

УДК [57+61]::539.1.04:616-001.2:616-07

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛА И ТЕТРАЗОЛА НА АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ МЫШЕЙ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ^{90}Sr

© 2013 г. Л. Н. Расина^{1,2,*}, В. Н. Чарушин¹, С. К. Котовская¹, Н. А. Орехова^{1,2}

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург

²Институт экологии растений и животных УрО РАН, Екатеринбург

Исследования проведены на малых лесных мышах (*Apodemus (S.) uralensis*), отловленных на контрольной, не загрязненной радионуклидами, территории и в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) с загрязнением почвы по ^{90}Sr до 16.7 МБк/м² (451 Ки/км²), при средней концентрации ^{90}Sr до 160 Бк/г сырой костной ткани. Производные тиазола или тетразола, фторхинолона (антибактериальный препарат пefлоксацин), соединение тиазола с пefлоксацином вводили животным внутривентриально или перорально в виде курса ежедневно в течение 10 сут. Изучали биохимические показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в плазме периферической крови, эритроцитах, печени, селезенке. Действие препаратов выражалось в снижении концентрации ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), степени осмотического гемолиза клеток, отношении РНК/ДНК, повышении активности каталазы, содержания церулоплазмينا и концентрации общего белка, что характеризует направленность на нормализацию окислительно-восстановительного баланса гомеостаза, уровня деструктивных процессов в клетках и тканях, функциональной активности генома и в целом на повышение радиоустойчивости и неспецифической резистентности организма в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды.

*Производные тиазола, тетразола, фторхинолона (пefлоксацин), Восточно-Уральский радиоактивный след, ^{90}Sr , малые лесные мыши (*Apodemus (S.) uralensis*), низкоинтенсивное радиационное воздействие, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.*

DOI: 10.7868/S0869803113050123

Совершенствование системы противорадиационной защиты человека остается актуальной проблемой и связано с большим спектром возможного поражения ионизирующими излучениями как отдельного организма, так и популяций в целом в результате экологических катастроф, аварий на АЭС и объектах ВПК, военных действий, террористических актов, лучевой терапии и космических полетов [1, 2].

В ряде монографий Л.А. Ильина, В.Г. Владимирова и соавт., М.В. Васина приведены классификации, базирующиеся на эмпирических данных о фармакологических свойствах, побочных эффектах, схемах применения противолучевых средств и теоретических обобщениях механизмов их действия [3–5].

Современная классификация и вектор развития радиационной фармакологии предполагают взаимосвязь использования медикаментозных средств с практической потребностью, обуслов-

ленной развитием определенных вариантов радиационного воздействия, включая низкоуровневое, что требует новых подходов и фундаментальных радиобиологических исследований с детальной разработкой механизмов действия препаратов [6–9].

Основными теоретическими предпосылками фармакологической защиты и коррекции медико-биологических последствий радиационных катастроф являются развиваемые в течение 60 лет после Кыштымской аварии представления о хронической лучевой болезни (ХЛБ) и хроническом лучевом синдроме (ХЛС), сопоставленные с наиболее адекватными клинике экспериментальными данными [10–13]. Мы опираемся также на результаты радиоэкологических исследований [14–17], обосновывающих патогенез поражения млекопитающих и человека экстраполяцией данных от особенностей состояния организма мелких грызунов, находящихся в течение ряда поколений в чрезвычайно сложном и противоречивом процессе адаптации к радиоактивной среде обитания (Восточно-Уральский радиоактивный след – ВУРС, Тощк, Чернобыль, другие районы радиоэкологического бедствия).

* Адресат для корреспонденции: 620990 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22, Академическая, 20, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН; тел.: (3433) 62-30-81; факс: (3433) 74-11-89; e-mail: rasina@ios.uran.ru.

В предыдущих исследованиях [18] были выделены перспективные химические классы синтезированных в наших условиях азот- и серосодержащих гетероциклических соединений (производные тиазола, тетразола, триазола, тиадиазина, дитиокарбаматы, соли органических кислот), радиозащитная активность которых проявлялась в большом диапазоне доз внешнего лучевого воздействия с различной интенсивностью излучения и механизмами, обуславливающими эффект.

Цель работы – исследование снижения и коррекции негативных последствий длительного низкоинтенсивного радиационного воздействия с помощью гетероциклических производных тиазола, тетразола и фторхинолона.

В задачи исследований входило изучение влияния химических препаратов на биохимические показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы в организме малых лесных мышей – *Apodemus (S.) uralensis*, отловленных в зоне радиоактивного загрязнения ВУРСа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Изучали производные химических классов тиазола и тетразола, обладающие радиозащитной активностью [18]. Наряду с исследованием радиозащитных соединений изучали действие антибактериального препарата фторхинолонового ряда – пefлоксацина, полученного по оригинальной технологии [19], а также соединение, включающее в молекулу радиозащитную составляющую (производное тиазола) и антибактериальную (пefлоксацин).

Исследования проведены на 120 малых лесных мышах (*Apodemus (S.) uralensis*), являющихся доминирующим видом фауны мелких грызунов в природных популяциях зоны ВУРСа. Животные отловлены методом изъятия из природных популяций с помощью живоловушек [20], которые транспортировали в виварий, где грызуны содержались в соответствии с методическими рекомендациями и определенным рационом питания [21]. Однородность экспериментальных групп животных формировали на базе функционально-онтогенетического подхода, включающего анализ зубной и генеративной систем [17]. Полученные группы малых лесных мышей состояли из сеголеток – самцов и самок второго типа онтогенеза, не участвующих в размножении в год своего рождения.

Плотность радиоактивного загрязнения почвы на исследуемом участке зоны ВУРСа по ^{90}Sr , основному дозообразующему радионуклиду, составляла от 6740 до 16690 кБк/м² (182–451 Ки/км²), на сопредельной с зоной территории, принятой в качестве контроля – 43.7 кБк/м²

[22], средняя концентрация ^{90}Sr , как остеотропного радионуклида, составляла в зоне ВУРСа от 80 до 160 Бк/г сырой костной ткани, в контроле – до 1 Бк/г [23].

Лесные мыши были разделены на шесть экспериментальных групп. Первая – животные контрольной территории, вторая – зоны ВУРСа. Четыре следующих группы животных получали препараты внутривентриально (в.в.) или перорально (п.о.) курсом ежедневно в течение 10 сут. Производное тиазола – в.в. в дозе 37.5 мг/кг, тетразола – п.о. в дозе 60 мг/кг, составляющих 1/8 ЛД₁₆ кривой токсичности, пefлоксацин – п.о. в дозе 25 мг/кг, составляющей для мышей 0.1 ЛД₅₀, соединение тиазола с пefлоксацином – в.в. в дозе 37.5 мг/кг, эквимолярной радиозащитной составляющей.

Животных декапитировали, органы извлекали, взвешивали, гомогенизировали в трис-НСI (0.025 моль/л) буферном растворе при pH = 7.4; кровь отбирали в пробирки, обработанные 5%-ным раствором цитрата натрия, плазму получали центрифугированием. Биохимическими методами определяли показатели:

– процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по концентрации их вторичных продуктов – ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в эритроцитах, печени и селезенке [24];

– антиоксидантной системы (АОС) по активности каталазы в эритроцитах, печени, селезенке [25] и по содержанию церулоплазмينا в плазме периферической крови [26];

– функциональной активности генома в клетках печени посредством оценки отношения РНК/ДНК [27] и концентрации общего белка [28];

– структурно-функционального состояния клеточных мембран по степени осмотического гемолиза эритроцитов [29].

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета лицензионных прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc.). Нормальность распределения показателей оценивали по Колмогорову–Смирнову [30]. Статистическую значимость различий показателей определяли по *t*-критерию Стьюдента [31].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У лесных мышей, отловленных в зоне ВУРСа, установлены существенные отклонения показателей ПОЛ и АОС в печени, селезенке и эритроцитах от таковых показателей у животных контрольной территории (таблица). Более высокая концентрация ТБК-АП и более низкая активность каталазы в тканях свидетельствуют о преобладании процессов ПОЛ и недостаточности АОС для поддержания в норме окислительно-восста-

Влияние препаратов на изменение концентрации ТБК-АП и активности каталазы в печени, селезенке и эритроцитах периферической крови лесных мышей, отловленных на контрольной территории и в зоне ВУРСа

Показатели, ед. изм., ткани	Контроль			ВУРС		
	исходный уровень	“тиазол + + пefлоксацин”	“тетразол”	исходный уровень	“тиазол + + пefлоксацин”	“тетразол”
	<i>n</i> = 46	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 16	<i>n</i> = 9
Концентрация ТБК-АП, моль × 10 ⁻⁸ /г белка:						
печень	11.0 ± 1.1	4.5 ± 1.7 ^{2, 3}	9.5 ± 2.5	17.2 ± 1.2 ¹	6.4 ± 2.7 ²	4.4 ± 1.0 ^{2, 4}
селезенка	23.0 ± 1.9	9.0 ± 1.9 ^{2, 3}	19.1 ± 6.5	31.7 ± 5.8 ¹	11.9 ± 2.0 ²	8.0 ± 3.2 ^{2, 4}
эритроциты	4.3 ± 0.8	2.4 ± 0.4 ²	2.1 ± 0.7 ²	6.2 ± 1.2 ¹	2.4 ± 0.5 ^{2, 3}	4.4 ± 0.8 ^{2, 4}
Активность каталазы, моль × мин/г белка:						
печень	56.8 ± 3.8	72.3 ± 12.5	71.5 ± 20.8	50.0 ± 5.4	68.8 ± 13.3 ²	77.4 ± 13.2 ²
селезенка	2.0 ± 0.2	3.5 ± 0.6 ²	2.9 ± 1.3	1.1 ± 0.1 ¹	5.1 ± 0.9 ^{2, 3}	2.2 ± 0.2 ^{2, 4}
эритроциты	39.9 ± 6.3	58.0 ± 6.3 ^{2, 3}	37.4 ± 2.3	22.6 ± 4.8 ¹	52.2 ± 6.9 ²	64.6 ± 14.3 ²

Примечание. Приведены значения средних и их 95%-ный доверительный интервал; различия показателей статистически значимы при $p \leq 0.05$: ¹ контроль и ВУРС, ² препараты и контроль, препараты и ВУРС, ³ препараты групп “тиазол + пefлоксацин” и “тетразол”, ⁴ препарат в группе контроль и препарат в группе ВУРС.

новительного гомеостаза у животных загрязненной радионуклидами территории. Значения АО-статуса, выраженного отношением активности каталазы к ТБК-АП в тканях, расположены в порядке убывания: эритроциты > печень > селезенка.

Препарат группы “тиазол + пefлоксацин” вызывал снижение концентрации ТБК-АП в изучаемых клетках и тканях (эритроциты, печень, селезенка) до 37–56% и повышение активности каталазы до 127–464% как у животных контрольной территории, так и зоны ВУРСа. Препарат группы “тетразол” повлиял только на показатели живот-

ных зоны ВУРСа, снизив концентрацию ТБК-АП в тканях до 25–71%, увеличив активность каталазы до 155–286%. Наиболее выраженной реакцией на введение препаратов по АО-статусу характеризовалась селезенка, при этом воздействие группы “тиазол + пefлоксацин” в 1.5 раза выше, чем “тетразол”.

Степень осмотического гемолиза эритроцитов периферической крови у животных зоны ВУРСа выше, чем у грызунов контрольной территории (рис. 1), что характеризует более низкую структурную устойчивость биологических мембран облученных мышей. Препарат группы “тиазол + пefлоксацин” снижал степень осмотического гемолиза эритроцитов у животных контрольной территории и зоны ВУРСа, “тетразол” – только у животных зоны ВУРСа.

Отношение РНК/ДНК и концентрация общего белка в печени (рис. 2), как характеристика функциональной активности генома и белкового метаболизма, у животных зоны ВУРСа составляют 924 и 661 мг/г соответственно и превышают аналогичные показатели у животных контрольной территории – 618 и 627 мг/г. Препараты группы “тиазол + пefлоксацин” и “тетразол” вызвали снижение показателя РНК/ДНК у животных контрольной территории и в зоне ВУРСа на фоне сохранения концентрации белка, при этом действие “тетразола” было более выраженным.

Содержание церулоплазмينا в плазме периферической крови (рис.3), как регулятора уровня биогенных аминов в организме, у животных зоны ВУРСа существенно ниже, чем в контроле. Препарат группы “тиазол + пefлоксацин” повышал

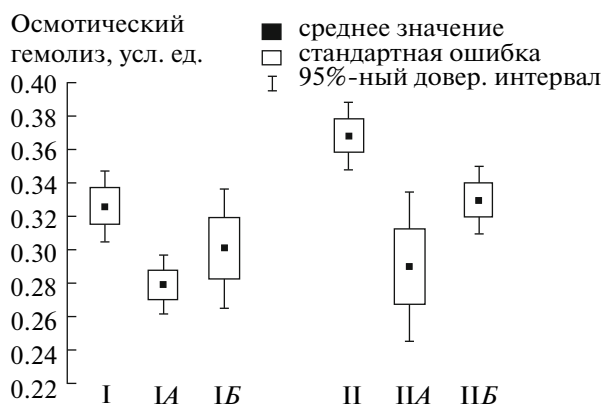


Рис. 1. Действие препаратов на степень осмотического гемолиза эритроцитов периферической крови лесных мышей, отловленных на контрольной территории и в зоне ВУРСа.

I – Контроль, II – ВУРС; А – “тиазол + пefлоксацин”, Б – “тетразол”.

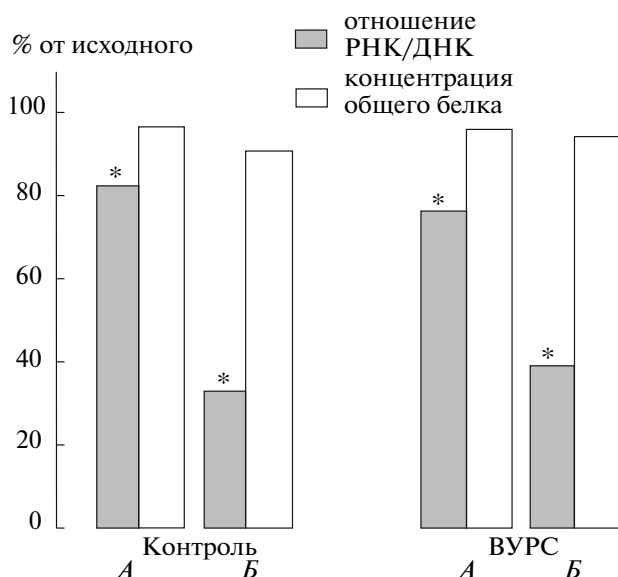


Рис. 2. Действие препаратов на отношение РНК/ДНК и концентрацию общего белка в печени у лесных мышей, отловленных на контрольной территории и в зоне ВУРСа.

А – “тиазол + пefлоксацин”, Б – “тетразол”.

* Статистически значимые различия с исходным уровнем при $p \leq 0.05$.

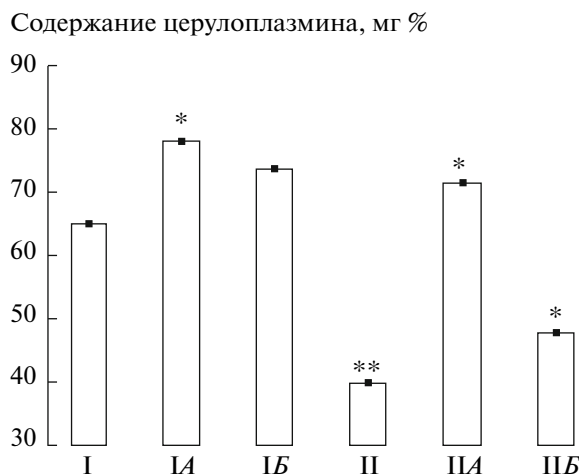


Рис. 3. Действие препаратов на содержание церулоплазмينا и концентрацию ТБК-АП в плазме лесных мышей, отловленных на контрольной территории и в зоне ВУРСа.

I – Контроль, II – ВУРС; А – “тиазол + пefлоксацин”, Б – “тетразол”.

Различия показателей статистически значимы при $p \leq 0.05$: * препараты и контроль, препараты и ВУРС; ** контроль и ВУРС.

содержание церулоплазмينا у животных контрольной территории и зоны ВУРСа, “тетразол” – только у животных зоны ВУРСа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор производных тиазола и тетразола в качестве средств коррекции негативных последствий длительного низкоинтенсивного лучевого воздействия базировался на установленной нами в предыдущих исследованиях радиозащитной активности представителей этих химических классов при воздействии на 3-месячных мышьяк-самцов линии BALB/c общего острого внешнего γ -излучения ^{137}Cs с мощностью дозы 980 мГр/мин на установке “ИГУР-1” и пролонгированного в течение 60 сут γ -излучения ^{60}Co с мощностью дозы 0.25 мГр/мин на установке “ГУТ-Со-1200” [18].

При остром лучевом воздействии в диапазоне доз излучения, составляющих $\text{LD}_{65-80/30}$ и определяющих развитие костномозговой формы острой лучевой болезни (ОЛБ), производные тиазола и тетразола при однократном профилактическом введении защищали от 50 до 90% животных по тесту 30-суточной выживаемости и продлевали сроки жизни с 4 сут до 15–22 сут в диапазоне доз излучения, составляющих $\text{LD}_{95/5-4}$, определяющих развитие кишечной формы ОЛБ. В основе защиты лежит менее выраженное угнетение костно-

мозгового кроветворения, сохранение на более высоком уровне числа стволовых клеток кишечного эпителия и структуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Роль пefлоксацина в механизме радиозащитного действия выразилась в снижении численности *E. coli* и *Proteus mirabilis* в тонком и толстом кишечнике мышей линии BALB/c [18].

При пролонгированном лучевом воздействии ежедневное, в течение 30 сут, введение производных тиазола и тетразола оказывало нормализующее действие на гематологические показатели, в первую очередь численность лейкоцитов, повышало активность АО-системы тканей (при истощении ее у животных в группе облученного контроля), повышало устойчивость клеточных мембран и функциональные резервы организма, проявляя качества стимуляторов радиорезистентности, увеличивало СПЖ и LD_{50} при добавочном облучении. Пefлоксацин проявил значительную АО-защиту, существенно снижал уровень продуктов ПОЛ в печени, повышал активность пероксидазы и в целом радиорезистентность организма [18].

В основу механизмов радиационно-обусловленных реакций биологических систем организма на длительное низкоинтенсивное радиационное воздействие положен синдром липопероксидации, сопровождающийся изменением состава и структуры биомембран, регуляторно-метабо-

ческими нарушениями гомеостаза на клеточно-тканевом уровне, активацией стресс-реализующих систем на уровне организма, что обуславливает истощение функционально-энергетических ресурсов и, как следствие, снижает качество жизни и ее продолжительность [32–34].

Исследования реакций природных популяций мелких млекопитающих на обитание в загрязненной радионуклидами поставарийной зоне ВУРСа являются эмпирической и теоретической основой прогнозирования отдаленных последствий, процессов адаптации к хроническому радиационному воздействию и служат отправной точкой для изучения механизмов действия, с учетом которых необходимо разрабатывать средства фармакологической защиты и коррекции негативных эффектов длительного низкоинтенсивного радиационного воздействия [14–18, 34].

Ответная реакция организма малой лесной мыши на обитание в загрязненной радионуклидами среде ВУРСа характеризуется повышенным уровнем липидного и углеводного обмена, энергообразующих процессов и функциональной активности клеток, тканей, органов. Метаболические сдвиги у этих животных сопровождаются пониженной активностью АОС, накоплением ТБК-АП в клетках и тканях, истощением энергетических резервов организма, что определяет стресс-реализующие механизмы индивидуальной физиологической адаптации [16].

Из этого следует, что в данных условиях, в первую очередь при проживании на загрязненной радионуклидами территории, фармакологическая защита организма от негативных эффектов является актуальной и строится на коррекции комплекса неблагоприятных последствий с целью предотвращения развития их в клинические формы заболеваний [34–37]. В качестве медикаментозных средств защиты от субклинических доз лучевого воздействия рекомендованы две основные группы препаратов – корректоры тканевого метаболизма и адаптогены, ФИД которых при остром лучевом воздействии невысок и составляет 1.1–1.2, они хорошо переносятся и могут использоваться в виде отдельных курсов. Это прежде всего природные субстраты биосинтетических процессов, витамины, антиоксиданты, корректоры тканевого метаболизма и природные адаптогены, подавляющие процессы ПОЛ, нормализующие углеводный и энергетический обмен, биосинтез нуклеиновых кислот и белка в тканях, повышающие, наряду с радиорезистентностью, общую неспецифическую резистентность организма, снижающие генотоксический эффект облучения [1, 5, 32–37].

Синтез разрабатываемых нами химических соединений, четко дозируемых, с низкой токсичностью и возможностью курсового применения во

время продолжающегося низкоинтенсивного радиационного воздействия, получаемого от инкорпорированных и загрязняющих почву радионуклидов, базируется на основе структурных аналогов природных соединений [18, 32, 34]. Наряду с радиозащитной составляющей использовали антибактериальную – пefлоксацин, на основании данных об эффективности некоторых антибиотиков в качестве противолучевых средств и с учетом наличия инфекционной компоненты в отдаленных последствиях у жителей загрязненных радионуклидами регионов. Защитный эффект препаратов выразился в коррекции функционально-метаболических сдвигов в организме малой лесной мыши зоны ВУРСа:

- ингибирование процессов ПОЛ и стимуляция АОС, направленных на нормализацию окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках и тканях;
- повышение устойчивости структуры биологических мембран;
- снижение напряженности функционирования белок-синтезирующих систем, уровня деструктивных процессов в тканях и функциональной активности генома;
- возрастание пула церулоплазмينا, направленного на нейтрализацию биогенных аминов, запускающих нейроэндокринные механизмы активации стресс-реализующих систем, приобретающих при продолжающемся воздействии патогенетическое значение [34, 38, 39].

Препарат группы “тиазол + пefлоксацин” оказал положительное воздействие по исследуемым показателям на животных, обитающих на контрольной территории и в зоне ВУРСа; “тетразол” – главным образом на показатели животных зоны ВУРСа, что можно отнести к большей радиационной специфичности механизма действия “тетразола”, в то время как действие “тиазол + пefлоксацин” носит неспецифический характер и может быть направлено на профилактику и коррекцию не только радиационного хронического стресса.

Таким образом, исследовались производные химических классов тиазола, тетразола и соединений с противолучевой и антибактериальной составляющими в качестве фармакологических средств профилактики и коррекции последствий длительного низкоинтенсивного лучевого воздействия.

Изучение проведено на мелких млекопитающих зоны радиоактивного загрязнения, что позволило приблизиться к поставарийному варианту длительного воздействия радиации на организм и популяции, который чрезвычайно сложно воспроизвести в лабораторном эксперименте.

Фармакологические эффекты изучаемых соединений направлены на нормализацию окисли-

тельно-восстановительного баланса гомеостаза, уровня деструктивных процессов в клетках и тканях, функциональной активности генома и в целом на повышение радиоустойчивости и специфической резистентности организма в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды.

Работа поддержана Программой Президиума РАН “Фундаментальные науки – медицине” (проект № 12-П-3-1035).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бутото Н.В., Гребенюк А.Н., Легеза В.И.* Основы медицинской радиобиологии. СПб.: Фолиант, 2004. 384 с.
2. *Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В.* Реактивность и резистентность организма млекопитающих. М.: Наука, 2007. 494 с.
3. *Ильин Л.А.* Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. М.: Атомиздат, 1977. 256 с.
4. *Владимиров В.Г., Гончаров С.Ф., Легеза В.И., Аветисов Г.М.* Радиологические аспекты медицины катастроф. М.: ВЦМК “Защита”, 1997. 219 с.
5. *Васин М.В.* Средства профилактики и лечения лучевых поражений. М., 2001. 317 с.
6. *Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как исходный теоретический базис современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Рос. конф. “Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация” Москва, 13–14 ноября 2012 г.: Тез. докл. М.: РУДН, 2012. С. 3.
7. *Легеза В.И., Гребенюк А.Н.* Перспективные направления оптимизации медицинской пострадиационной защиты при ядерных катастрофах // Рос. конф. “Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация” Москва, 13–14 ноября 2012 г.: Тез. докл. М.: РУДН, 2012. С. 6.
8. *Котеров А.Н.* Малые дозы радиации: факты и мифы. Книга первая. Основные понятия и нестабильность генома. М.: Изд-во “ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России”, 2010. 283 с.
9. *Рождественский Л.М.* Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // Рос. конф. “Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация” Москва, 13–14 ноября 2012 г.: Тез. докл. М.: РУДН, 2012. С. 8.
10. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека: Очерки. М.: Медицина, 1971. 384 с.
11. *Аклеев А.В.* Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга, 2012. 464 с.
12. *Фарбер Ю.В., Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В.* Лучевое поражение гемопоэза в условиях высокогорья в зависимости от длительности адаптации // Радиобиология. 1984. Т. 24. Вып. 5. С. 624–630.
13. *Шибкова Д.З., Аклеев А.В.* Адаптационно-компенсаторные реакции системы кроветворения при хроническом радиационном воздействии. М.: РАДЭКОН, 2006. 346 с.
14. *Любашевский Н.М.* Экологический анализ медицинских проблем загрязнения среды // Наука: Проблемы, исследования, разработки. Израиль: Ашдод, 2007. С. 128–140.
15. *Расина Л.Н., Орехова Н.А.* Метаболический гомеостаз мелких млекопитающих в условиях Восточно-Уральского радиоактивного следа // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 2. С. 238–245.
16. *Orekhova N.A., Rasina L.N.* Biochemical analysis of the metabolism of small rodents living in different radioecological conditions // Rus. J. Theriol. 2012. № 11 (1). P. 21–31.
17. *Grigorkina E.B., Olenov G.V.* East urals radioactive trace: adaptive strategy of rodents' population // Radioprot. 2011. V. 46. № 6. P. 437–443.
18. *Расина Л.Н., Чупахин О.Н.* Экспериментальная разработка противолучевых соединений // Урал. Радиация. Реабилитация / Под ред. В.Н. Чуканова. Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2004. С. 409–423.
19. *Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Котовская С.К. и др.* Способ получения 1-этил-6-фтор-7-(4-метилпиперазинил)-4-оксо-1,4-дигидро-3-хиолинкарбонной кислоты (пепфлоксацина): Патент РФ № 1766921. 1993.
20. Система мониторинговых наблюдений за состоянием биоты на территории Свердловской области / Отв. ред. И.А. Кузнецова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2005. 205 с.
21. *Покровский А.В., Большаков В.Н.* Экспериментальная экология полевков. М.: Наука, 1979. 148 с.
22. *Позолотина В.Н., Молчанова И.В., Караваева Е.Н. и др.* Современное состояние наземных экосистем Восточно-Уральского радиоактивного следа: Уровни загрязнения, биологические эффекты. Екатеринбург: Гошицкий, 2008. 204 с.
23. *Стариченко В.И.* Стронций-90 в костной ткани мелких млекопитающих на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) // Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека: Мат. II междунар. конф. / Под ред. Л.И. Рихванова. Томск: Тандем-Арт, 2004. С. 576–579.
24. Современные методы в биохимии / Под ред. Ореховича. М.: Медицина, 1977. 391 с.
25. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.
26. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. А.А. Покровского. М.: Медицина, 1969. 651 с.
27. *Спирин А.С.* Спектрофотометрическое определение суммарного количества нуклеиновых кислот // Биохимия. 1958. Т. 23. № 5. С. 656–662.
28. *Congdon R.W., Muth G.W., Splittergerber A.G.* The binding interaction of Coomassie Blue with proteins // Anal. Biochem. 1993. V. 213. № 2. P. 407–413.

29. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 364 с.
30. Бейли Н. Статистические методы в биологии. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. 260 с.
31. Большов Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М.: Наука, 1965. 464 с.
32. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). М.: Физматлит, 2004. 448 с.
33. Бурлакова Е.Б., Михайлов В.Ф., Мазурик В.К. Система окислительно-восстановительного гомеостаза при радиационно-индуцируемой нестабильности генома // Радиационная биология. Радиозэкология. 2001. Т. 41. № 5. С. 489–499.
34. Барабой В.А. Чернобыль: Десять лет спустя. Медицинские последствия радиационных катастроф. Киев: "Чернобыльинтеринформ", 1996. 187 с.
35. Floersheim G.L. Radioprotective effects of calcium antagonists used alone or with other types of radioprotectors // Radiat. Res. 1993. V. 133. № 1. P. 80–87.
36. Mozdarani H., Gharbali A. Radioprotective effects of cimetidine in mouse bone marrow cells exposed to gamma rays as assayed by the micronucleus test // Int. J. Radiat. Res. 1993. V. 64. № 2. P. 189–194.
37. Nahas S.M., Mattar F.E., Mohamed A.A. Radioprotective effect of vitamin C and E // Mutat. Res. 1993. V. 301. № 2. P. 143–147.
38. Freiden E. Ceruloplasmin: a multifunctional metalloprotein of vertebrate plasma // Metal Ions in Biological Systems. V. 13. Copper Proteins / Ed. H. Sigel. № 4. Basel: Marcel Dekker Inc., 1981. P. 117–142.
39. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Шлякова Т.Г. и др. Активация радиопротекторами и антиоксидантами синтеза дезоксирибонуклеотидов как важнейшая стадия в механизме формирования резистентности организма к действию ДНК-повреждающих факторов // Изв. РАН. Сер. биол. 2005. № 4. С. 401–422.

Поступила в редакцию
7.03.2013

Influence of New Thiazole and Tetrazole Derivatives on the Antioxidant Status of Natural Mouse Populations Having Elevated ^{90}Sr

L. N. Rasina^{1,2}, V. N. Charushin¹, S. K. Kotovskaya¹, N. A. Orekhova^{1,2}

¹*Institute of Organic Synthesis, Ural Division of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, 620990 Russia; e-mail: rasina@ios.uran.ru*

²*Institute of Plant and Animal Ecology, Ural Division of Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg*

The studies on *Apodemus (S.) uralensis* captured on the control, not contaminated, territories and within the East Ural Radioactive Trace (EURT) area with soil pollution by ^{90}Sr up to 16.7 MBq/m² (451 Ci/km²), an average concentration of ^{90}Sr up to 160 Bq/g of wet bone were performed. Thiazole or tetrazole derivatives, fluoroquinolone (antibacterial medication pefloxacin) were administered intraperitoneally or orally for ten days. The biochemical parameters of lipid peroxidation and antioxidant system in the peripheral blood plasma, erythrocytes, liver and spleen were studied. The effect of the preparations on the reduction of the concentration of TBA-reactive substances (TBARS), the degree of osmotic hemolysis of cells, as well as the RNA/DNA ratio on the increase of the catalase activity, ceruloplasmin content was reflected. It characterizes the orientation on the normalization of the redox balance of homeostasis, the level of destructive processes in cells and tissues and the functional activity of the genome. It helps to increase the radioresistance and non-specific resistance of the organism under conditions of radioactive contamination of the environment.