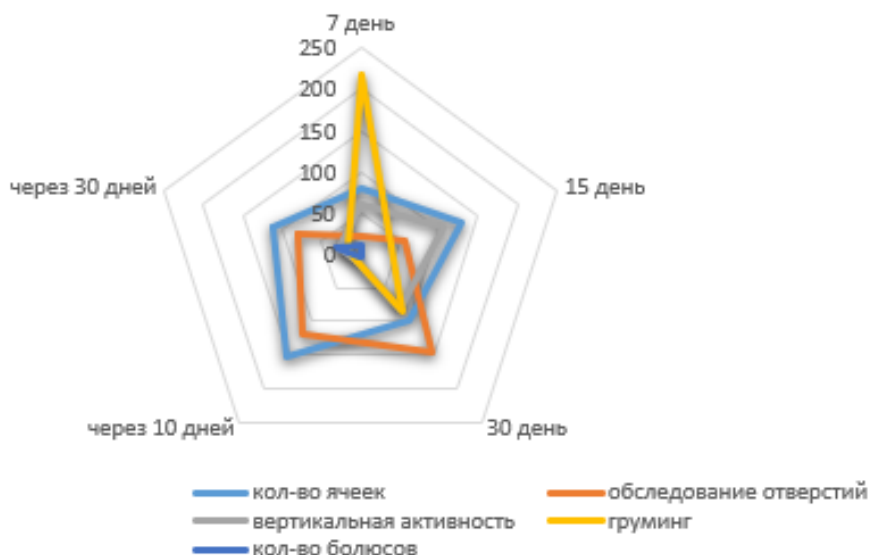


График 4. Изменение поведенческих реакций животных на фоне применения мексидазола и цисплатина в тесте «Открытое поле»

Более существенная негативная картина наблюдалась при изучении влияния цисплатина на спонтанное поведение крыс. К примеру, на 7-й день исследования количество горизонтальных и вертикальных перемещений снизилось более чем в 2 раза ($p<0,001$), обследование отверстий на 35% ($p<0,001$), груминг практически отсутствовал (снизился на 91%) ($p<0,001$). Количество болюсов было повышено в 2 раза ($p<0,001$).

В динамике к 15-му и 30-му дню введения препарата сравнения наблюдалась та же картина угнетения поведенческой мотивации крыс: резкое угнетение двигательной активности более чем в 3 раза ($p<0,001$), уменьшение числа обследования отверстий и груминга ($p<0,001$); как и в предыдущих исследованиях количество болюсов было увеличено ($p<0,001$).

Следует особо подчеркнуть, что в отличие от действия мексидазола, даже после прекращения введения цисплатина на 10-й и 30-й дни наблюдений, картина угнетения поведенческой мотивации крыс не восстанавливалась.

Таким образом, в отличие от цисплатина мексидазол после остановки введения спонтанную поведенческую активность экспериментальных крыс не угнетал.

Учитывая, что в токсикологических тестах «открытое поле» снижение у животных количества пройденных площадок, обследование отверстий и вертикальной активности свидетельствует о снижении динамической активности, а увеличение количества болюсов и снижение количества груминга о повышенной тревожности можно заключить, что оба соединения оказывают тормозящее действие на ЦНС, более выраженное у цисплатина, особенно на центры двигательной и поисковой активности. Из диаграммы также видно, что изменения, вызванные цисплатином более стойкие, чем на фоне применения мексидазолом.

Определение радиопротекторной активности.

Радиопротекторная активность – это фармакологическое действие вещества, направленное на защиту тканей организма от воздействия ионизирующего излучения, такого как радиация.

Современные методы радиодиагностики, такие как компьютерная томография, рентген, а также лечение лучевой терапией приводят к избыточному облучению организма. На фоне облучения в первом ряду изменений организма стоит изменение картины крови, так как поражается кроветворная система, включая красный костный мозг.

В настоящее время для профилактики радиационного поражения используются ряд соединений, оказывающих противолучевой эффект, так называемые медицинские средства противорадиационной защиты – радиопротекторы¹¹. Эти вещества могут иметь различные механизмы действия, например, уменьшение окислительного стресса, стимуляция регенерации тканей и т.д. Их фармакологическое действие направлено на

¹¹ Владимиров, В.Г., Красильников, И.И. О некоторых итогах и перспективах развития профилактической радиационной фармакологии // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии, – 2011, т.9, № 1, – с. 44-50.

защиту организма от вредного воздействия радиации. Химическая структура Мексидазола предполагает наличие у него радиопротекторного эффекта, требующего экспериментального доказательства.

При постановке эксперимента, прежде чем определять влияние рентгеновского облучения на содержание форменных элементов крови, было выявлено как эти показатели изменяются на фоне применения мексидазола в дозе 1/30 ЛД₅₀ (таблица 4.)

Таблица 4.

Изменение картины крови после внутрибрюшинного введения мексидазола в дозе 1/30 LD₅₀

	Интактные значения	На фоне введения мексидазола			
		Через 8 часов	Через 1 сутки	Через 5 суток	Через 1 месяц
WBC 10 ⁹ /L	15,95 (12,0-22,6)	16,29 (12,0-22,7)	16,71 (12,0-20,9)	16,19 (12,2-21,8)	16,11 (10,7-22,1)
%		2,12	4,76	1,50	1,00
P		0,880	0,344	0,631	0,705
LYM 10 ⁹ /L	8,49 (6,3-11,3)	8,47 (6,4-11,2)	8,71 (6,4-11,4)	8,47 (5,9-12,0)	8,32 (6,0-12,3)
%		0,21	2,62	0,21	1,98
P		0,880	0,820	0,850	0,820
RBC 10 ⁹ /L	7,05 (6,4-8,3)	6,97 (6,0-8,5)	6,68 (5,9-8,0)	6,51 (5,7-7,8)	6,96 (6,3-7,9)
%		1,13	5,25	7,66	1,28
P		1,000	0,209	0,069	0,879
PLT 10 ⁹ /L	833,8 (710-988)	838,0 (730-1000)	834,0 (740-980)	840,0 (740-980)	844,0 (710-1010)
%		0,50	0,02	0,74	1,22
P		0,909	0,910	1,000	1,000

Примечание.

P- статистическая достоверность.

% - разница между группами в %.

Наблюдения за животными показали, что в этой группе все 10 крыс до конца эксперимента остались в живых. Визуальные наблюдения также не выявили изменений веса, состояния

шерстяного покрова, потребления пищи и воды, количества болюсов, поведенческих реакций. Биохимический анализ крови также не выявил существенных отклонений от интактных значений.

Результаты биохимических анализов крови показали, что на фоне облучения рентгеновскими лучами в дозе 2 Гр в обеих подгруппах (1-я подгруппа – животные, не получавшие мексидазол. 2-я подгруппа – животные, получавшие мексидазол) изменения не сильно расходятся с интактными значениями и угрозу для жизни животных не представляют.

При облучении рентгеновскими лучами в дозе 2 Гр через 8 часов содержание WBC в крови животных первой подгруппы почти не изменилось ($p>0,05$). Через сутки повысилось, увеличиваясь по сравнению с интактными значениями на 4,57% ($p>0,05$). На 5-е сутки содержание WBC в крови продолжало повышаться и превышало интактные значения уже на 7% ($p>0,05$). Этот показатель в анализе крови через месяц снизился на 6,39% от интактных значений ($p>0,05$).

Во 2-ой подгруппе, где животные до облучения получали мексидазол, содержание WBC в крови по сравнению с интактными значениями незначительно снижалось: через 8 часов на 10,7% ($p>0,05$), через 1 сутки – на 12,2% ($p>0,05$), через 5 суток – на 12,9% ($p>0,05$). К концу месяца этот показатель стал увеличиваться и был меньше интактных значений на 6,65% ($p>0,05$).

Разница значений в процентах между показателями первой и второй подгрупп и статистическая достоверность этого различия показывает, что при облучении рентгеновскими лучами в дозе 2 Гр на фоне применения мексидазола во все периоды эксперимента по сравнению с показателями животных, которые не получали мексидазол, содержание WBC в крови отличается как по динамике изменений, так и в количественном выражении. К концу 30-х суток эти изменения стремятся к интактным значениям.

Количество LYM в крови животных первой подгруппы через 8 часов после облучения снижалось по сравнению с интактными значениями на 37,8% ($p<0,001$), через сутки уже на

48,5% ($p < 0,001$), а на 5 сутки на 51,4% ($p < 0,001$). Результаты анализов крови в месячный срок показали, что количество лимфоцитов повысилось, но будучи ниже интактных значений на 18,6% ($p < 0,05$), тогда как во 2-ой подгруппе этот показатель повышался через 8 часов на 10% ($p > 0,05$), через 1 сутки – на 8,8% ($p > 0,05$), через 5 суток – на 9,1% ($p > 0,05$), через 30 суток – на 10% ($p > 0,05$).

Сравнение результатов первой и второй подгрупп выявило, что разница в определенные временные периоды между ними значительна и статистически достоверна.

Анализ данных показал, что разница между показателями лейкоцитов и лимфоцитов в крови была незначительна и статистически недостоверна.

RBC и PLT во все исследуемые временные периоды в крови животных как первой, так второй подгруппы оставались в пределах нормы. Незначительные колебания в показателях статистической достоверностью не обладали.

Облучение животных рентгеновскими лучами мощностью 4 Гр приводило к более существенным изменениям (таблица 5).

Так, спустя 8 часов в первой подгруппе WBC по сравнению с интактными значениями повышалось на 49,1% ($p < 0,001$), через сутки на 123% ($p < 0,001$). В дальнейшем наблюдалось понижение WBC, содержание которого на 5-е сутки приблизилось к интактным значениям ($p > 0,05$). Через месяц отмечалось его снижение на 61,6% ($p < 0,001$). Тогда как во второй подгруппе: через 8 часов WBC повышалось на 6,7% ($p > 0,05$), через 1-й и 5-й день понижаясь доходило практически до интактных значений ($p > 0,05$), а через месяц повысился на 3,3% ($p > 0,05$).

Разница между показателями лейкоцитов этих подгрупп дана в таблице 5.

Динамика изменений количества лимфоцитов была аналогична динамике изменений лейкоцитов.

Разница между показателями лимфоцитов этих подгрупп дана в таблице 5.

Таблица 5.

Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами мощностью 4 Гр

		WBC 10 ⁹ /L	% P	LYM 10 ⁹ /L	% P	RBC 10 ¹² /L	% P	PLT 10 ⁹ /L	% P
Через 8 часов	Без М	23,78 (19,4-27,1)	28,4	2,86 (1,8-4,3)	158	8,38 (7,2-9,0)	17,4	1061,0 (960-1200)	22,4
	На фоне М	17,02 (15,3-18,9)	0,0002	7,38 (6,1-8,7)	0,0002	6,92 (6,4-7,3)	0,0004	823,0 (740-960)	0,0002
Через 1 сутки	Без М	35,57 (29,7-40,5)	55,4	2,34 (1,9-2,9)	189,7	9,16 (7,5-10,5)	24,1	1007,0 (900-1200)	13,6
	На фоне М	15,88 (12,9-18,7)	0,0002	6,78 (5,8-8,5)	0,0002	6,95 (6,3-7,5)	0,0002	870,0 (750-920)	0,0004
Через 5 суток	Без М	15,82 (13,7-17,7)	0,8	1,92 (1,7-2,1)	236,5	8,00 (6,5-8,9)	19,4	853,0 (730-970)	8,8
	На фоне М	15,95 (13,1-17,9)	0,7052	6,46 (5,2-7,9)	0,0002	6,45 (1,9-8,0)	0,0035	778,0 (700-870)	0,0579
Через 1 месяц	Без М	6,13 (2,3-8,3)	168	5,55 (3,9-7,2)	46,1	6,86 (4,5-8,3)	1,6	730,0 (650-810)	8,6
	На фоне М	16,48 (14,4-18,0)	0,0002	8,11 (6,4-10,5)	0,0005	6,97 (6,4-7,5)	0,9395	793,0 (710-930)	0,0875

Количество RBC в первой подгруппе через 8 часов и 1 сутки увеличивалось с последующим понижением и на 30-й день было меньше интактных значений на 2,7% ($p>0,05$). Во второй подгруппе RBC мало изменялись по сравнению с интактом. Но даже такие малые изменения эритроцитов в группах при сравнении показывают, что мексидазол оказывал радиопротекторное действие.

Так, содержание RBC в крови животных, получавших мексидазол через 8 часов ниже, чем у животных, не получавших мексидазол на 17,4% при $p=0,0004$; через сутки эта разница составляла 24,1%, при $p=0,0002$, через 5 суток 19,4%, при $p=0,0035$, через месяц – 1,6%, при $p=0,9395$.

Изменения PLT в первой и второй подгруппе незначительны. Изменения PLT в первой и во второй подгруппе незначительны и даны в таблице 5

Полученные данные позволяют утверждать, что на фоне облучения рентгеновскими лучами в дозе 4 Гр, предварительное применение мексидазола значительно снижает негативное влияние облучения на содержание всех исследуемых показателей крови.

На фоне облучения рентгеновскими лучами интенсивностью 6,2 Гр лейкоциты во 2-ой подгруппе изменялись менее активно (таблица 6).

Таблица 6.

Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами мощностью 6,2 Гр

		WBC 10 ⁹ /L	% P	LYM 10 ⁹ /L	% P	RBC 10 ⁹ /L	% P	PLT 10 ⁹ /L	% P
Через 8 часов	Без М	33,75 (29,7-36,7)	39,6	1,15 (0,5-1,9)	371,3	8,61 (7,1-10,1)	17,9	1160 (1000-1300)	22,1
	На фоне М	20,37 (18,7-25,0)	0,0002	5,42 (4,8-6,3)	0,0002	7,07 (6,4-8,5)	0,0016	904 (750-1000)	0,0003
Через 1 сутки	Без М	82,23 (70,7-90,9)	75,4	0,65 (0,2-1,0)	689,2	3,23 (2,3-4,5)	115,5	1182 (1000-1300)	23,4
	На фоне М	20,22 (16,5-23,4)	0,0002	5,13 (4,6-6,1)	0,0002	6,96 (6,5-7,7)	0,0002	905 (810-1000)	0,0003
Через 5 суток	Без М	91,67 (83,7-101,3)	86,9	0,66 (0,3-0,9)	672,7	3,11 (2,4-0,4,3)	123,2	944 (890-1000)	12,5
	На фоне М	11,99 (10,1-14,5)	0,0002	5,10 (4,7-6,0)	0,0002	6,94 (6,3-7,9)	0,0002	826 (730-970)	0,0016
Через 1 месяц	Без М	4,63 (3,7-5,4)	229,8	2,86 (1,7-3,9)	116,4	5,34 (4,8-6,2)	31,1	286 (120-410)	149
	На фоне М	15,27 (12,7-18,1)	0,0002	6,19 (5,0-7,0)	0,0002	7,00 (6,6-7,3)	0,0002	712 (620-810)	0,0002

Так, в первой подгруппе происходили достоверные изменения и спустя 8 часов количество лейкоцитов по сравнению с интактными значениями повышалось на 111,6% ($p<0,001$), через сутки на 415,5% ($p<0,001$), на 5-е сутки – 474,7% ($p<0,001$). Через месяц отмечалось его резкое снижение на 71% от интактных значений ($p<0,001$).

Тогда как, во второй подгруппе: через 8 часов количество лейкоцитов повышалось на 27,7% ($p<0,001$), через 1 день оставалось практически без изменений. На 5-е сутки понижалось на 24,8% от интактных значений ($p<0,001$), а через месяц доходило до интактных значений, будучи ниже их на 4,3% ($p>0,05$).

Разница между показателями лейкоцитов этих подгрупп дана в таблице 6.

Количество лимфоцитов под влиянием облучения претерпевало изменения. В первой подгруппе через 8 часов после облучения содержание лимфоцитов снижалось на 86,5% ($p<0,001$). Через сутки этот показатель продолжал понижаться, снижаясь по сравнению с интактными значениями на 92,3% ($p<0,001$) и на 5-е сутки продолжал практически оставаться без изменений. Результат анализов крови в месячный срок показал, что количество лимфоцитов повысилось, однако оставаясь пониженным по сравнению с интактными значениями на 66,3% ($p<0,001$).

Во второй подгруппе, где животные до облучения получали мексидазол, содержание лимфоцитов в крови изменялось следующим образом: через 8 часов снижалось на 36,2% ($p<0,001$). Через сутки этот показатель незначительно понизился, снижаясь по сравнению с интактными значениями на 39,6% ($p<0,001$) и на 5-е сутки почти не изменился. Результаты анализов крови в месячный срок показали, что количество лимфоцитов понизилось на 27,1% ($p<0,001$).

Разница между показателями лимфоцитов этих подгрупп дана в таблице 6.

Количество эритроцитов в крови животных под влиянием облучения изменялось следующим образом (таблица 6). В первой подгруппе через 8 часов после облучения содержание эритроцитов повышалось на 22,1% ($p<0,001$). Через сутки этот показатель снижался по сравнению с интактными значениями на 54,2% ($p<0,001$); на 5-е сутки снизился на 55,9% ($p<0,001$). Результаты анализов крови в месячный срок показали, что количество эритроцитов повысилось по сравнению с интактными значениями было на 24,3% ($p<0,005$) меньше.

Во второй подгруппе, где животные до облучения получали мексидазол, содержание эритроцитов в крови мало изменялось.

Разница между показателями эритроцитов этих подгрупп дана в таблице 6.

Количество тромбоцитов в крови животных под влиянием облучения изменялось следующим образом. В первой подгруппе через 8 часов после облучения содержание тромбоцитов

повышалось на 39,12% ($p < 0,001$). Через сутки этот показатель превышал интактные значения на 41,7% ($p < 0,001$); на 5-е сутки содержание тромбоцитов в крови снижалось, будучи больше интактных значений на 13,2% ($p > 0,05$). Результаты анализов крови в месячный срок показали, что количество тромбоцитов понизилось по сравнению с интактными значениями на 66 % ($p < 0,001$).

Во второй подгруппе, где животные до облучения получали мексидазол, содержание тромбоцитов в крови изменялось незначительно. Через месяц по сравнению с интактными значениями было на 14,6% ($p < 0,05$) ниже.

Разница между показателями тромбоцитов этих подгрупп дана в таблице 6.

Таким образом, мексидазол оказывает значительное защитное действие на состав форменных элементов крови при воздействии радиационного излучения. При этом чем больше интенсивность радиации, тем более выражена протекторная активность.

ВЫВОДЫ

1. Острая токсичность мексидазола достоверно значимо ниже, чем у цисплатина. Значение LD_{50} для мышей-самцов составляет $355 \pm 184,471$ mg/kg, а для самок – $385 \pm 189,957$ mg/kg. Значение LD_{50} для крыс-самцов составляет $405 \pm 188,457$ mg/kg, а для самок – $430 \pm 187,227$ mg/kg.
 - Доза, равная $1/10$ LD_{50} является переносимой дозой мексидазола.
 - Причиной гибели животных при интоксикации мексидазолом явились некротические повреждения печени и почек. [1,2,12]
2. В исследовании субхронической токсичности выявлено, что мексидазол кумулируется в организме животных с коэффициентом кумуляции $K_k < 1$. [1]
3. В эксперименте по хронической токсичности установлено, что мексидазол обладает значительно меньшей нефро-, гепато- и нейротоксичностью по сравнению с цисплатином.

- У животных, получавших мексидазол, наблюдаются менее выраженные нарушения состава и индекса форменных элементов крови [4, 6, 7].
 - Содержание лейкоцитов, уробилиногена, билирубина, белка и крови в моче статистически достоверно ниже при введении мексидазола [8, 13].
 - Скорость клубочковой фильтрации у животных получавших цисплатин, к концу наблюдений оказалась на 60% меньше от интактных значений, а у животных получавших мексидазол скорость клубочковой фильтрации на 30% [11]. Это является подтверждением меньших повреждений печени и почек мексидазолом и соответственно указывает на его меньшую токсичность.
 - Мексидазол обладает нейротропностью, выражающееся тормозящим действием на двигательную и поисковую активность на фоне повышенной тревожности. Однако, по сравнению с применением цисплатина эти изменения менее выражены и нивелируются в более короткий срок [9].
4. Мексидазол обладает выраженным радиопротекторным действием. На фоне применения мексидазола, в дозе, равной 1/30 ЛД₅₀ патологические изменения количественного состава форменных элементов крови, вызванные радиоактивным излучением, значительно снижаются. Так, после разового облучения рентгеновскими лучами интенсивностью 4 Гр и 6,2 Гр разница между показателями животных, получавших мексидазол, и не получавших его на 30-е сутки соответственно имела следующие значения: в количестве лейкоцитов в крови 168% ($p=0,0002$) и 229,8% ($p = 0,0002$), в количестве лимфоцитов – 46,1% ($p=0,0005$) и 116,4% ($p=0,0005$), в количестве эритроцитов – 1,6% ($p=0,9395$) и 31,1% ($p=0,0002$), в количестве тромбоцитов 8,6% ($p=0,0875$) и 149% ($p=0,0002$). Наблюдается прямая корреляция между повышением интенсивности облучения и протекторным действием соединения [10].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ввиду относительно низкой токсичности мексидазола, целесообразно продолжить его изучение для возможного внедрения в клиническую практику в качестве противобластомного средства. Его противоопухолевая активность была подтверждена построением математической модели под руководством проф. др. Тюзюн. (Тюзун и др., 2023)
2. При назначении цитостатических препаратов необходимо периодически проводить общий анализ крови с подсчетом форменных элементов, что позволяет контролировать уровень интоксикации организма.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ДИССЕРТАЦИИ

1. Jafarova, R.A., Maqerramova, N.F., Khanum Aydin kyzy. Study of acute and subchronic toxicity with determination of the cumuladia index for a metal-complex compound based on palladium and mexidol // International Conference «Process Management and Scientific Developments», – Birmingham, United Kingdom, November 14, – 2019, – p. 113-116.
2. Магеррамова, Н.Ф. Определение острой токсичности нового комплексного соединения палладия с мексидолом // İmaməddin Nəsiminin 650 illik yubileyinə həsr olunmuş – Doktorantların və gənc tədqiqatçıların XXIII Respublika elmi konfransının materialları, – Bakı: – 2019, I cild, – s. 141-142.
3. Магеррамова, Н.Ф. Онкологические заболевания как медико-социальная проблема // Sağlamlıq, – 2020. №6, – с. 17-20.
4. Məhərrəmov, N.F., Cəfərova, R.Ə., İskəndərova, Z.Ş., Babayeva, M.X. Vivari şəraitində saxlanılan ağ siçovullarda qanın formalı elementlərinin normal miqdarının və variasiya həddlərinin təyini // Azərbaycan Tibb Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş “TƏBƏBƏTİN AKTUAL PROBLEMLƏRİ-2020” mövzusunda beynəlxalq elmi-praktik konqresin materialları, – Bakı: 19-20 dekabr, – 2020, – s.340.
5. Магеррамова, Н.Ф. Современные химиотерапевтические средства и поиск новых высокоэффективных противоопухолевых средств с низкой токсичностью // Azərbaycan Təbəbətinin müasir nailiyyətləri, – 2021. №1, – с. 164-169.
6. Магеррамова, Н.Ф. Влияние комплексного соединения палладия с мексидолом на показатели лейкоцитов крови экспериментальных животных // Sağlamlıq, – 2021. №2, – с. 158-163.
7. Магеррамова, Н.Ф. Влияние нового комплексного соединения на основе палладия и мексидола на красные форменные элементы и эритроцитарный индекс в крови экспериментальных животных // The XXI International

- Scientific Symposium «Science and Culture in the Modern World», – Stockholm/Sweden: – 2021, – с. 250-252.
8. Məhərrəmov, N.F, Səfərova, R.Ə. Динамика изменения содержания билирубина в моче экспериментальных животных // “TƏBƏVƏTİN AKTUAL PROBLEMLƏRİ-2022” mövzusunda beynəlxalq elmi-praktik konqresin materialları, – Bakı: – 2022, – s. 350-351.
 9. Джафарова, Р.Э. Изучение изменения поведенческих реакций животных на фоне нового комплексного соединения на основе палладия и мексидола / Р.Э.Джафарова, Н.Ф.Магеррамова // Медицинские новости, – Минск: – 2022. №7, – с.66-70.
 10. Магеррамова, Н.Ф., Джафарова, Р.Э. Экспериментальная оценка эффективности комплексного соединения на основе палладия и мексидола на состояние и показатели крови у животных на фоне лучевого воздействия / Н.Ф.Магеррамова, Р.Э.Джафарова // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии, Россия, – Смоленск: – 2022. т.21, №3, – с. 33-41.
 11. Магеррамова, Н.Ф. Скорость клубочковой фильтрации на фоне применения нового комплексного соединения на основе палладия и мексидола // Одлар Юрду, – Баку: – 2022. №61, – с. 145-149.
 12. Maharramova, N.F. Determination of the toxicity of a new coordination compound with radiation protective action // Journal of Radiation Researches, – Baku: – 2022, – vol.9, №2, – p.70-78.
 13. Магеррамова, Н.Ф. Изменение показателей мочи у экспериментальных животных на фоне применения нового комплексного соединения на основе палладия с мексидолом // – Москва: Universum, – 2023. т.3, №105, – с. 19-25.
 14. Tüzün, B., Jafarova, R., Bagirov, I. Magerramova N. [et al.] Mathematical Modeling of the Biological Activity of a New Complex Compound Based on Palladium and Mexidol: [Electronic resource] / Journal of Biochemical Technology 14(1), 40-44. – March 17, 2023. URL:<https://doi.org/10.51847/ksxuz54Cjf>

15. Maharramova, N.F. Meksidol (mexidol) ile yeni bir paladyum kompleks bileşiminin arka planında duygu - davranışsal aktivitenin incelenmesi // 7th International Izmir Congress on medicine, nursing, midwifery, and health sciences, – İzmir: 21-23 January, – 2025, – s.790-792.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HCT	– гематокрит
HGB	– содержание гемоглобина
LD ₅₀	– полуметальная доза
LYM	– количество лимфоцитов
PLT	– количество тромбоцитов
RBC	– количество красных кровяных клеток (количество эритроцитов)
WBC	– количество белых кровяных клеток (количество лейкоцитов)
ГР	– грей
М	– мексидазол
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в «___» часов на заседании Разового Диссертационного совета 4.32, действующего на базе Азербайджанского Медицинского Университета

Адрес: AZ1022, г. Баку, ул. А.Гасымзаде 14, Азербайджанский Медицинский Университет

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте Азербайджанского Медицинского Университета: www.amu.edu.az

Автореферат разослан по соответствующим адресам «___» _____ 2025 года.

Подписано в печать: 19.09.2025

Формат бумаги: 60x84 1/16

Объем: 36.362

Заказ: 272

Тираж: 70

Типография «Тебиб»