Український Радіологічний Журнал
© Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України (2006)
УРЖ 2006; 14: 257–263

Є.М. Мамотюк,
М.І. Пилипенко,
Ю.О. Нагулін,
С.І. Ревенкова,
Н.Є. Узленкова,
В.А. Гусакова,
Я.Е. Вікман,
О.В. Ненюкова,
С.В. Руденко,
Л.В. Батюк,
І.О. Леонова,
О.Л. Масленнікова

Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, Харків

Дослідження реакцій організму на вплив іонів галію та ікс-опромінення в експерименті

Experimental investigation of the organism reactions on the influence of gallium ions and x-rays

Цель работы: Выявление биологических эффектов при комбинированном и раздельном влиянии ионизирующей радиации и ионов галлия на крыс на обменном, клеточном и биофизическом уровнях.

Материалы и методы: Опыты проводили на 75 половозрелых беспородных белых крысах-самцах, у которых после внутривенного введения раствора $GaCl_3$ в дозах 20, 64 и 200 мг/кг и фракционированного икс-облучения в суммарной дозе 1 Гр ($E_{эф}$ = 100 кэВ) на 3, 7, 21-е сутки анализировали изменения гематологических (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты), биохимических (АлТ, АсТ, щелочная фосфатаза, общий белок и общий билирубин) и биофизических (индекс формы эритроцитов, скорость их кислотного гемолиза) показателей.

Результаты: Установлено, что ионы галлия вызывают нарушения в организме, проявляющиеся в изменении содержания форменных элементов крови — билирубина, щелочной фосфатазы, выходе в кровь ферментов печени и гибели крыс от свертывания крови при высокой дозе $GaCl_3$. Специфическое действие ионов выражается в индуцированной агрегации эритроцитов в опытах in vitro и нарушениях свойств их мембран в опытах in vivo. Добавочное воздействие радиации существенно не меняет обнаруженные закономерности.

Выводы: Применение лечебных препаратов, содержащих ионы галлия, может сказаться на нарушении гомеостаза организма и требует, в частности, контроля за состоянием свертывающей системы крови.

Ключевые слова: токсичность ионов галлия, икс-облучение, биохимические сдвиги, гематологические изменения, нарушения свойств мембран эритроцитов.

Objective: To reveal biological effects at combined and separate influence of ionizing radiation and gallium ions on the rats at metabolic, cellular, biophysical levels.

Material and Methods: The experiments were performed on 75 mature mongrel white male rats in which the changes of hematological (leukocytes, erythrocytes, thrombocytes), biochemical (AlT, AsT, alkaline phosphatase, total protein and total bilirubin) and biophysical (erythrocyte shape index, rate of acid erythrocyte hemolysis) parameters were analyzed after intravenous injection of $GaCl_3$ at a dose of 20, 64, 200 mg/kg and fractionated x-ray exposure at a total dose of 1 Gy (Eef=100 keV) on days 3, 7, 21.

Results: It was established that gallium ions caused the changes in the organism manifesting by the changes in the amount of formed elements, bilirubin, alkaline phosphatase, liver enzymes in the blood and death of the animals from blood coagulation at high $GaCl_3$ doses. Specific effect of ions was demonstrated by induced erythrocyte aggregation in vitro and disturbances of membrane properties in vivo. An additional effect of radiation did not change the revealed characteristics.

Conclusion: Administration of substances containing gallium ions can cause the changes in homeostasis and requires control of the coagulation state, in particular.

Key words: gallium ion toxicity, x-ray exposure, biochemical changes, hematological changes, disturbances of erythrocyte membrane properties.

Інтерес до застосування сполук галію в медицині виник після того, як у працях ряду дослідників було показано підвищене накопичення йонів цього елемента в злоякісних новоутворах при введенні галійвмісних препаратів в організм. На цій основі були запропоновані і випробувані в експериментах і клініці діагностичні тести на рак різної локалізації та способи його лікування з використанням таких радіонуклідів, як ^{66}Ga, ^{67}Ga, ^{72}Ga, що входять до складу різних діагностичних чи терапевтичних сполук [1–4].

Крім цього, в деяких працях описані способи лікування запальних і онкологічних захворювань людини, при яких застосовували сполуки стабільного ^{71}Ga [5].

Таким чином, лікувальне застосування сполук галію ґрунтувалося або на радіаційному впливі радіоактивного елемента, або на хемічному впливі його стабільного ізотопу при накопи-

ченні в патологічних осередках. При цьому певною мірою можливий вплив хемічного і радіаційного факторів на тканини всього організму.

У доступній літературі ми не знайшли праць, що аналізують одночасний і роздільний внесок радіаційного і хемічного факторів радіофармпрепаратів (РФП) галію. Недостатньо також відомостей про негативні наслідки чи ускладнення при лікуванні хворих стабільними сполуками цієї речовини.

З огляду на викладене вище, метою даної роботи стало виявлення біологічних ефектів при комбінованому і роздільному впливі йонізувальної радіації та йонів галію на щурів на обмінному, клітинному і біофізичному рівнях.

Методика дослідження

Досліди проводили на 75 безпорідних білих щурах-самцях масою тіла 180–200 г. Тварин утримували у віварії на стандартному раціоні. Методом випадкового добору їх розподілили на 6 груп: 1-шу — особини, яким вводили у хвостову вену 20 мг/кг розчину галію хлориду (12 шт.), 2-гу — підданих фракціонованому ікс-опроміненню в сумарній дозі 1,0 Гр (12 шт.), 3-тю — із уведенням галію хлориду в дозі 20 мг/кг і фракціонованим ікс-опроміненням у дозі 1,0 Гр (12 шт.), 4-ту — яким вводили внутрівенно розчин галію хлориду в дозі 64 мг/кг (12 шт.), 5-ту — які отримали розчин цієї речовини в дозі 200 мг/кг (10 шт.), 6-ту — групу інтактного контролю (17 шт.).

Опромінювання проводили за допомогою рентгенапарата РУМ-17 при такому режимі: напруга — 180 кВ, сила струму — 12 мА, фільтр — 2,0 мм Cu, тубус F-50, потужність дози 26,9 мГр/хв, $E_{еф.}$ = 100 кеВ. Тварин попарно опромінювали фракційно: 1-ша фракція — 0,4 Гр через добу після введення галію хлориду, 2-га — 0,2 Гр через 2 доби, 3-тя — 0,2 Гр на 6-ту добу і 4-та фракція — 0,2 Гр на 20-ту добу після введення $GaCl_3$. Умови опромінювання моделювали радіаційний вплив на щурів, найчастіше використовуваний у клініці при введенні в організм радіонукліда ^{67}Ga.

Аналізували стан тварин після впливів: на 3-тю добу після введення галію хлориду з хвостової вени брали кров для досліджень, а на 7-му і 21-шу добу проводили декапітацію з дотриманням правил евтаназії (ефірний наркоз).

Зважаючи на дані літератури про тропність іонів галію до клітин печінки і кровотворних органів [4], вивчали показники формених елементів крові (лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів) — на автоматичному гемоаналізаторі Sysmex M-2000 (Японія); активності ферментів печінки (АлТ, АсТ); лужної фосфатази; загальний білірубін і загальний білок — за допомогою наборів реактивів ЗАТ «Диакон-ДС» (Росія) фотометрично на біохемічному аналізаторі RA-50 Bayer (ФРН).

У зразках отриманої крові щурів оцінювали мембранні властивості виділених еритроцитів. Досліджували вираженість здатності до індукованої агрегації під впливом Ga^{+++} за показниками, описаними у праці [6], а також кислотної стійкості мембран еритроцитів згідно з методикою [7]. В останньому разі визначали швидкість гемолізу еритроцитів (V в ОГ/с, де ОГ — оптична густина).

Одержані результати опрацьовували статистично за допомогою пакета програм Biostatistic v. 4.03 для Windows з використанням t-критерію Стьюдента для оцінки статистично значущих відмінностей у групах.

Результати та їх обговорення

Загальний стан тварин усіх груп, за винятком 5-ї, після впливів залишався нормальним. Щури були рухливі, не скуйовджені, активно поїдали корм. Смертності не було. Після введення галію хлориду в дозі 200 мг/кг усі тварини загинули протягом перших 30 хв. При розтині загиблих особин виявлено, що їх магістральні судини були заповнені зсілою кров'ю. Частки печінки збільшені, чорно-коричневого кольору. У легенях — осередки крововиливу. Інші органи були без змін.

Дослідження вмісту лейкоцитів у крові щурів після впливу на них хемічного ($GaCl_3$) і променевого (ікс-радіація) факторів свідчить про вагомі зміни кількісних показників на 3–21-шу добу порівняно з контролем.

Так, на 3-тю добу відзначається невелике зростання їх вмісту для 2-ї і 3-ї груп (опромінювання окремо і в комбінації), відсутність змін у 1-й групі (доза $GaCl_3$ — 20 мг/кг) і високе та вірогідне зростання до $209{,}8 \pm 10{,}8$ % від контролю ($7{,}170 \pm 0{,}575 \times 10^9$/л) в 4-й групі (доза $GaCl_3$ — 64 мг/кг). На 7-му добу у всіх групах знизилися показники: для 2-ї і 3-ї груп до значень, що невірогідно відрізняються від контролю, а для 1-ї і 4-ї груп (вплив $GaCl_3$ у різних концентраціях) — до рівня 55–65 % від контролю при $p < 0{,}05$. На 21-шу добу відбувся значущий поділ спрямованості змін. Так, у серіях, де був присутній радіаційний компонент (групи 2 і 3), концентрація лейкоцитів у крові істотно зменшилася — до $59{,}6 \pm 8{,}9$ і $70{,}5 \pm 12{,}0$ %, відповідно, а в групах, де використовували введення одного $GaCl_3$, вірогідно зросла (до $140{,}4 \pm 24{,}0$ і $140{,}0 \pm 19{,}5$ % від контролю відповідно) (рис. 1а).

У червоній крові піддослідних щурів при тільки опромінюванні рівень еритроцитів вірогідно падає на 15–25 % від контролю ($7{,}030 \pm 0{,}252 \times 10^{12}$/л) в усі терміни спостереження, що супроводжується подібним зменшенням вмісту гемоглобіну на 5–20 % від контролю ($128{,}0 \pm 4{,}0$ г/л). Вплив одного галію хлори-

ду в низькій дозі не позначається на вмісті еритроцитів крові. При вищій дозі відбуваються невеликі коливання вмісту червоних клітин, а при комбінації з опромінюванням вірогідні зміни відзначені тільки на 21-шу добу: падіння рівня червоних клітин до 81,7 ± 5,5 %.

Найпомітніші зміни після впливу на щурів відбулися в кількості тромбоцитів крові (показник PLT). На 3-тю добу в усіх групах тварин істотно зросла кількість цих кров'яних пластин — від 164,3 ± 6,3 у 2-й і 168,0 ± 8,8 % у 4-й до 180,8 ± 9,6 у 1-й та 210,0 ± 14,0 % у 3-й групі від контролю (485,2 ± 40,9 × 10^9/л) (див. рис. 1б).

На 7-му добу ця фаза зростання змінюється невірогідним зниженням для 1-ї і 2-ї груп (на 28,1 і 15,0 % відповідно) і вірогідним для 4-ї групи (58,3 ± 11,4 %). У 3-й групі вірогідно високі значення — 242,3 ± 3,4 % від контролю.

На 21-шу добу в усіх групах визначали тромбоцитоз з вірогідно підвищеним рівнем клітин — 141—161 % від контролю.

У щурів, підданих внутрівенному введенню розчинів галію хлориду, опромінюванню за прийнятою в роботі схемою фракціонування й комбінації опромінювання та введення $GaCl_3$, на 7-му і 21-шу добу аналізували активність ферментів печінки, рівень загального білка в сироватці крові і загального білірубіну.

Зазначені впливи призвели до помітних змін метаболічних показників, що проявилися в тому, що вміст загального білка у щурів із уведенням галію хлориду в дозі 20 мг/кг на 7-му добу не відрізнявся від контролю (74,8 ± 2,0 г/л) і незначуще знижувався на 21-шу добу. Подібний, але більш виражений і вірогідний характер відхилень вмісту білка від контролю мав місце у щурів з групи, де проводили лише опромінювання — 90,6 ± 2,9 і 84,1 ± 2,0 % від контролю на 7-му та 21-шу добу відповідно. Невірогідні зміни рівня загального сироваткового білка спостерігалися і при дозі галію хлориду 64 мг/кг. Лише при комбінованому впливі (галію хлорид + опромінювання) виявлено вірогідне зростання показника загального білка на 21-шу добу, що складало 108,8 ± 3,1 % від контролю при $p = 0,001$.

Значно помітніше змінювалася активність досліджуваних ферментів.

Так, показник ферменту печінки АлТ при всіх постановках мав підвищені значення, однак вірогідно це проявилося на 7-му добу в групі із самим опромінюванням (145,8 ± 11,2 %) і введенням галію хлориду в дозі 64 мг/кг (170,9 ± 13,6 %) від контролю (59,7 ± 6,1 МО/л) при $p < 0,05$. На 21-шу добу активність ферменту підвищувалася менше, але була вірогідно більшою в 1-й і 2-й групах (уведення $GaCl_3$ — 20 мг/кг і чисте опромінення) і складала 134,8 ± 6,0 і 131,3 ± 4,8 % від контролю відповідно (рис. 1в).

Менші коливання середніх арифметичних зазначених показників по групах тварин спостерігалися для показників активності ферменту АсТ. Невірогідне підвищення активності його на 3—17 % від контролю (299,3 ± 15,6 МО/л) відзначено в 2-й і 4-й групах на 7-му добу і вірогідне падіння до 89,8 ± 11,3 % — на 21-шу добу у групі щурів, яким вводили $GaCl_3$ у дозі 64 мг/кг.

Для активності ферменту лужної фосфатази характерне вірогідне падіння на 7-му і 21-шу добу в середньому на 40 % від контролю (443,2 ± 29,3 МО/л) у групі з комбінованим впливом і вірогідне зростання його активності на 21-шу добу при самому опромінюванні — 147,2 ± 10,5 % і введенні галію хлориду в дозі 64 мг/кг — 136,5 ± 8,7 % від контролю.

Для показників загального білірубіну характерне підвищення його рівня в крові на 7-му добу при високій дозі $GaCl_3$ до 124,4 ± 27,6 % від контролю (18,1 ± 3,2 мкмоль/л) та на 21-шу добу при самому лише опромінюванні й комбінації факторів — 155,2 ± 26,0 і 121,4 ± 16,4 % відповідно та помітне падіння в цей термін у групі з уведенням галію хлориду в дозі 64 мг/кг — до 70,2 ± 15,3 % від контролю.

З наведених даних видно, що характер зміни лейкоцитів у спостережуваних групах пов'язаний з дією хемічного і радіаційного факторів; при цьому зміни залежностей визначаються, в основному, лімфоцитами, головною клітинною складовою білої крові у щурів (70—80 %).

Так, дія хемічного агента галію хлориду у двох дозах виявляється подібним чином. При обох величинах дози має місце виражена лейкопенія на 7-му добу при невірогідному зростанні кількості лейкоцитів на 3-тю і 21-шу добу при

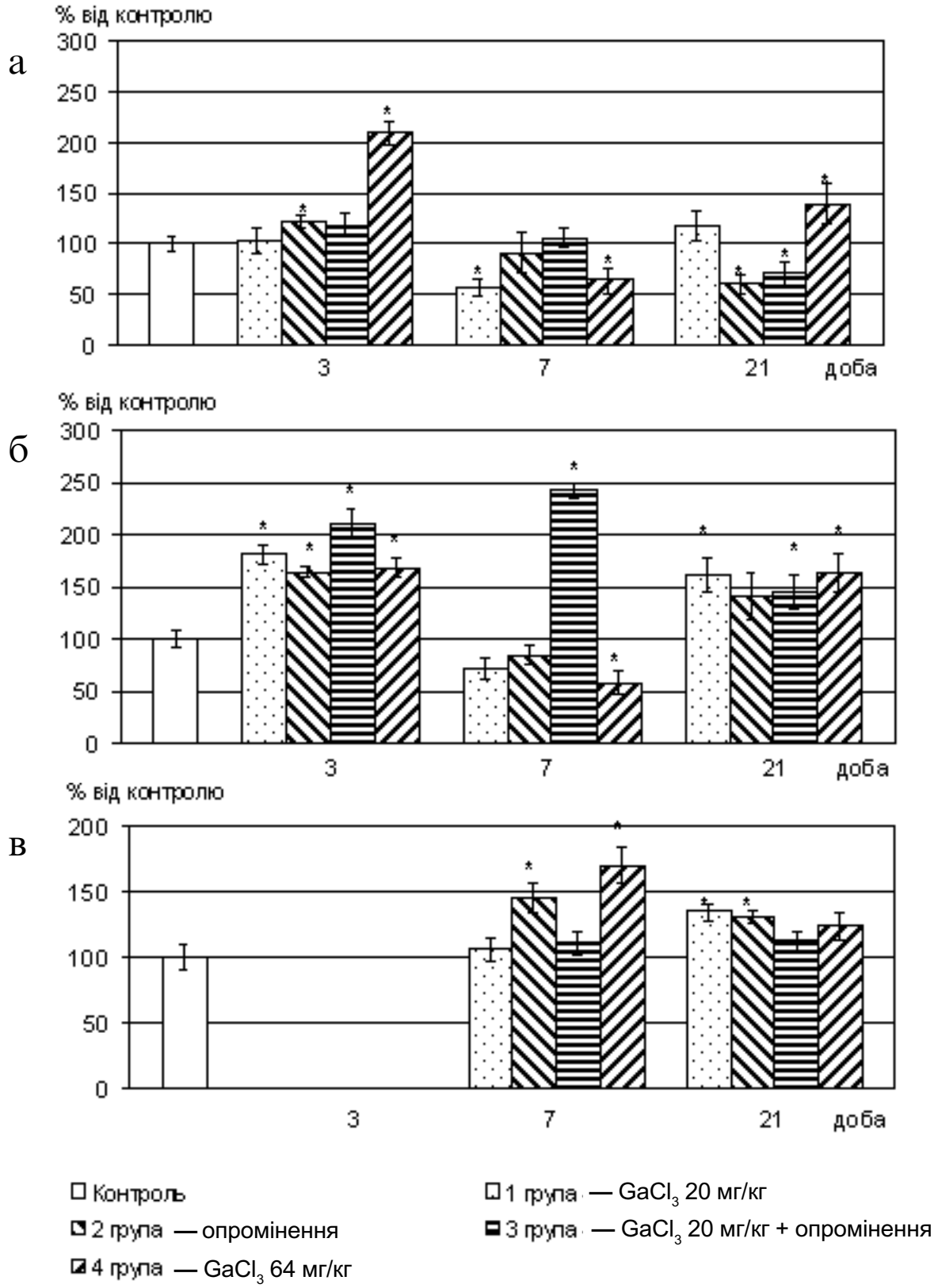

Рис. 1. Гематологічні та біохемічні показники крові щурів у дослідах з уведенням галію хлориду та опроміненням: а — вміст лейкоцитів; б — вміст тромбоцитів; в — активність ферменту АлТ (% від контролю)

Fig. 1. Hematological and biochemical idices of rat blood in experiments with gallium chloride injection and irradiation: a – leucocyte count; б – thrombocyte count; в – AlT activity (% of the controls)

нижчій дозі і помітному лейкоцитозі в ці терміни — при вищій. Для дії радіації характерне прогресивне зростання до 21-ї доби лейкопенії. Комбінація двох факторів має таку ж закономірність, як і дія самого опромінювання. Близька до цього картина змін після введення $GaCl_3$ відзначена у вмісті еритроцитів і тромбоцитів. Очевидно, йони галію, викликаючи певне підвищення вмісту клітинних елементів крові на 3-тю добу в наступному, до 7-ї доби, сприяють розвитку, ймовірно, токсичної депресії кровотворення, що до 21-ї доби вже не позначається на клітинному складі крові.

Сама радіація (група 2) викликає еритропенію в усі терміни спостереження і тромбопенію на 7-му при помірному тромбоцитозі на 3-тю і 21-шу добу. Комбінація введення галію хлориду та ікс-опромінення в цьому випадку дає в основному результуючий ефект без взаємного підсилення. Виняток становить вміст тромбоцитів на 3-тю і, особливо, на 7-му добу, коли спільний вплив сприяє помітному збільшенню даного показника. Останнє, ймовірно, пов'язано з посиленням захисної реакції мегакаріоцитарного паростка на токсичну дію галію хлориду.

Вплив досліджуваних факторів виявляється й у зміні біохемічних показників крові у щурів. Якщо загальний сироватковий білок істотно не змінюється, даючи лише невелике зниження до 3-ї доби при опромінюванні, комбінації і високій дозі, а до 21-ї доби мало відрізняється від контролю, то рівні окремих ферментів крові відхиляються від вихідних значень більш виражено. Так, зміни активності трансаміназ печінки, що спостерігаються в дослідах, можуть свідчити про порушення проникності мембран гепатоцитів через токсичну дію галію хлориду (плазматичний фермент АлТ) і навіть більш глибокі ушкодження клітин печінки з виходом у кров мітохондріального ферменту (АсТ), що спостерігається в ряді серій дослідів. Утім, не можна виключити й імовірне порушення їх метаболізму.

Помітно змінюється активність лужної фосфатази і вміст білірубіну, що відбивають різні аспекти метаболічних порушень. Узагалі, за даними клінічних досліджень, дія хемічного і радіаційного факторів має особливості, які тією чи іншою мірою впливають на сумарний ефект. При цьому чітко виявляється токсична дія на кістково-мозкове кровотворення і функціонування печінкових клітин, що підсилюється при зростанні дози галію хлориду.

Можна думати, що при введенні $GaCl_3$ найбільш критичною ланкою у системах організму, судячи зі зміни тромбоцитарних показників у щурів, є система зсідання крові.

У біофізичних дослідженнях аналізували вплив іонів галію на властивості мембран еритроцитів у дослідах in vitro та in vivo.

У модельних дослідах оцінювали здатність розчинів галію хлориду викликати індуковану агрегацію відмитих від плазми еритроцитів крові щурів і людини.

Дослідження встановили, що йони галію у концентрації понад 0,5 ммоль змінюють властивості мембран еритроцитів і сприяють їх злиттю з утворенням у пробі агрегатів різних розмірів.

На рис. 2 представлені типові агрегатограми еритроцитів крові щурів при індукції процесу галію хлоридом різної концентрації. Аналогічні криві отримані і для еритроцитів крові людини, з чого випливає, що швидкість агрегації і час завершеності, як і її ступінь, у межах концентрації $GaCl_3$ 0,09—0,9 ммоль, прямо залежать від вмісту іонів Ga^{+++}. Це дає підставу вважати

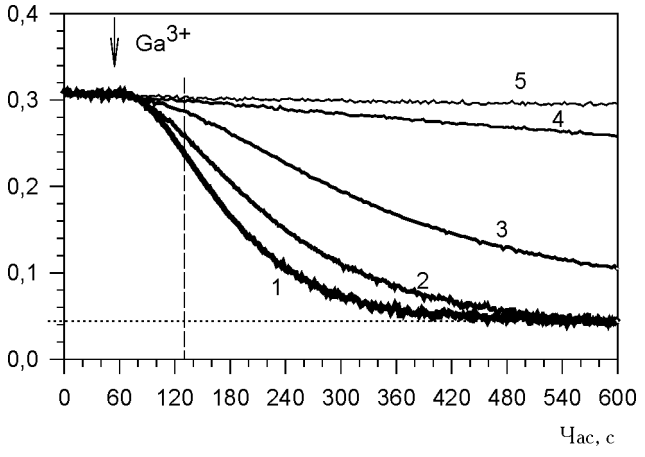

Рис. 2. Залежність показників ОГ суспензії еритроцитів від часу після додавання різної кількості галію хлориду. Концентрації галію хлориду: 1 — 0,9 ммоль, 2 — 0,45 ммоль, 3 — 0,18 ммоль, 4 — 0,13 ммоль, 5 — 0,09 ммоль. Стрілкою показаний момент додавання $GaCl_3$ до еритроцитів

Fig. 2. Dependence of OD of erythrocyte suspension on the time after addition of various amounts of gallium chloride. Concentration of gallium chloride: 1 – 0.9 mmol, 2 – 0.45 mmol, 3 – 0.18 mmol, 4 – 0.13 mmol, 5 – 0.09 mmol. The moment of $GaCl_3$ addition to the erythrocytes is indicated with the arrow

їх активними індукторами агрегації червоних кров'яних клітин у дослідах in vitro.

Вплив галію хлориду та ікс-опромінення на мембрани еритроцитів щурів у дослідах in vivo аналізували за ступенем індукованої агрегації відмитих кров'яних клітин у зразках крові, отриманих від тварин на 3, 7 і 21-шу добу після впливів. Оцінку змін робили за показником A_{600}, тобто кінцевим значенням оптичної густини в кюветі агрегометра, у якій протягом 600 с відбувався процес злипання еритроцитів під дією індуктора. Цей показник пов'язаний зі ступенем агрегації клітин і його зменшення свідчить про підвищену здатність мембран еритроцитів утворювати агрегати. У табл. 1 представлено результати даних дослідів.

Як доводить аналіз матеріалу, практично в усіх серіях, де вводили галію хлорид, показник A_{600} знижений в усі терміни порівняно з контролем, причому вірогідним це зниження стає на 3-тю добу для 1, 3, 4-ї груп, а на 7-му добу — для 1-ї групи. Додатковий ефект радіації на фоні введення галію хлориду мало впливає на ступінь агрегації еритроцитів, а сама по собі вона викликає вірогідне підвищення значень показника A_{600} на 21-шу добу.

На підставі цих експериментів можна зробити висновок, що введення галію хлориду в організм тварини впливає на зміну властивостей мембран еритроцитів у руслі крові і підсилює їх здатність до індукованої агрегації, особливо на ранніх термінах (3, 7-ма доба), незалежно від опромінювання. Відсутність ефекту на 21-шу добу, ймовірно, пояснюється метаболізацією і виведенням препарату.

На порушення властивостей мембран еритроцитів крові щурів після введення галію хлориду вказують також дані вимірювань кислотної стійкості клітин (табл. 1). З табл. 1 випливає, що введений тварині $GaCl_3$ і ікс-опромінення створюють протилежний ефект. При введенні одного препарату, головним чином, відбувається вірогідне збільшення швидкості гемолізу еритроцитів на 30—40 % (виняток становить 21-ша доба при дозі $GaCl_3$ 20 мг/кг). Водночас у всіх серіях досліду, із самим опромінюванням чи комбінацією двох факторів, вірогідно знижується швидкість кислотного гемолізу. Очевидно, це пов'язано з різними механізмами впливу агресивних факторів. Одноразова токсична дія введених іонів галію сприяє ослабленню кислотної стійкості мембран еритроцитів у руслі крові, що виявляється в збільшенні швидкості їх гемолізу. Фракційне ж опромінювання в низьких дозах може приводити переважно до підвищення вмісту в крові клітин з вищою стійкістю до гемолітичної дії. Дані визначення анізоцитозу еритроцитів у крові щурів свідчать про таку можливість.

Таким чином, клінічні і біофізичні дослідження крові тварин при введенні їм галію хлориду свідчать про виражений токсичний ефект іонів галію навіть при їх низькій дозі (20 мг/кг), що виявляється в характерній зміні показників білої крові і підвищенні вмісту в ній ферментів печінки. Введений галію хлорид, мало впливаючи на вміст еритроцитів у крові тварин, змінює сумарні властивості мембран червоних клітин, помітно знижуючи їх кислотну стійкість і сприяючи більш вираженій індукованій агрегації, а в дослідах in vitro викликає пряму агрегацію клітин.

Поряд із дією радіації $GaCl_3$ сприяє хвилеподібному розвитку тромбоцитозу на 3-тю і 21-шу добу з тромбопенією в більшості груп на 7-му добу.

Вплив самого опромінювання виявляється в типовій лейкопенії максимально до 21-ї доби, зростанні активності в крові внутріклітинних ферментів печінки, падінні вмісту еритроцитів, істотному зменшенні швидкості їх гемолізу і зниженні до 21-ї доби здатності до індукованої агрегації.

Комбінована дія двох факторів — хемічного і радіаційного дає різні ефекти для різних показників, але сильніше позначається вплив хемічного фактора — введених іонів галію.

Більш детальне з'ясування механізму дії іонів галію на здорових і опромінених тварин ще потребує додаткових досліджень, але вже на цьому етапі ясно, що застосування препаратів, які містять Ga, не минає для організму безслідно. Паралельно проведені гістологічні дослідження внутрішніх органів щурів у дослідах із уведенням $GaCl_3$ виявили значну кількість тяжів аглютованих еритроцитів у всіх досліджених органах (печінка, нирки, кишечник), що підтверджує критичність системи зсідання крові

Таблиця 1

Біофізичні показники властивостей мембран еритроцитів крові щурів у дослідах з ікс-опроміненням і введенням $GaCl_3$
Biophysical parameters of erythrocyte membrane properties of rat blood in experiments with x-rays exposure and $GaCl_3$ administration

Серія дослідів		Ступінь індукованої агрегації еритроцитів крові, A_{600} (умов. од.)			Швидкість кислотного гемолізу еритроцитів крові (V x 10^3 ОГ/с)		
		n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	Me	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	Me
Контроль		17	0,221 ± 0,007	0,224	17	4,050± 0,189	4,26
1-ша група — введення $GaCl_3$ 20мг/кг							
Доба:	3-тя	6	0,190± 0,008 *	0,190	6	5,450± 0,369 *	5,55
	7-ма	6	0,172 ± 0,005 *	0,175	6	5,340± 0,203 *	5,20
	21-ша	9	0,202 ± 0,008	0,209	9	2,000± 0,219 *	1,78
2-га група — фракційне опромінення в дозі 1 Гр							
Доба:	3-тя	18	0,215 ± 0,009	0,210	12	1,760± 0,147 *	1,52
	7-ма	6	0,202 ± 0,008	0,200	6	1,380± 0,082 *	1,38
	21-ша	6	0,327 ± 0,073	0,250	6	1,510± 0,089 *	1,51
3-тя група — введення $GaCl_3$ 20мг/кг і опромінення (1 Гр)							
Доба:	3-тя	12	0,192 ± 0,006 *	0,188	12	1,900± 0,163 *	1,71
	7-ма	5	0,234 ± 0,012	0,232	12	2,710± 0,160*	2,67
	21-ша	6	0,214 ± 0,009	0,215	6	2,710± 0,130*	2,73
4-та група — введення $GaCl_3$ 64 мг/кг							
Доба:	3-тя	12	0,183 ± 0,005 *	0,185	12	5,690± 0,173 *	5,68
	7-ма	5	0,198 ± 0,017	0,204	6	5,280± 0,192 *	5,07
	21-ша	6	0,206 ± 0,012	0,210	6	5,290± 0,149 *	5,29

* Вірогідно порівняно з контролем при $p < 0,05$.

для йонів галію та їх специфічну дію на еритроцити.

Ці дослідження будуть представлені окремим повідомленням.

Виявлені в організмі тварин зміни вказують на необхідність контролю за станом системи зсідання крові у пацієнтів при лікувальному застосуванні препаратів, що містять галій.

Висновки

1. Внутрівенне введення щурам розчинів $GaCl_3$ у дозах 20—200 мг/кг справляє токсичний ефект, який залежить від дози препарату чи термінів їх дії і виявляється у зміні гематологічних, біохемічних і біофізичних показників на 3—21-шу добу, а при високій дозі — у загибелі тварин від зсідання крові.

2. Додатковий фракційний вплив ікс-радіації в дозі 1 Гр на тварин, яким ввели 20 мг/кг галію хлориду, істотно не змінював виявлених закономірностей.

3. Критичною ланкою дії йонів галію є система зсідання крові і, зокрема, мембрани еритроцитів, що вимагає при використанні в лікувальних цілях галійвмісних препаратів контролю за цією системою.

Література

1. *Van der Werff J.Th. // Acta Radiolog. — 1954. — Vol. 41, №4. — P. 343–347.*
2. *Dudley H.C., Imirie G.W., Istock J.T. // Radiol. — 1950. — Vol.55, №4. — P. 571–578.*
3. *Викман Я.Э., Нагулин Ю.А. // Мед. радиол. — 1987. — Т.32, №3. — С. 27–30.*
4. *Hosono M., Machida K., Inoue J. et al. // Ann. Nucl. Med. — 2003. — Vol.17, №1. — P. 69–72.*
5. *Bernstein L. R. // Farmacol. Rev. — 1998. — Vol.50, №4. — P. 665–682.*
6. *Руденко С.В. // Биол. мембр. — 2006. — Т.23, №1. — С. 60–68.*
7. *Практикум по биохимии / Под ред. С.Е. Северина, Г.А. Соловьева. — М.: Изд-во Мос. ун-та, 1989. — 510 с.*

Надходження до редакції 13. 04. 2006.

Прийнято 21. 06. 2006.

Адреса для листування:
Мамотюк Євген Михайлович,
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,
вул. Пушкінська, 82,Харків, 61024, Україна