

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616.001.17:615:579.873.13:599.323.4:539.1.047:57.084.1

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО СРЕДСТВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАДИАЦИОННО-ТЕРМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ

© 2024 г. Т. Р. Гайнутдинов^{1, 2, 3*}, К. Н. Вагин^{1, 2}, Р. Н. Низамов¹

¹Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

*E-mail: gr_timur@mail.ru

Поступила в редакцию 26.01.2023 г.

После доработки 17.08.2023 г.

Принята к публикации 29.05.2024 г.

Представлены результаты оценки лечебной эффективности композиции на основе противолучевой сыворотки и продуктов метаболизма бифидобактерий на подвергнутых экспериментальному комбинированному радиационно-термическому воздействию лабораторных животных. В качестве биологической модели в работе были использованы 124 беспородных белых крыс обоего пола живой массой 180–220 г. Моделирование радиационного поражения организма осуществляли путем однократного внешнего облучения животных на гамма-установке “Пума” с источником излучения ¹³⁷Cs мощностью экспозиционной дозы 8.5×10^{-2} А/кг в поглощенной дозе 7.5 Гр. Термическую травму наносили путем аппликации на выстриженный участок верхней трети бедра нагретой до 200°C латунной пластины площадью 4,9 см² с экспозицией удерживания 8 с, индуцируя ожог степени IIIБ. Эффективность лечебного препарата оценивали по критериям: изменение титра комплимента, концентрация радиотоксина и термотоксина, изменение методологических показателей периферической крови, степень ожоговых повреждений, выживаемость и срок продолжительности жизни павших животных. Результаты испытаний оценки лечебной эффективности испытуемой композиции показали, что однократное подкожное введение лечебного средства в дозе 20 мг/кг с последующим нанесением противоожоговой мази на основе пчелиного подмора и зверобойного масла с интервалом 24, 48 и 168 ч ускоряло образование ожогового струпа в 1.75 раза ($p < 0.01$), полное отторжение ожогового струпа — в 1.15 раза ($p < 0.05$), полное заживление ожоговой раны ускоряло в 1.18 раза по сравнению с контрольными группами, тем самым увеличивало выживаемость до 87.5% ($p < 0.05$) подвергнутых двухфакторному воздействию пораженных факторов животных с одновременным увеличением средней продолжительности жизни до 28.0 сут против 6.5 сут в контроле (облучение + ожог).

Ключевые слова: облучение, термический ожог, противолучевая сыворотка, продукты метаболизма бифидобактерий, противоожоговая мазь, лечение радиационно-термического поражения

DOI: 10.31857/S0869803124040042, EDN: LOGZZJ

Известно, что применение ядерного оружия сопровождается развитием не только радиационного, а также комбинации радиационного и термического факторов [1].

При комбинированных поражениях организма наблюдается синергический эффект воздействия

факторов [2–4]. Укорачивается время скрытого периода и значительно удлиняется период проявления лучевой болезни. Ярче проявляются геморрагический и токсический синдромы. Ожоговая травма на фоне облучения отягощает и ухудшает течение ожогового процесса, ключевую роль

в патогенезе которого играют радио- и термотоксины, ведущие к развитию септикотоксемии с летальным исходом [5, 6]. Ожоговая травма, полученная на фоне γ -облучения, сопровождается дисфункцией иммунитета, выражающейся развитием аутоинтоксикации (самоотравление ядовитыми веществами собственного организма) продуктами обмена веществ и тканевого распада [7]. В результате взаимодействия аутоантигенов с нормально существующими противотканевыми антителами образуются токсические иммунные комплексы, активирующие систему комплемента. Активация комплемента сопровождается фрагментацией компонентов системы комплемента, фрагменты которой приобретают свойства анафилотоксинов (радиотоксинов, термотоксинов) [8]. Именно эти продукты обуславливают развитие в организме характерных симптомов для первичных реакций комбинированного радиационного и термического поражения [9].

Следовательно, воздействие на систему иммунитета иммунотропными препаратами (кровь, плазма, сыворотка, иммуноглобулины, кровезаменители), а также повышение антибактериальной активности ранозаживляющего эффекта могут служить основанием для оценки эффективности указанных препаратов при комбинированной радиационно-термической патологии.

Исходя из вышеизложенного, проводили настоящие исследования, целью которых явилась оценка эффективности композиционного средства при лечении термических ожогов на фоне радиационного поражения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Получение противорадиационной сыворотки

Для получения противолучевой сыворотки использовали шесть лошадей, которых подвергали двукратному облучению на гамма-установке “Пума” с мощностью экспозиционной дозы 8.5×10^{-2} А/кг, источник излучения ^{137}Cs . Облучение доноров осуществляли в две стадии. Сначала в сублетальной (0.5 Гр), а затем (через 30 дней) — в летальной дозе (4.5 Гр) с последующим забором крови из яремной вены и отделением сыворотки. Полученную сыворотку сливали в чистую сухую посуду, доводили ее содержание стерильным физиологическим раствором до 5%-ной концентрации, затем подвергали стерилизующей фильтрации, разливали во флаконы и хранили в холодильнике при температуре 4–6°C и использовали его в качестве компонента для получения композиционного средства.

*Получение продуктов метаболизма *B. Bifidum**

Во время роста на жидких питательных средах пробиотический микроб синтезирует и экспрессирует в культуральную жидкость биологически активные вещества, обладающие корректирующими, антиоксидантными и радиопротекторными свойствами [10, 11]. Для получения продуктов метаболизма *B. bifidum* использовали коммерческий штамм *B. bifidum* 1, полученный из коллекции музея штаммов Всероссийского государственного научно-исследовательского контрольного института (Москва). С целью получения продуктов метаболизма тест-микроб культивировали 72 ч при температуре 37°C на среде Блаурокка в анаэробных условиях. Клеточную биомассу осаждали центрифугированием при 5000 об/мин в течение 30 мин. Центрифугат удаляли, а супернатант декантировали и определяли в нем концентрацию биологически активных веществ (БАВ) путем измерения оптической плотности на спектрофотометре СФ-4Б. Концентрацию БАВ рассчитывали как разницу оптической плотности (ОП) по формуле:

$$K = \text{ОП}_c - \text{ОП}_k,$$

где ОП_c — оптическая плотность супернатанта; ОП_k — оптическая плотность культуральной среды Блаурокка.

Установлено, что концентрация БАВ в супернатанте *B. bifidum* составляет 10–15 мг/см³.

Полученные супернатанты подвергали стерилизующей фильтрации, разливали в ампулы по 10 см³, подвергали радиационной стерилизации, лиофилизации на установке “Лозанна” (Швейцария), хранили в холодильнике при температуре $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$ и использовали их в качестве компонента для создания сывороточно-бифидогенной композиции.

Получение высокодисперсной фракции бентонита

Бентонит подвергали специальной обработке соляной кислотой (НСІ) с целью расщепления карбонатов. Обработку проводили в течение 40 мин 1н НСІ, затем супернатант удаляли, заливали 0.1н раствором НСІ, периодически перемешивая в течение 35 мин. Супернатант декантировали, осадок отмывали дистиллированной водой от обезврежившихся кварца и растворимых солей. Последующую обработку бентонита и его фракционирование проводили согласно способу, изложенному в Авторском свидетельстве СССР № 952260 [12].

Когда происходило расслоение суспензии на три фракции, верхнюю (третью) фракцию осторожно, не диспергируя, отмучивали в чистые стаканы, определяли размеры частиц фракции методом микропипирования. Установлено, что размеры частиц бентонита исследуемой фракции составляли 60–90 мкм.

Полученную по описанной выше технологии высокодисперсную фракцию бентонита (ВДФБ) использовали в качестве антительного бентонитового диагностикума (АТБД), который, в свою очередь, использовали для постановки реакции бентонитовой флокуляции (РБФ) при индикации радиотоксинов в организме облученных животных.

Постановка реакции бентонитовой флокуляции для индикации радиотоксинов

Для индикации радиотоксинов у животных в динамике брали пробы крови, получали сыворотки, которые исследовали как содержащий антигенный материал в РБФ.

Постановку реакции бентонитовой флокуляции (РБФ), учет реакции и оценку ее результатов проводили в соответствии с Авторским свидетельством СССР № 952260 [12].

Реакцию сопровождали соответствующим отрицательным контролем — нормальной сывороткой, полученной от интактных животных.

Учет результатов реакции проводили согласно общепринятой в иммунологии методике.

Реакция связывания комплемента (РСК)

РСК применяли для определения уровня комплемента у облученных и обожженных белых крыс на фоне применения терапевтических средств. Серологическую реакцию ставили общепринятым методом, которая протекала в два этапа и состояла из антигена, антитела, комплемента, эритроцитов барана, гемолитической сыворотки (сыворотка кролика после иммунизации 50%-ной взвесью эритроцитов барана). В качестве комплемента использовали свежую сыворотку морской свинки; антигена — сыворотку от облученных в дозе 7,5 Гр и обожженных степени IIIB белых крыс; антитела — кровь исследуемого животного. Положительная реакция характеризовалась отсутствием гемолиза, осадком эритроцитов на дне пробирки в виде “пуговки”, отрицательная — гемолизом.

Получение противоожоговой мази

Для получения противоожоговой мази (ПРОМ) в качестве биологически активных веществ ис-

пользовали воск, прополис, пчелиный подмор, а мазовой основы — вазелин и ланолин.

Условия получения мази и технологическую последовательность этапов осуществляли в соответствии с Патентом RU № 2523551 [13]. Для приготовления мази, в асептических условиях при нагревании до 50–55°C и постоянном перемешивании, смешивали 25 мас. % вазелина и 25 мас. % ланолина; в эту смесь вносили 12–14 мас. % зверобойного масла и после полной гомогенизации поочередно вносили воск 7–9 мас. %, прополис 10–12 мас. %, а затем — 21–23 мас. % пчелиного подмора. Смесь перемешивали с одновременной гомогенизацией. Степень гомогенизации оценивали визуально и микроскопически. Мазь должна быть визуально гомогенна со средней степенью дисперсности 60–90 мкм. Фасовку мази проводили на фасовочном автомате в пластиковые тубы по 50–100 г.

Моделирование радиационного и термического поражения

Для оценки радиотерапевтического и ранозаживляющего эффекта разработанной противо-радиационной и противоожоговой композиции, проводили моделирование экспериментальной острой лучевой болезни и термической травмы, вызывая ожог степени IIIB. Эксперименты выполняли на беспородных 124 белых крысах обоего пола живой массой 180–220 г.

Моделирование радиационного поражения проводили на γ -установке “Пума” с радиоактивным источником ^{137}Cs мощностью экспозиционной дозы $8,5 \times 10^{-2}$ А/кг в поглощенной дозе 7,5 Гр. Термическую нешокогенную травму наносили путем аппликации на выстриженный участок верхней трети бедра нагретой до 200°C латунной пластины площадью 4,9 см² с экспозицией удерживания 8 сек. Полученный подобным образом ожог соответствовал IIIB степени.

Животные, подвергнутые двухфакторному воздействию, были разделены на четыре группы по 10 животных в каждой. Животным 1-й группы однократно подкожно вводили противолучевую сыворотку в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий (ПРЛС+ПМББ (0.5:0.5)) 20 мг/кг (4 мг на особь в объеме 1,0 см³), 2-й группы — подкожно в дозе $1,43 \times 10^6$ микробных клеток (м.к.)/кг вводили бифидобактерин, животным 3-й группы лечебные препараты не вводили — они служили контролем комбинированного поражения, белых крыс 4-й группы не подвергали облучению, ожогу,

лечению — они служили биологическим контролем. Через 3, 7, 14 дней после радиационно-термического воздействия у животных брали кровь для определения гематологических и биохимических показателей, а также определяли содержание радиотоксинов в сыворотке крови с помощью тест-системы РБФ.

Оценку эффективности испытуемой композиции и противоожоговой мази проводили на беспородных белых крысах, из числа которых по принципу аналогов сформировали опытные и контрольные группы по восемь животных в каждой. Животным, подвергнутым комбинированному радиационно-термическому воздействию (КРТП), вводили однократно 20 мг/кг противолучевую сыворотку в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий (1:1) с последующим трехкратным нанесением противоожоговой мази (ПОМ) на пораженный участок с интервалом: 24, 48 и 168 ч (1-я группа); аналогичную схему лечения использовали с той разницей, что ПОМ наносили двукратно через 24 и 48 ч (2-я группа); в следующем варианте применяли аналогичную схему лечения, но с разницей, что ПОМ наносили однократно через 24 ч (3-я группа); облученным и обожженным животным по вышеуказанной схеме трехкратно подкожно вводили в дозе $1,43 \times 10^6$ м.к./кг радиобифидобактерин, обладающий противорадиационной эффективностью (Патент RU № 2549451 С2 [14]), с последующим трехкратным нанесением ПОМ через 24, 48 и 168 ч (4-я группа). Облученным и обожженным животным по вышеуказанной схеме препараты не вводили — они являлись контролем двухфакторного поражения (5-я группа). Необлученные и необожженные животные 6-й группы служили биологическим контролем.

За животными опытных и контрольных групп вели ежедневное клиническое наблюдение, регистрируя павших и выживших животных. Влияние испытуемых лечебных средств оценивали по критерию выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ), морфологическому и биохимическому составу крови общепринятыми в радиационной гематологии методиками, учитывали сроки образования, отторжения ожогового струпа и полного заживления ожоговых ран.

Соблюдение этических стандартов

Все процедуры с модельными животными были проведены в соответствии с Правилами лабораторной практики и директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/

ЕС (2010 г.) о защите животных, используемых для научных целей.

Полученный в ходе экспериментов цифровой материал гематологических и иммунологических исследований подвергали статистической обработке с использованием общепринятых методов, степень достоверности различий между сравнительными показателями определяли по критерию Стьюдента, а выживаемость животных по точному критерию Фишера с поправками уровня значимости (p) по Бонферрони. Цифровые данные, полученные в эксперименте, обработаны биометрически на персональном компьютере с использованием прикладной программы GraphPadPrismv 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получение композиционного противорадиационно-противоожогового средства

В качестве технологического сырья для изготовления противорадиационно-термического средства использовали противолучевую лечебную сыворотку (ПРЛС) и культуральную жидкость, содержащую продукты метаболизма *B. Bifidum* (ПМББ), которые смешивали в соотношениях от 0.9:0.1 до 0.1:0.9.

Критерием оптимальности соотношений служили титры комплемента в реакции связывания комплемента (РСК) через 24 ч после введения их облученным и обожженным животным (табл. 1).

Из данных табл. 1 видно, что все испытанные соотношения компонентов обладают декомплементирующим действием и снижают уровень комплемента в сыворотке крови от 1.02 до 1.29 раза в зависимости от соотношения компонентов. Установлено, что оптимальным соотношением компонентов является 0.5:0.5, которое обеспечивает снижение уровня комплемента в 1.24 раза ($p < 0.05$). Влияние изучаемой композиции на содержание комплемента в сыворотке крови у животных, подвергнутых двухфакторному радиационно-термическому поражению, представлено в табл. 2.

Подкожное введение противолучевой сыворотки в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий (0.5:0.5) летально облученным и обожженным животным оказывало декомплементирующее действие, достоверно снижая содержание комплемента в сыворотке крови пораженных двумя стресс-факторами животных ($p < 0.01$).

Параллельное применение радиобифидобактерина (РББ) также оказывало декомплементирующее действие ($p < 0.05$), однако оно было

Таблица 1. Уровень комплемента у облученных и обожженных белых крыс в зависимости от соотношения компонентов ПРЛС:ПМББ

Table 1. Complement level in irradiated and burned white rats depending on the ratio of PRLS:PMBB components

Варианты соотношений (ПРЛС:КЖ <i>B. bifidum</i>)	Число животных (особь)	Титры комплемента в РСК	
		через 24 ч	через 48 ч
Контроль	3	45.6 ± 2.59	46.1 ± 2.75
0.9:0.1	3	44.7 ± 4.51	45.1 ± 3.21
0.8:0.2	5	43.5 ± 3.75	44.3 ± 2.89
0.7:0.3	3	43.1 ± 3.31	43.9 ± 3.55
0.6:0.4	3	42.7 ± 2.15	43.5 ± 3.79
0.5:0.5	5	35.3 ± 1.69*	36.1 ± 2.31*
0.4:0.6	3	39.3 ± 2.31	40.5 ± 2.97
0.3:0.7	3	42.5 ± 3.37	43.1 ± 3.07
0.2:0.8	5	43.7 ± 2.98	44.5 ± 2.59
0.1:0.9	3	44.8 ± 3.21	45.3 ± 3.37

Примечание. ПРЛС — противолучевая лечебная сыворотка; КЖ — культуральная жидкость; РСК — реакция связывания комплемента.
* $p < 0.05$.

Таблица 2. Влияние противолучевой сыворотки в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий на содержания комплемента в сыворотке крови летально облученных и обожженных белых крыс в динамике, $n = 10$

Table 2. Effect of anti-radiation serum in combination with metabolic products of bifidobacteria on complement content in serum of lethally irradiated and burned white rats in dynamics, $n = 10$

Вариант опыта	Титры комплемента в РСК ($\log_2$), через		
	3 сут	7 сут	14 сут
Облучение 7,5 Гр + ожог IIIБ + однократное п/к введения ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5)	4.25 ± 0.7**	4.17 ± 0.3**	3.9 ± 0.5**
Облучение 7,5 Гр + ожог IIIБ + однократное п/к введения РББ	8.3 ± 0.7*	7.8 ± 0.9*	7.3 ± 0.5*
Контроль 1 — облучения и ожога (облучение 7,5 Гр + ожог IIIБ)	17.2 ± 1.9***	16.9 ± 1.3***	15.1 ± 1.5***
Контроль 2 — биологический контроль (интактные животные)	3.1 ± 0.3	2.9 ± 0.1	3.0 ± 0.05

Примечание. п/к — подкожное введение; ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5) — противолучевая сыворотка в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий; РББ — радиобифидобактерин.
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ по отношению к контролю 1; *** $p < 0.001$ по отношению к контролю 2.

значительно слабее по сравнению с испытуемой композиции (ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5)) уступая ей в 2.1 — 2.3 раза.

Следовательно, смесь, содержащая 50% противолучевой сыворотки и 50%-ной культуральной жидкости бифидобактерий при содержании сухого вещества 17.5—22 мг/см³, обладает высокой степенью декомплементирующей активностью при

радиационно-термическом поражении, которая является одним из механизмов защиты организма при двухфакторной комбинированной патологии.

Влияние композиционного противорадиационно-противоожогового средства на содержание радиотоксинов в сыворотке крови

Влияние композиционного средства (ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5)) на содержание радиотоксинов

в сыворотке крови у облученных (7.5 Гр) и обожженных (ожог степени IIIБ) белых крыс представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что радиационно-термическая травма сопровождается токсемией со значительным накоплением токсических продуктов радиолитиза, когда содержание их в сыворотке крови возрастает от $(3.55 \pm 0.38) \log_2$ до $(5.29 \pm 0.45) \log_2$. Однократное подкожное введение предлагаемой композиции ингибировало синтез радиотоксинов: на 3-и сутки содержание их было в 1.56 раза, на 7-е сутки — в 1.82 и на 17-е сутки — в 2.04 раза меньше, чем в контрольной (облучение + ожог) группе.

Использование известного средства (радиобифидумбактерин) оказывало также антирадиотоксическое действие, но оно уступало предлагаемой композиции в 1.36 раза (на 3-е сутки опыта), 1.44 (на 7-е сутки) и в 1.63 раза (14-е сутки). Это свидетельствует о слабой антирадиотоксической эффективности. Результаты гематологических и биохимических исследований представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что применение средства оказывало более выраженное корригирующее действие на гематологические показатели крови, предупреждая гемоглобинемию, эритропению, лейкопению, лимфопению, моноцитопению и тромбопению, вызванные радиационно-термическим поражением. При этом установлено, что предлагаемое средство оказывало более выраженное гемопротекторное действие, значительно пре-

восходя изучаемые показатели известного (в 1.57; 1.65; 1.90 и 1.45 раза на 14-е сутки опыта).

Результат проведенных исследований показал, что разработанная нами композиция на основе противолучевой сыворотки и продуктов метаболизма бифидобактерий оказывает радио- и термопротекторное действие на пораженный двумя патологическими факторами организм путем нейтрализации радио- и термотоксинов, а также снижения синтеза комплемента, предупреждая гемоглобинемию, эритропению, лейкопению, лимфопению, моноцитопению и тромбопению в периферической крови экспериментальных животных.

Оценка эффективности лечения термических ожогов на фоне радиационного поражения

Проведенными экспериментами показано, что сроки заживления ожоговой травмы животных опытных и контрольных групп различны (табл. 5).

Из данных табл. 4 видно, что на 3-и сутки после лучевого и термического воздействия образование струпа отмечалось у трех животных 1-й группы, у двух животных 3-й группы и не наблюдалось среди крыс 2-й, 4-й и 5-й групп. На данный срок исследований зафиксирована гибель четырех животных из числа подвергнутых термическому воздействию на фоне гамма-облучения.

У четырех животных 1-й группы на 6-е сутки после комбинированного радиационно-термического воздействия наблюдали полное образование

Таблица 3. Изменение концентрации радиотоксинов в сыворотке крови облученных и обожженных белых крыс в РБФ тест-системе, $n = 10$

Table 3. Changes in the concentration of radiotoxins in the blood serum of irradiated and burned white rats in the RBF test system, $n = 10$

Вариант опыта	Концентрация радиотоксинов ($\log_2$) через		
	3 сут	7 сут	14 сут
Облучение 7.5 Гр + ожог IIIБ + однократное п/к введения ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5)	2.26 ± 0.33	$2.89 \pm 0.61^{**}$	$2.43 \pm 0.47^{***}$
Облучение 7.5 Гр + ожог IIIБ + однократное п/к введения РББ	3.03 ± 0.39	3.11 ± 0.29	3.29 ± 0.36
Контроль 1 — облучения и ожога (облучение 7.5 Гр + ожог IIIБ)	3.55 ± 0.38	5.29 ± 0.45	4.78 ± 0.53
Контроль 2 — биологический контроль (интактные животные)	0.5 ± 0.01	0.9 ± 0.01	0.7 ± 0.05

Примечание. п/к — подкожное введение; ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5) — противолучевая сыворотка в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий; РББ — радиобифидобактерин.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ по отношению к контролю 1; статистически значимое различие ($p < 0.001$) у первых трех групп по отношению к контролю 2.

Таблица 4. Влияние противолучевой сыворотки в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий (1:1) на показатели крови подвергнутых двухфакторному радиационно-термическому воздействию белых крыс, $n = 10$ **Table 4.** The effect of radiation-protective serum in combination with bifidobacteria metabolic products (1:1) on parameters of blood of white rats exposed to two-factor radiation-thermal effects, $n = 10$

Группа животных	Срок исследования, сут	Показатели						
		гемоглобин, г/л	эритроциты, $10^{12}/л$	лейкоциты, $10^9/л$	лимфоциты, %	моноциты, %	тромбоциты, $10^9/л$	общий белок, г/л
γ-облучение + ожог + лечение ПРЛС : ПМББ (0.5:0.5)	3	$108.9 \pm 3.1^{**}$	$7.3 \pm 0.3^*$	$6,33 \pm 0,73^*$	54.9 ± 1.1	$0.85 \pm 0.03^{***}$	$289.5 \pm 23.5^{**}$	$71.3 \pm 0.9^{**}$
	7	$107.5 \pm 2.5^{**}$	$7.8 \pm 0.1^*$	$7,21 \pm 0,55^{**}$	$55.5 \pm 0.75^{**}$	$0.87 \pm 0.05^{***}$	$299.1 \pm 17.9^{**}$	$71.3 \pm 2.5^{**}$
	14	$109.1 \pm 2.3^{**}$	$8.2 \pm 0.5^{**}$	$7,97 \pm 0,61^{***}$	$57.3 \pm 1.17^{***}$	$0.89 \pm 0.07^{***}$	$313.5 \pm 20.3^{**}$	$72.1 \pm 1.6^{**}$
γ-облучение + ожог + лечение РББ	3	90.3 ± 5.7	6.8 ± 0.3	$6,25 \pm 0,31^*$	$53.7 \pm 0.79^*$	$0.75 \pm 0.01^{***}$	$243.3 \pm 29.5^{**}$	$63.8 \pm 1.1^*$
	7	91.1 ± 1.9	6.7 ± 0.3	$6,39 \pm 0,27^{**}$	$53.9 \pm 0.5^*$	$0.77 \pm 0.03^{***}$	$249.5 \pm 17.9^{**}$	$64.1 \pm 2.3^*$
	14	92.7 ± 2.7	7.1 ± 0.1	$6,97 \pm 0,25^{***}$	$54.1 \pm 0.41^{**}$	$0.78 \pm 0.01^{***}$	$255.1 \pm 23.1^{**}$	$63.8 \pm 1.5^{**}$
Контроль 1 γ-облучение + ожог III степени	3	$77.5 \pm 2.7^{***}$	6.3 ± 1.5	$4.15 \pm 0.33^{***}$	$51.8 \pm 0.1^{***}$	$0.49 \pm 0.03^{***}$	$183.5 \pm 27.9^{***}$	68.1 ± 3.3
	7	$74.5 \pm 3.1^{***}$	$5.8 \pm 0.7^{***}$	$4.08 \pm 0.46^{***}$	$51.2 \pm 0.67^{***}$	$0.43 \pm 0.01^{***}$	$178.3 \pm 21.3^{***}$	$58.7 \pm 2.1^{**}$
	14	$70.1 \pm 2.9^{***}$	$4.9 \pm 0.7^{***}$	$4.67 \pm 0.22^{***}$	$51.3 \pm 0.5^{***}$	$0.44 \pm 0.0^{***}$	$163.5 \pm 21.9^{***}$	$49.1 \pm 2.1^{***}$
Контроль 2 биологический контроль (интактные животные)	3	155.4 ± 4.56	9.3 ± 0.20	9.74 ± 0.22	57.9 ± 1.31	1.1 ± 0.05	467.3 ± 33.8	70.53 ± 1.57
	7	154.2 ± 2.45	9.73 ± 0.15	10.1 ± 0.11	57.5 ± 0.91	1.1 ± 0.03	458.4 ± 28.7	69.74 ± 1.95
	14	149.1 ± 2.25	9.48 ± 0.24	9.86 ± 0.12	57.5 ± 0.55	1.1 ± 0.01	483.5 ± 13.4	70.4 ± 1.44

Примечание. ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5) — противолучевая сыворотка в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий; РББ — радиобифидобактерин.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ статистически значимое различие групп 1, 2 по отношению к контролю 1 (3-я группа); статистически значимое различие 3-й группы по отношению к контролю 2.

ожогового струпа и у трех животных 2-й, 3-й, 4-й групп соответственно. Спустя 7 сут от начала опытов отмечен падеж одной крысы из 3-й, и двух животных — из 4-й и 5-й групп.

На 8-е сутки эксперимента процесс образования ожогового струпа завершился у белых крыс 1–4-й групп и у трех — 5-й группы. При этом отмечали, что характер термических повреждений у облученных и обожженных животных был различен (поведение животных, двигательная активность, потребление воды и корма, состояние видимых слизистых оболочек у животных опытной группы находились в пределах нормы). У крыс контрольных групп наблюдали угнетение, взъерошенность шерстного покрова, понижение двигательной

активности, снижение потребления корма, снижение массы тела, сопровождающееся гибелью одного животного из 4-й и 5-й (контрольной) и двух крыс — из 2-й и 3-й групп.

Учитывая, что одним из критериев оценки эффективности терапевтических средств при ожоговой травме является установление сроков отторжения струпов с ожоговых поверхностей, нами были проведены исследования по данному вопросу. Установлено, что отторжение струпов у двух животных 1-й и 4-й групп наблюдали на 17-е сутки, у одного из 2-й и 3-й групп при полном сохранении его у белой крысы 5-й группы. На 18-е сутки отмечен падеж белой крысы из 4-й и 5-й групп.

Таблица 5. Влияние противолучевой сыворотки в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий (1:1) на степень ожоговых повреждений и выживаемость пораженных КРТП белых крыс, $n = 8$

Table 5. The effect of radiation-protective serum in combination with bifidobacteria metabolic products (1:1) on burn injuries and survival of white rats affected by CRTP, $n = 8$

Вариант воздействия на белых крыс	Показатели ($M \pm m$)			СПЖ, сут	Выживаемость, %
	полное образование ожогового струпа, сут	полное отторжение ожогового струпа, сут	полное заживление раны, сут		
I — Облучение + ожог ШБ + однократное п/к введение ПРЛС+ПМББ (0.5:0.5) и трехкратное нанесение ПОМ через 24, 48 и 168 ч после комбинированного радиационно-термического поражения (КРТП)	5.13 ± 0.71 ($n = 8$)	21.86 ± 1.86 ($n = 7$)	38.43 ± 1.05 ($n = 7$)	28.0	87.5*
II — Облучение + ожог ШБ + однократное п/к введение смеси ПРЛС+ПМББ (0.5:0.5) и двукратно нанесение ПОМ через 24, 48 ч после КРТП	7.00 ± 0.49 ($n = 6$)	22.67 ± 1.97 ($n = 6$)	39.50 ± 1.12 ($n = 6$)	8.0	75.0*
III — Облучение + ожог ШБ + однократное п/к введение смеси ПРЛС+ПМББ (0.5:0.5) и однократное нанесение ПОМ через 24 ч после КРТП	5.17 ± 0.77 ($n = 6$)	21.60 ± 1.99 ($n = 5$)	39.40 ± 1.15 ($n = 5$)	7.6	62.5
IV — Облучение + ожог ШБ + однократное п/к введение РББ + трехкратное нанесение ПОМ через 24, 48 и 168 ч после КРТП	6.80 ± 0.55 ($n = 5$)	19.00 ± 1.33 ($n = 4$)	45.50 ± 5.47 ($n = 4$)	10.0	50.0
V — Облучение + ожог ШБ (контроль 1)	9.00 ± 1.41 ($n = 2$)	— ($n = 0$)	— ($n = 0$)	6.5	0
VI — биологический контроль 2	—	—	—	—	100

Примечание. ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5) — противолучевая сыворотка в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий; РББ — радиобифидобактерин; СПЖ — средняя продолжительность жизни; ПОМ — противоожоговая мазь; п/к — подкожное введение.

Статистически значимое различие по отношению к группе контроля облучения и ожога при $* p < 0.05$ по точному критерию Фишера.

Отторжение ожогового струпа у трех животных 1-й, 2-й и 3-й групп в каждой, двух в 4-й контрольной группе отмечено на 21-е сутки эксперимента. У белых крыс опытной и контрольных групп отторжение ожогового струпа зафиксировано спустя 28 сут после γ -облучения и термического воздействия. Признаки нагноения ран наблюдали у двух животных 4-й группы и гибель одного животного из 1-й группы. У одного животного из 1-й (опытной) группы заживление ожоговой травмы наступало на 31-е сутки эксперимента и отмечено нагноение раневой поверхности у двух крыс 4-й группы.

Спустя 35–38 сут после начала эксперимента полное заживление ожоговых ран выявлено у четырех крыс 1-й группы, двух — во 2-й, 3-й и 4-й группах. Полное заживление ожоговых ран отме-

чалось на 41-е сутки у всего поголовья белых крыс 1-й, 2-й и 3-й групп и у двух — 4-й группы.

Результатами исследований установлено, что нанесение ожога ШБ степени на фоне радиационного воздействия в дозе 7.5 Гр усугубляет течение и исход лучевой болезни. Это выражалось в гибели животных в начальной стадии развития острой лучевой болезни при средней продолжительности жизни (СПЖ) 6.5 сут, что свидетельствует о проявлении синдрома взаимного отягощения. Применение на этом фоне разработанного средства (ПРЛС:ПМББ (0.5:0.5)) путем однократного подкожного введения в дозе 20 мг/кг и последующим нанесением через 24, 48 и 168 ч противоожоговой мази пораженным КРТП животным благоприятно влияло на клинический статус, ускоряло процесс образования ожогового струпа, способствовало

более раннему отторжению его, препятствовало возникновению вторичных воспалительных процессов на раневых поверхностях, усиливало грануляцию пораженных тканей и сокращало сроки полного заживления ожоговых ран ($p = 0.01048951$, $p < 0.05$ по отношению к группе контроля облучения и ожога). Из данных таблицы 4 видно, что оптимальным является лечение, предполагающее однократное подкожное введение разработанного средства (ПРЛС:ПМББ (1:1)) в дозе 20 мг/кг и последующее с интервалом 24, 48 и 168 ч нанесение противоожоговой мази пораженными КРТП животных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в работе результаты являются фрагментом комплексного исследования по разработке средств диагностики, лечения и профилактики изолированных и комбинированных радиационных, термических и биологических поражений организма, выполняемых в Федеральном центре токсикологической, радиационной и биологической безопасности (ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ”).

При проведении настоящих исследований учитывали литературные данные о том, что радиоиндуцированная ожоговая травма сопровождается дисфункцией иммунитета, выражающейся развитием аутоинтоксикации (самоотравление ядовитыми веществами собственного организма) продуктами обмена веществ и тканевого распада [15, 16, 17].

Поскольку из ведущих механизмов радио-биологического эффекта ионизирующих излучений является развитие лучевого токсического эффекта, вызванного продуктами перекисидации липидов, хинойдов, с образованием так называемых липидных (ЛРТ) и хинойдных (ХРТ) радиотоксинов, обладающих радиомиметическими свойствами (угнетение, деления, хромосомные aberrации с образованием уродств в потомстве, увеличение частоты образования опухолей, гибель соматических и генеративных клеток), приводящих к гибели макроорганизма [18], в своей работе мы акцентировали внимание на изучение вопросов обнаружения, нейтрализации и элиминации радиотоксинов. Поскольку у ряда исследователей использование термина “радиотоксины” вызывают сомнения и возражения, мы, исходя из данных ведущих специалистов в данной области и результатов исследований ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ”, считаем необходимым осветить некоторые детали этой проблемы.

Во-первых, с использованием химических, биофизических, иммунологических и токсикологических тест-систем (полярография, хроматография, масс-спектрометрия, электронно-парамагнитный резонанс (ЭПР)); иммунохимический: иммунолюминисцентный, иммуноферментный, радиоиммунный, серологический (РНГА) и РБФ анализ с использованием разработанных сотрудниками ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ” высокочувствительных диагностикомов установлена природа (химическая и антигенная структура, молекулярная масса), антигенные, токсические (LD_{50}), аллергенные, сенсибилизирующие, биологические свойства [19–21].

Согласно данным указанных исследователей, по своей химической природе радиотоксины отнесены к следующим классам: гидропероксиды и пероксиды, полифенолы, семихиноны и хиноны, кетоальдегиды, обладающие радиомиметическим действием. Важнейшими из названных радиотоксинов являются липидные (конечный продукт перекисидации липидов — малоновый диальдегид) и хинойдные (продукт окисления хинонов — О-хиноны и О-фенолы), которые, в отличие от первичных радиотоксинов (синглетный кислород — 1O_2 , супероксидный радикал — O_2^- , пероксид водорода — H_2O_2 или гидроксирадикал — $OH\cdot$ [22], которые за короткое время (тысячные доли секунды) запускают свободнорадикальную цепную реакцию с последующим образованием вторичных радикалов (липидных, хинойдных), которые в облученном организме циркулируют, в зависимости от дозы, мощности и характера излучений, сутки, недели, месяцы и годы [23].

В своих опытах мы проводим индикацию хинойдного радиотоксина в динамике (3, 7, 14 сут после облучения), т. е. в начале интенсивного образования радиотоксинов, их накопления в организме и их элиминации (дисмутации, инактивации и выведения из организма). При этом важнейшим для проведения эффективного лечения ОЛБ является установление наличия синтеза радиотоксинов, которое имеет существенное значение для эффективного проведения лечебных мероприятий на фоне облучения, поскольку запуск свободно-радикальной цепной реакции в облученном организме происходит именно в первые минуты и часы после облучения, что актуализирует вопрос об экстренной профилактике и лечения ОЛБ.

Кроме лучевой токсемии при радиационном поражении, немаловажное значение имеет развитие вторичного иммунодефицита в виде аутоим-

мунной реакции анафилоидного типа [24]. Суть анафилактогенной реакции при облучении заключается в том, что в первые часы после облучения происходит интенсивное образование продуктов тканевого распада со свойствами аутоантигенов, которые, взаимодействуя с нормальными противотканевыми антителами организма, образуют иммунные комплексы, соответствующие системе комплемента с образованием фрагментов компонентов системы комплемента со свойствами анафилактоксинов, вызывающих интерфазную гибель клеток (апоптоз клеток лимфоидного ряда, являющихся детерминантами выживаемости при ОЛБ). Процесс анафилактогенной реакции организма усиливается при сочетании облучения с термическим стрессом (ожогами) [24].

Многочисленными экспериментами подтверждено, что введение в облученный организм продуктов животного (глобулины, сыворотки, плазма, экстракты внутренних органов) [25] и микробного [26, 27] происхождения оказывает декомплементирующие воздействия, приводящие к снижению уровня комплемента, повышая выживаемость облученных животных, ослабляя клиническое проявление лучевого поражения с сохранением гемопоэтических клеток, т. е. ингибируя пострадиационный апоптоз лимфоцитов, моноцитов, миелокариоцитов [28].

С учетом изложенного, нами были проведены эксперименты по изучению декомплементирующего действия композиционного препарата на основе противорадиационной сыворотки и продуктов метаболизма бифидобактерий на летально облученных беспородных белых крысах обоего пола. Установлено, что однократное подкожное введение испытуемого средства через 24 ч после радиационно-термического воздействия вызвало достоверное снижение титров комплемента, что носило отражение в выживаемости летально облученных животных, предупреждая апоптозную гибель лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, обеспечивая 87.5%-ную выживаемость летально облученных и обожженных животных.

Параллельное изучение метаболизма хиноидного радиотоксина (ХРТ) в РБФ тест-системе с бентонитовым нанодиагностиком (нано АТБД) показало, что динамика содержания ХРТ в облученном организме носит трехфазный характер: появление (первые 3 сут), накопление (4 — 7 сут) и элиминация (инактивация, дисмутация, распад, выведение) из организма, которые претерпевают значительные изменения на фоне

применения предлагаемой лечебной композиции. Эти изменения под воздействием композиции сводятся к снижению концентрации радиотоксина и ускоренному выведению (дисмутация, распад, инактивация) его из организма.

Снижение концентрации радиотоксина в организме под воздействием испытуемого средства защиты нашло отражение на важнейших показателях состояния организма: системы иммуногемопоеза (в частности, системы крови) и его выживаемости на фоне воздействия на организм стресс-факторов (ионизирующей радиации и термического агента).

Из анализа данных табл. 4 видно, что применение испытуемой композиции на фоне двухфакторного поражения, ингибируя синтез хиноидных радиотоксинов и снижая их концентрации в организме, предотвращало развитие гемотоксического (гибель лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов) эффекта хиноидных радиотоксинов, мишенью атаки которых являются названные клетки системы крови, сохраняя тем самым жизнеспособность детерминантов выживаемости и в итоге — повышение выживаемости пораженного двумя стресс-факторами организма.

Сочетанное применение композиции с противоожоговой мазью оказывало противоожоговое действие, ускоряя заживление ожоговой травмы, восстановление нарушенного гомеостаза с существенным повышением выживаемости летального и обожженных животных.

Применение разработанной нами противолучевой сыворотки и продуктов метаболизма бифидобактерий при КРТП белых крыс оказывало декомплементирующее и антитоксическое действие путем ингибирования синтеза комплемента радиотоксинов и термотоксинов, что связано с инактивацией комплемента, нейтрализацией радиотоксинов и термотоксинов антигенными антидетерминантами Fab-фрагмента IgG-антител.

Для усиления противоожогового, антибактериального, ранозаживляющего, гемопротекторного, антитоксического, иммуностимулирующего, антиоксидантного, радиопротекторного эффекта на фоне КРТП нами использована противоожоговая мазь, содержащая в своем составе хитинсодержащие продукты пчеловодства (пчелиный подмор, прополис, воск), которые наряду с вышеуказанными свойствами обладают и пленкообразующими свойствами. Это исключает применение мазевых повязок, используемых с целью защиты обожженной поверхности от вторичного инфицирования и травмирования [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованиями, проведенными на лабораторных животных, установлено, что испытуемая композиция — смесь противолучевой сыворотки в сочетании с продуктами метаболизма бифидобактерий (0.5:0.5) — обладает высокой лечебной эффективностью при лечении ожогов IIIБ степени, нанесенных на фоне радиационного поражения. При этом лечебная эффективность проявляется в ускорении заживления термического повреждения, а также 87.5%-ной выживаемости животных при средней продолжительности жизни (СПЖ) 28 сут, пораженных двумя экологическими факторами. Применение радиобифидобактерина в сочетании с противоожоговой мазью, при указанном комбинированном поражении, обладало меньшей эффективностью, приводя к 50%-ной выживаемости летально облученных и обожженных животных при СПЖ 10 сут.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) (The work was carried out within the framework of the Strategic Academic Leadership Program of Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITY-2030)).

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи (The authors declare no conflicts of interests).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ” для выполнения научно-исследовательской работы, государственная регистрация № 01200202604 (The work was carried out at the expense of the funds of the subsidy allocated by the Federal State Budgetary Institution “FCTRB-VNIVI” for the performance of research work, state registration No. 01200202604).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shizuyo S. Rediscovery of an old article reporting that the area around the epicenter in Hiroshima was heavily contaminated with residual radiation, indicating that exposure doses of A-bomb survivors were largely underestimated. *J. Radiat. Res.* 2017;58(5):745–754.
- Gorbunov N.V., Kiang J.G. Ghrelin Therapy Decreases Incidents of Intracranial Hemorrhage in Mice after Whole-Body Ionizing Irradiation Combined with Burn Trauma. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(8):1693.
- Kiang J.G., Smith J.T., Cannon G. et al. Ghrelin, a novel therapy, corrects cytokine and NF- κ B-AKT-MAPK network and mitigates intestinal injury induced by combined radiation and skin-wound trauma. *Cell & Biosci.* 2020;10:63.
- Medhora M., Gasperetti T. Schamerhorn A. et al. Wound Trauma Exacerbates Acute, but not Delayed, Effects of Radiation in Rats: Mitigation by Lisinopril. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):3908.
- Cancio L.C., Sheridan R.L., Dent R. et al. Guidelines for Burn Care Under Austere Conditions: Special Etiologies: Blast, Radiation, and Chemical Injuries. *J. Burn. Care Res.* 2017;38(1):482–496.
- Gaynutdinov T.R., Idrisov A.M., Vagin K.N. et al. Simulation of radiation-thermal illness and a way to its treatment. *Dokkyo J. Med. Sci.* 2021;48(02):369–377. <http://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0061>.
- Philippe F., Melanie D., Andreina G. et al. Development of a combined radiation and full thickness burn injury minipig model to study the effects of uncultured adipose-derived regenerative cell therapy in wound healing. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017;93(3):340–350. <http://doi.org/10.1080/09553002.2017.1242814>
- Kiang J.G., Smith J.T., Anderson M.N. et al. Hemorrhage enhances cytokine, complement component 3, and caspase-3, and regulates microRNAs associated with intestinal damage after whole-body gamma-irradiation in combined injury. *Plos ONE.* 2017;12(9): e0184393.
- Kiang J.G., Zhai M., Bolduc D.L. et al. Combined Therapy of Pegylated G-CSF and Alxn4100TPO Improves Survival and Mitigates Acute Radiation Syndrome after Whole-Body Ionizing Irradiation Alone and Followed by Wound Trauma. *Radiat. Res.* 2017; 188(5):476–490.
- Cravens A., Payne J., Smolke C.D. Synthetic biology strategies for microbial biosynthesis of plant natural products. *Nat. Commun.* 2019;10:2142
- Pham J.V., Yilma M.A., Feliz A. et al. A Review of the Microbial Production of Bioactive Natural Products and Biologics. *Front. Microbiol.* 2019;10:1404.
- Пручкина З.В., Сомов Г.П., Краснова Л.В., Ненанда Е.Н. Авт. свидетельство № 952260 СССР, МПК А61К 39/00. Способ получения диагностикума для проведения реакции бентонитовой флокуляции. № 3231719/28-13, заявл. 04.01.1981, опубл. 23.08.1982. 3 с. [Pruchkina Z.V., Somov G.P., Krasnova L.V., Nenada E.N. Author's certificate No. 952260 of the USSR, IPC A61K 39/00. Method of obtaining diagnostics for carrying out bentonite flocculation reaction: No. 3231719/28-13, Requested. 04.01.1981, publ. 23.08.1982. 3 p. (in Russ)]
- Иванов А.В., Низамов Р.Н., Конюхов Г.В., Иванов А.А., Белецкий С.О., Тухфатуллов М.З., Буланова О.Г., Тухфатуллов З.Л. Патент № 2523551 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/64.

- Мазь для лечения ожогов. № 2013122988/15, заявл. 20.05.2013, опубл. 20.07.2014. 6 с. [Ivanov A.V., Nizamov R.N., Konyukhov G.V., Ivanov A.A., Beletsky S.O., Tukhfatulloev M.Z., Bulanova O.G., Tukhfatulloev Z.L. Patent No. 2523551 C1 Russian Federation, IPC A61K 35/64. Ointment for the treatment of burns. No 2013122988/15, declared on 20.05.2013, publ. 20.07.2014. 6 p. (In Russ)].
14. Иванов А.В., Конюхов Г.В., Иванов А.А., Белецкий С.О., Тухфатуллоев М.З., Буланова О.Г., Фазлиахметов Р.Г. Патент № 2549451 C2 Российская Федерация, МПК А61К 35/66, А61К 36/38, А61К 43/00. Способ лечения комбинированного радиационно-термического поражения. № 2013122987/15, заявл. 20.05.2013, опубл. 27.04.2015 Бюл. № 12. 8 с. [Ivanov A.V., Konyukhov G.V., Ivanov A.A., Beletsky S.O., Tukhfatulloev M.Z., Bulanova O.G., Fazliakhmetov R.G. Patent No. 2549451 C2 Russian Federation, IPC A61K 35/66, A61K 36/38, A61K 43/00. Method for treating combined radiation-thermal injury. No. 2013122987/15, declared 20.05.2013, published 27.04.2015 Bulletin No. 12. 8 p. (in Russ)].
 15. Beckmann N., Pugh A.M., Caldwell C.C. Burn injury alters the intestinal microbiome's taxonomic composition and functional gene expression. *Plos ONE*. 2018;13(10):e0205307.
 16. King G.L., Sandgren D.J., Mitchell J.M. et al. System for Scoring Severity of Acute Radiation Syndrome Response in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *Comparative Med*. 2018;68(6):474–488.
 17. Spronk I., Van Loey N.E.E., Sewalt C. et al. Recovery of health-related quality of life after burn injuries: An individual participant data meta-analysis. *Plos ONE*. 2020;15(1):e0226653.
 18. Кудряшов Ю.Б. Лучевое поражение. М.: МГУ, 1987. 232 с. [Kudryashov Yu.B. Radiation damage. Moscow: Moscow State University, 1987. 232 p. (In Russ)].
 19. Кузин А.М., Копылов В.А. Радиотоксины. М.: Наука, 1983. 174 с. [Kuzin A.M., Kopylov V.A. Radiotoxins. Moscow: Nauka, 1983. 174 p. (In Russ)].
 20. Малиев В.М., Бижокас В.А., Кишин В.А., Попов Д.Н. Противорадиационная вакцина и специфические средства диагностики и терапии радиационных поражений. *Вестн. Владикавказского научн. центра*. 2002;2(3):12–28. [Maliev V.M., Bizhokas V.A., Kirshin V.A., Popov D.N. Anti-radiation vaccine and specific means of diagnosis and therapy of radiation lesions. *Bull. Vladikavkaz Scientific Center*. 2002;2(3):12–28. (In Russ)].
 21. Равилов А.З., Низамов Р.Н. Ветеринарная радиоэкология и радиоиммунология. Казань: ФЭН, 2000. 593 с. [Ravilov A.Z., Nizamov R.N. Veterinary radioecology and radioimmunology. Kazan: FEN, 2000. 593 p. (In Russ)].
 22. Mittler R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends in Plant Sci*. 2002;7:405–410.
 23. Волкова П.Ю. Адаптивные реакции растений на действие ионизирующего излучения в низких дозах: Дис. ... д-ра биол. наук. Обнинск: ФГБНУ “Всеросс. науч.-исслед. ин-т радиологии и агроэкологии”, 2020. 390 с. [Volkova P.Y. Adaptive reactions of plants to the effect of ionizing radiation in low doses: dis. ... Doctor of Biological Sciences. Obninsk: FSBI “All-Russian Scientific Research. Institute of Radiology and Agroecology”, 2020. 390 p. (In Russ)].
 24. Иванов А.А. Анафилактические механизмы первичной реакции на облучения. В кн.: Иммуноterapia экспериментальной острой лучевой болезни: Под ред. Клемпарской Н.Н. М.: Энергоиздат, 1981. С. 32–43. [Ivanov A.A. Anaphylactoid mechanisms of the primary reaction to radiation. In: Immunotherapy of experimental acute radiation sickness: Ed. Klemparsky N.N. M.: Energoizdat, 1981. P. 32-43. (In Russ)].
 25. Pleguezuelo D.E., Sánchez-Ramón S. New choices for treatment with subcutaneous immunoglobulins. *Med. Clin. (Barc)*. 2017;148(2):86–90.
 26. Гайнутдинов Т.Р., Рыжкин С.А., Вагин К.Н. и др. Изучение клинико-гематологических и иммунологических показателей при оценке противорадиационной эффективности терапевтического средства на основе микроорганизма *Fusobacterium necrophorum*. *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2024;69(3):19–25. [Gaynutdinov T.R., Ryzhkin S.A., Vagin K.N. et al. Study of clinical, hematologic and immunologic parameters in assessing the anti-radiation efficacy of the therapeutic agent based on the microorganism *Fusobacterium necrophorum*. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(3):19–25. (In Russ)].
<http://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-3-19-25>.
 27. Гайнутдинов Т.Р., Рыжкин С.А., Шавалиев Р.Ф. и др. Оценка противорадиационной эффективности лечебного средства на основе *Staphylococcus aureus*. *Мед. экстрем. ситуаций*. 2024;(2):47–55. [Gaynutdinov T.R., Ryzhkin S.A., Shavaliyev R.F. et al. Evaluation of anti-radiation efficacy of the *Staphylococcus aureus*-derived therapeutic agent. *Extreme Medicine*. 2024;(2):47–55. (In Russ)] <http://doi.org/10.47183/mes.2024.023>.
 28. Calvi L.M., Frisch B.J., Kingsley P.D. et al. Acute and late effects of combined internal and external radiation exposures on the hematopoietic system. *Int. J. Radiat. Biol*. 2019;95(11):1447–1461.
 29. Bernabé P., Becherán, L., Cabrera-Barjas G. et al. Chilean crab (*Aegla chilchil*) as a new source of chitin and chitosan with antifungal properties against *Candida* spp. *Int. J. Biol. Macromol*. 2020;15(149):962–975.
 30. Shahbaz U. Chitin, Characteristic, Sources, and Biomedical Application. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2020;21(14):1433–1443.

Evaluation of the Therapeutic Effectiveness of a Composite Agent in the Treatment of Radiation-Thermal Damage

T. R. Gaynutdinov^{1, 2, 3, *}, K. N. Vagin^{1, 2}, R. N. Nizamov¹

¹Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russia

²Kazan Federal University, Kazan, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*E-mail: gtr_timur@mail.ru

The paper presents the results of evaluating the therapeutic effectiveness of a composition based on anti-radiation serum and metabolic products of bifidobacteria on laboratory animals subjected to experimental combined radiation and thermal effects. 124 mongrel white rats of both sexes with a live weight of 180–220 g were used as a biological model in the work. The simulation of radiation damage to the body was carried out by a single external irradiation of animals on a Puma gamma installation with a ¹³⁷Cs radiation source with an exposure dose of 8.5×10^{-2} A/kg in an absorbed dose of 7.5 Gy. Thermal injury was inflicted by applying a brass plate heated to 200°C with an area of 4.9 cm² with a retention exposure of 8 seconds to the trimmed area of the upper third of the thigh, inducing a grade III burn. The effectiveness of the therapeutic drug was evaluated according to the following criteria: changes in the titer of the complement, the concentration of radiotoxin and thermotoxin, changes in the methodological parameters of peripheral blood, the degree of burn damage, survival and life expectancy of fallen animals. The results of tests evaluating the therapeutic effectiveness of the tested composition showed that a single subcutaneous injection of a medicinal product at a dose of 20 mg/kg followed by application of an anti-burn ointment based on bee podmore and St. John's wort oil at intervals of 24, 48 and 168 hours accelerated the formation of a burn scab by 1.75 times ($p < 0.01$), complete rejection of the burn scab — by 1.15 times ($p < 0.05$), the complete healing of the burn wound accelerated by 1.18 times compared with the control groups, thereby increasing the survival rate to 87.5% ($p < 0.05$) of animals exposed to two-factor exposure to the affected factors, while increasing the average life expectancy to 28.0 days versus 6.5 days in the control (irradiation + burn).

Keywords: irradiation, thermal burn, radiation-protective serum, bifidobacteria metabolic products, burn ointment, treatment of radiation-thermal injury

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гайнутдинов Тимур Рафкатович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности” (ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ”), Казань, Россия; ст. науч. сотр. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования “Казанский (Приволжский) федеральный университет” (ФГАОУВО “КФУ”), Казань, Россия; gtr_timur@mail.ru ; 8950948-54-09; <https://orcid.org/0000-0003-3832-883X>

Вагин Константин Николаевич, д-р биол. наук, зав. лаб., вед. науч. сотр. ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ”, Казань, Россия; ст. науч. сотр. ФГАОУВО “КФУ”, Казань, Россия; kostya9938@yandex.ru; 8927433-33-55; <https://orcid.org/0000-0003-4396-614X>

Низамов Рамзи Низамович, д-р ветеринар. наук, гл. науч. сотр. ФГБНУ “ФЦТРБ-ВНИВИ”, Казань, Россия; 8987294-85-31; <https://orcid.org/0000-0002-8595-0800>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gaynutdinov Timur Rafkatovich, PhD. Biol. nauk, ved. nauk. sotr. Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety” (FGBNU FTSTRB-VNIVI), Kazan, Russia; art. scientific. sotr. Kazan Federal University (KFU), Kazan, Russia; gtr_timur@mail.ru; 8950948-54-09; <https://orcid.org/0000-0003-3832-883X>

Vagin Konstantin Nikolaevich, Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory, Ved. sci. FGBNU FTSTRB-VNIVI, Kazan, Russia; art. scientific. sotr. KFU, Kazan, Russia; kostya9938@yandex.ru; 8927433-33-55; <https://orcid.org/0000-0003-4396-614X>

Nizamov Ramzi Nizamovich, Dr. veterinary sciences, chief scientist, FGBNU FTSTRB-VNIVI, Kazan, Russia; 8987294-85-31; <https://orcid.org/0000-0002-8595-0800>