



Сравнение влияния медного хлорофиллина, рибоксина, индралина и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты на выживаемость мышей при фракционированном облучении рентгеновским излучением

Л. А. Ромодин✉, А. А. Московский, О. В. Никитенко, Т. М. Бычкова, Е. Д. Родионова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). 123098, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

✉ **Контактное лицо:** Ромодин Леонид Александрович. **E-mail:** rla2904@mail.ru

ORCID: Л. А. Ромодин – <https://orcid.org/0000-0001-8978-1250>;
А. А. Московский – <https://orcid.org/0009-0002-4033-0269>;
О. В. Никитенко – <https://orcid.org/0000-0001-9011-4500>;
Т. М. Бычкова – <https://orcid.org/0000-0003-2678-6964>;
Е. Д. Родионова – <https://orcid.org/0009-0005-0676-9253>.

Статья поступила: 27.10.2024

Статья принята в печать: 20.02.2025

Статья опубликована: 25.02.2025

Резюме

Введение. Проблема отсутствия эффективного и безопасного фармакологического средства смягчения последствий воздействия ионизирующего излучения становится все более актуальной. Ее решение затруднено по причине высокой химической токсичности всех известных по-настоящему эффективных радиопротекторов. Сейчас большое внимание уделяется изучению радиозащитных свойств так называемых природных соединений. Но в большинстве данных работ экспериментальная модель подвергалась единоразовому острому облучению. В то же время безопасный и эффективный радиозащитный препарат в условиях фракционированного облучения будет полезен при лучевой терапии онкологических заболеваний и при выполнении космических миссий, а также в условиях радиационного загрязнения территорий.

Цель. Сравнение радиозащитного эффекта медного хлорофиллина, рибоксина, также называемого инозином, и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты с таковым для эталонного российского радиопротектора индралина при фракционированном воздействии рентгеновским излучением.

Материалы и методы. Самцы мышей ICR (CD-1) были подвергнуты пяти ежедневным облучениям в дозе 2,5 Гр. В дни каждого облучения экспериментальным животным вводились хлорофиллин (20 мкг/г), индралин (50 мкг/г) в растворе винной кислоты или глутатион (250 мкг/г) и аскорбиновая кислота (150 мкг/г) перед облучением или рибоксин (200 мкг/г) после облучения. Выживаемость мышей оценивалась в течение 30 суток после последнего облучения.

Результаты и обсуждение. Только применение рибоксина обеспечило выживаемость 10 % облученных животных, однако без статистически значимого повышения средней продолжительности жизни погибших особей относительно группы интактных мышей. Значимое повышение данного параметра обеспечило только использование индралина. Медный хлорофиллин не оказал радиозащитного действия. Возможно, применение безметаллических производных хлорофилла в будущем сможет оказать радиопротекторное действие в данных условиях. Совместное применение глутатиона и аскорбиновой кислоты привело к гибели 2 из 10 мышей в период облучений и введений препаратов, не обеспечив повышения выживаемости в период наблюдений.

Заключение. Применение медного хлорофиллина и глутатиона с аскорбиновой кислотой не обеспечило повышения выживаемости и средней продолжительности жизни умерших мышей, подвергнутых облучению в дозе 12,5 Гр, распределенной на 5 фракций по 2,5 Гр. Применение индралина повысило только продолжительность жизни павших животных. Рибоксин способствовал выживанию 10 % соответствующей группы.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, радиопротектор, фракционированное облучение, хлорофиллин, рибоксин, инозин, индралин, глутатион, аскорбиновая кислота

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л. А. Ромодин – научное обоснование исследования и разработка протокола эксперимента, организационная часть исследования, участие в эксперименте с животными, анализ экспериментальных данных в контексте литературных сведений, написание текста статьи. А. А. Московский – участие в эксперименте с животными, редакция текста статьи. О. В. Никитенко и Т. М. Бычкова – проведение эксперимента с животными и обработка экспериментальных данных. Е. Д. Родионова – участие в эксперименте с животными, подготовка англоязычной версии статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А. И. Бурназяна (выписка из протокола № 113 от 07.02.2024 г.) и выполнено в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985).

Для цитирования: Ромодин Л. А., Московский А. А., Никитенко О. В., Бычкова Т. М., Родионова Е. Д. Сравнение влияния медного хлорофиллина, рибоксина, индралина и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты на выживаемость мышей при фракционированном облучении рентгеновским излучением. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):365–374. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1957>

Comparison of the effects of copper chlorophyllin, riboxin, indralin and the combined use of glutathione and ascorbic acid on the survival of mice during fractionated X-ray irradiation

Leonid A. Romodin✉, Alexander A. Moskovskij, Olga V. Nikitenko, Taisia M. Bychkova, Elizaveta D. Rodionova

A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia. 46/8, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

✉ **Corresponding author:** Leonid A. Romodin. **E-mail:** rla2904@mail.ru

ORCID: Leonid A. Romodin – <https://orcid.org/0000-0001-8978-1250>;
Alexander A. Moskovskij – <https://orcid.org/0009-0002-4033-0269>;
Olga V. Nikitenko – <https://orcid.org/0000-0001-9011-4500>;
Taisia M. Bychkova – <https://orcid.org/0000-0003-2678-6964>;
Elizaveta D. Rodionova – <https://orcid.org/0009-0005-0676-9253>.

Received: 27.10.2024

Accepted: 20.02.2025

Published: 25.02.2025

Abstract

Introduction. The problem of effectiveness and safe pharmacological means of reducing the consequences of exposure to the ionizing effect is becoming increasingly urgent. This solution is difficult due to the high chemical toxicity of all known modern effective radioprotectors. Nowadays, much attention is paid to the study of the radioprotective properties of the so-called effects. But in most of these works, the experimental model was subjected to a one-time acute irradiation. At the same time, a safe and effective radioprotective drug under conditions of fractionated irradiation will be useful in radiation therapy for oncological diseases and during space missions, as well as in conditions of radiation contamination of territories.

Aim. Comparison of the radioprotective effect of copper chlorophyllin, riboxin, also called inosine, and the combined use of glutathione and ascorbic acid with that of the reference Russian radioprotector indralin during fractionated exposure to X-ray radiation.

Materials and methods. Male ICR (CD-1) mice were exposed to five daily irradiations of 2.5 Gy. On the days of each irradiation, experimental animals were administered chlorophyllin (20 µg/g), indralin (50 µg/g) in a solution of tartaric acid or glutathione (250 µg/g) and ascorbic acid (150 µg/g) before irradiation or riboxin (200 µg/g) after irradiation. The survival of mice was assessed within 30 days after the last irradiation.

Result and discussion. Only the use of Riboxin ensured the survival of 10 % of irradiated animals, but without a statistically significant increase in the average life expectancy of dead animals relative to the group of intact mice. A significant increase in this parameter was provided only by the use of indralin. Copper chlorophyllin had no radioprotective effect. Perhaps the use of metal-free chlorophyll derivatives in the future will be able to have a radioprotective effect under these conditions. The combined use of glutathione and ascorbic acid led to the death of 2 out of 10 mice during the period of irradiation and drug administration, without providing an increase in survival during the observation period.

Conclusion. The use of copper chlorophyllin and glutathione with ascorbic acid did not increase the survival rate and average life expectancy of deceased mice irradiated at a dose of 12.5 Gy, distributed into 5 fractions of 2.5 Gy. The use of indralin only increased the life expectancy of dead animals. Riboxin contributed to the survival of 10 % of the corresponding group.

Keywords: ionizing radiation, radioprotector, fractionated irradiation, chlorophyllin, riboxin, inosine, indralin, glutathione, ascorbic acid

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Leonid A. Romodin – scientific substantiation of the study and development of the experimental protocol, organizational part of the study, participation in the experiment with animals, analysis of experimental data in the context of literary information, writing the text of the article. Alexander A. Moskovskij – participation in the experiment with animals, editing the text of the article. Olga V. Nikitenko and Taisia M. Bychkova – conducting an experiment with animals and processing experimental data. Elizaveta D. Rodionova – participation in the experiment with animals, preparation of the English version of the article.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the State Scientific Center FMBC named after A.I. Burnazyan (extract from protocol No. 113 of 02/07/2024) and was carried out in accordance with the International Guidelines for Biomedical Research Involving Animals (International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985).

For citation: Romodin L. A., Moskovskij A. A., Nikitenko O. V., Bychkova T. M., Rodionova E. D. Comparison of the effects of copper chlorophyllin, riboxin, indralin and the combined use of glutathione and ascorbic acid on the survival of mice during fractionated X-ray irradiation. *Drug development & registration*. 2025;14(1):365–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1957>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема поиска эффективного, но при том безопасного способа фармакологической защиты при действии ионизирующего излучения продолжает оставаться актуальной, несмотря на то что активные разработки в этой области ведутся с середины XX века. Связано это с высокой химической токсичностью всех по-настоящему эффективных радиопротекторов и с низкой степенью радиозащитного эффекта, который оказывают малотоксичные препараты [1].

Радиопротектором называют радиозащитный препарат, действующий непосредственно в момент воздействия радиации [2] и способный защитить при облучении в летальной дозе [3]. Фактор изменения дозы – отношение полулетальной дозы ионизирующего излучения на фоне применения препарата к таковой для облученного контроля – для радиопротекторов должен быть не менее 1,2 [4].

Другие типы радиозащитных препаратов, радиомитигаторы и радиомодуляторы, также могут быть полезными при терапии лучевого синдрома. Данные соединения менее токсичны, но величина их радиозащитного эффекта существенно ниже, однако они могут оказывать положительное действие и при использовании после воздействия излучения [2, 3]. Радиомитигаторы ускоряют восстановление тканей после облучения посредством активации провоспалительных сигнальных путей и усиления секреции гемопоэтических ростовых факторов, а радиомодуляторы, среди которых много антиоксидантов и антимуtagenов, повышают общую резистентность организма [3].

В последнее время большое внимание в контексте разработки радиозащитных препаратов уделяется веществам природного происхождения, среди которых много естественных метаболитов организма [2, 5–7]. Большинство из этих веществ следует относить к радиомодуляторам, однако многие исследователи не оставляют попыток найти среди них вещество с выраженными радиопротекторными свойствами [5, 6].

Лучевая болезнь во многом является свободнорадикальной патологией, в патогенезе которой важную роль играет состояние окислительного стресса [8, 9]. Известно, что ионизирующее излучение приводит к резкому снижению содержания естественных антиоксидантов в тканях организма [8, 10]. Поэтому логичным выглядит коррекция лучевого синдрома экзогенными антиоксидантами.

Так, в литературе есть сообщения о радиозащитном эффекте аскорбиновой кислоты [11] и экзогенного глутатиона [12]. А ввиду того, что собственный клеточный глутатион, являющийся основным компонентом естественной системы антиоксидантной защиты организма [13], при окислении в клетках восстанавливается аскорбатом [14, 15], нам показалось целесообразным совместное применение данных веществ для терапии лучевой болезни.

В литературе достаточно много сообщений о радиозащитных свойствах содержащего азотистое основание гипоксантин рибонуклеозида рибоксина, также называемого инозином [16–20]. Механизм радиозащитного действия данного соединения четко не установлен. Авторы [17] связывают его с показанными

ими антиоксидантными свойствами данного вещества. М. В. Васин и И. Б. Ушаков объясняют радиозащитное действие рибоксина тем, что общим свойством нуклеозидов является способность усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, что приводит к интенсификации синтеза белка и нуклеиновых кислот и ускоряет репарацию радиационных повреждений ДНК [21].

Интерес вызывают работы, посвященные изучению радиозащитных свойств препаратов на основе зеленого пигмента растений хлорофилла [22–25]. Основное внимание в литературе посвящено не самому хлорофиллу, а водорастворимому продукту его омыления – хлорофиллину [23–25]. Содержащая медь форма данного соединения является стабильным пищевым красителем, часто используемым в качестве биологически активной добавки к пище.

В наших недавних работах мы исследовали радиопротекторные свойства хлорофиллина, рибоксина и тролокса. Мы установили, что фактор изменения дозы (ФИД) для медного хлорофиллина и рибоксина, вводимых мышам внутрибрюшинно в дозировке 100 мкг/г перед облучением, равен 1,1 [26] и 1,07 [27] соответственно. Фактором изменения дозы называют отношение полулетальной дозы радиации на фоне применения препарата к таковой для группы облученного контроля [4].

Данные значения не позволяют изолированно использовать указанные вещества как радиопротекторы при разовом облучении в большой дозе [4]. Однако достоверных сведений касательно эффективности данных соединений при фракционированном облучении до настоящего исследования в литературе не было. А между тем использование безопасного и эффективного при фракционированном облучении радиозащитного вещества может быть полезным в некоторых схемах лучевой терапии онкологических заболеваний, а также при выполнении космических миссий.

Целью настоящей работы было сравнение радиозащитного эффекта медного хлорофиллина, рибоксина и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты с таковым для эталонного российского радиопротектора индралина при их введении самцам мышей ICR (CD-1), подвергнутых пяти ежедневным облучениям рентгеновским излучением в дозе 2,5 Гр, по тесту 30-суточной выживаемости. Структурные формулы изучаемых веществ приведены на рисунке 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 60 аутбредных самцах мышей линии ICR (CD-1) SPF-категории (массой $36,2 \pm 0,4$ г), полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук (г. Пущино). Фракционированное тотальное облучение мышей осуществляли на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), мощность

дозы в контейнере с мышами составляла 0,85 Гр/мин $\pm 10\%$, анодное напряжение – 200 кВ, алюминиевый фильтр 1,5 мм.

Животные подвергались пяти ежедневным облучениям в дозе 2,5 Гр. Таким образом, суммарная доза рентгеновского излучения, полученная на протяжении эксперимента, составила 12,5 Гр. Экспериментальные животные были разделены на 6 групп по 10 особей: группы виварного и облученного контроля, группы, животные в которых получали хлорофиллин, рибоксин, индралин, а также группа, мыши в которой подвергались совместному влиянию глутатиона и аскорбиновой кислоты.

Указанные препараты вводились мышам в дни облучений. Индралин (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России) в дозировке 50 мкг/г мы вводили внутрибрюшинно в объеме 0,36 мл за 10–15 мин до каждого облучения, для возможности внутрибрюшинного введения мы растворяли индралин в 0,43%-м растворе винной кислоты (Китай). Рибоксин (ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия) в дозировке 200 мкг/г мы вводили внутрибрюшинно в объеме 0,36 мл через 15 мин после каждого облучения. Медный хлорофиллин (Macklin, Китай) в дозировке 20 мкг/г мы вводили внутрибрюшинно в объеме 0,36 мл за 20–30 мин до каждого облучения. Глутатион (препарат «Глатион» производства «Шаньдун Луи Фармасьютикал», Китай) в дозировке 250 мкг/г мы вводили внутрибрюшинно в объеме 0,36 мл за 20–30 мин до каждого облучения, этим же мышам за 5 мин до облучения мы внутрижелудочно вводили аскорбиновую кислоту (ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия) в дозировке 150 мкг/г в объеме 0,1 мл. Средой для растворения изучаемых веществ при внутрибрюшинном введении выступал 0,2%-й раствор уротропина (АО «Мосагроген», Россия). Мышам из группы облученного контроля мы вводили внутрибрюшинно 0,2%-й раствор уротропина в объеме 0,36 мл.

Выживаемость мышей мы оценивали в течение 30 суток после последнего, пятого, облучения. Кумулятивную выживаемость мы рассчитывали по Каплану – Майеру [28]. Кривые выживаемости были проанализированы с использованием log-rank-тестом – сравнение выживаемости групп с учетом всего периода наблюдения. Статистически значимыми считали различия при p (log-rank test) $< 0,05$. Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики (U-критерий Манна – Уитни). Данные представлены в виде «среднее значение \pm ошибка среднего» ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе виварного контроля гибели не отмечалось, можно говорить об адекватности полученных нами данных по выживаемости в экспериментальных группах. В таблице 1 и на рисунке 2 приведены данные о динамике смертности мышей и средней продолжительности жизни умерших животных.

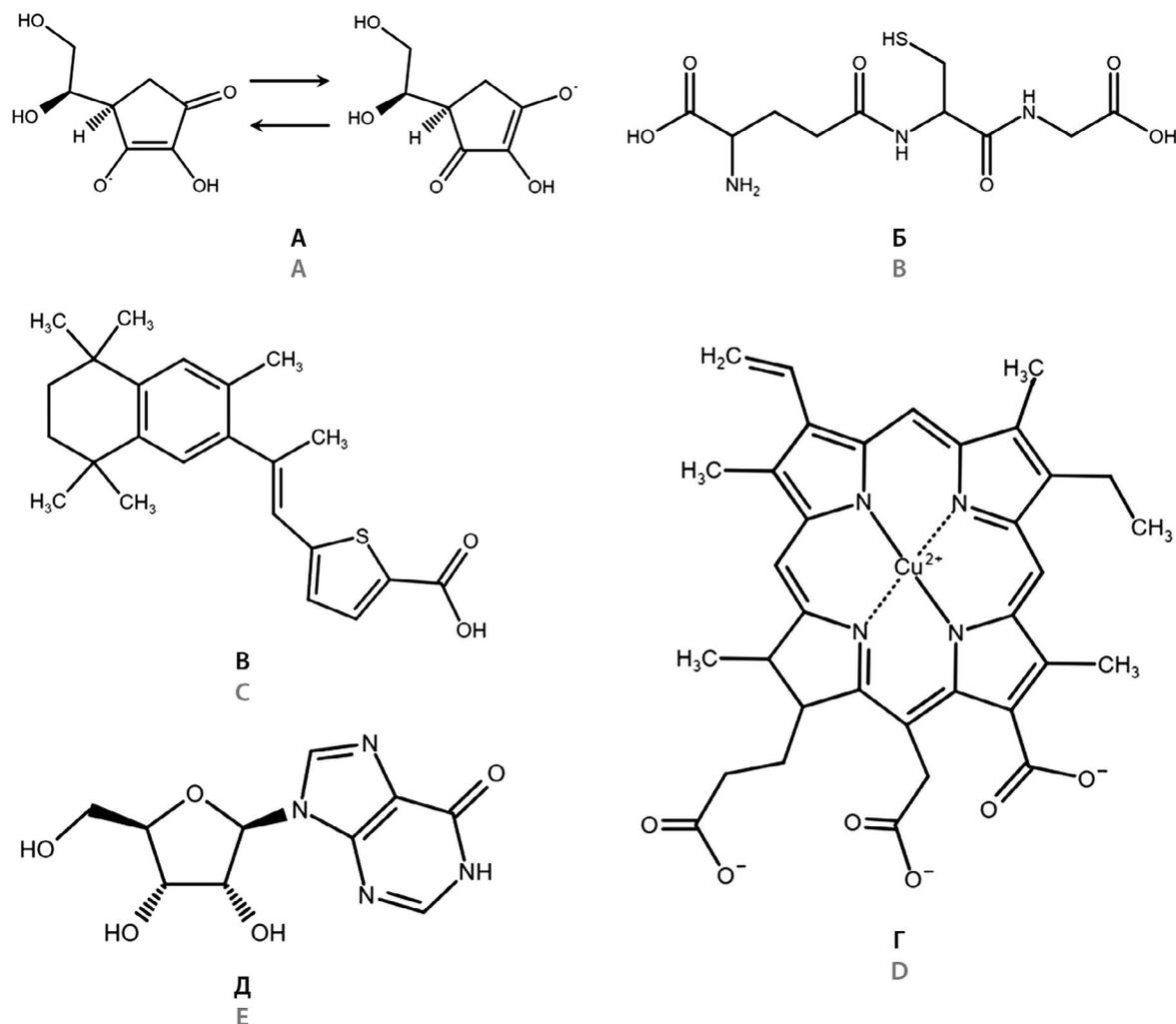


Рисунок 1. Формулы изучаемых веществ:

A – аскорбиновая кислота; B – глутатион; B – индралин; Г – медный хлорофиллин в форме хлорина e₆; Д – рибоксин (инозин)

Figure 1. The formulas of the studied substances are:

A – ascorbic acid; B – glutathione; C – indralin; D – copper chlorophyllin in the form of chlorin e₆; E – riboxin (inosine)

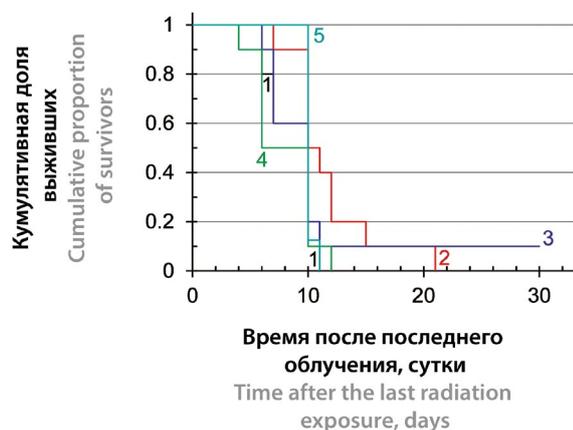


Рисунок 2. Динамика выживаемости самцов мышей ICR (CD-1) по Каплану – Майеру после фракционированного воздействия рентгеновского излучения в суммарной дозе 12,5 Гр: 5 ежедневных воздействий в дозе 2,5 Гр с введением изучаемых веществ в дни облучений.

1 – облученный контроль; 2 – индралин, 50 мкг/г; 3 – рибоксин, 200 мкг/г; 4 – хлорофиллин, 20 мкг/г; 5 – глутатион, 250 мкг/г, и аскорбиновая кислота, 150 мкг/г. Начало отсчета – день последнего облучения

Figure 2. Dynamics of survival of male ICR (CD-1) mice according to Kaplan – Mayer after fractionated exposure to X-rays at a total dose of 12.5 Gy: 5 daily exposures at a dose of 2.5 Gy with the introduction of the studied substances on the days of irradiation.

1 – irradiated control; 2 – indralin, 50 µg/g; 3 – riboxin, 200 µg/g; 4 – chlorophyllin, 20 µg/g; 5 – glutathione, 250 µg/g, and ascorbic acid, 150 µg/g. The countdown starts on the day of the last exposure

Таблица 1. Влияние действия изучаемых веществ на течение лучевого синдрома после пятикратного фракционированного воздействия рентгеновского излучения в суммарной дозе 12,5 Гр на самцов мышей ICR(CD-1)

Table 1. Effect of the action of the studied substances on the course of radiation syndrome after fivefold fractionated exposure to X-rays at a total dose of 12.5 Gy on male ICR(CD-1) mice

Группа, дозировка препарата в дни облучений Group, dosage of the drug on the days of irradiation	Количество мышей в группе в день последнего облучения The number of mice in the group on the day of the last irradiation	Выживаемость Survival rate		Средняя продолжительность жизни павших животных, сутки The average life expectancy of fallen animals, days
		Абсолютная Absolute	%	
I Облученный контроль Irradiated control	10	0	0	7,7 ± 0,6 (2)
II Индралин, 50 мкг/г Indralin, 50 µg/g	10	0	0	10,8 ± 1,2
III Рибоксин, 200 мкг/г Riboxin, 200 µg/g	10	1	10	7,6 ± 0,6 (2)
IV Медный хлорофиллин, 20 мкг/г Copper chlorophyllin, 20 µg/g	10	0	0	7 ± 0,8 (1)
V Глутатион, 250 мкг/г, и аскорбиновая кислота, 150 мкг/г Glutathione, 250 µg/g, and ascorbic acid, 150 µg/g	8	0	0	9,1 ± 0,1
VI Виварный контроль Intact mice	10	10	100	–

Примечание. 1 – статистически значимая разница с группой II (Индралин), $p \leq 0,01$; 2 – статистически значимая разница с группой II (Индралин), $p \leq 0,05$.

Note. 1 – statistically significant difference with group II (Indralin), $p \leq 0,01$; 2 – statistically significant difference with group II (Indralin), $p \leq 0,05$.

Анализ 30-суточной выживаемости показал, что применение исследуемых препаратов при пятикратном фракционированном облучении рентгеновским излучением в суммарной дозе 12,5 Гр не оказало радиозащитного эффекта. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по показателю 30-суточной выживаемости отмечено не было.

По показателю средней продолжительности жизни павших животных отмечено статистически значимое увеличение в группе с предварительным введением индралина в дозировке 50 мкг/г за 10–15 мин до каждого сеанса облучения в дозе 2,5 Гр по сравнению с группой с предварительным введением медного хлорофиллина в дозировке 20 мкг/г за 20–30 мин (U-критерий Манна – Уитни, $p \leq 0,01$), а также с группой животных, которым вводили рибоксин в дозировке 200 мкг/г через 15 мин после каждого сеанса облучения, и с группой облученного контроля (U-критерий Манна – Уитни, $p \leq 0,05$).

Если говорить об общей выживаемости облученных мышей, то по итогу эксперимента выжило только 1 облученное животное, которое получало рибоксин

в дозировке 200 мкг/г через 15 мин после каждого облучения при внутрибрюшинном введении. Данный факт выглядит особенно интересно в свете недавно проведенного нами эксперимента, результаты которого не опубликованы, по фракционированному облучению мышей. Все его условия аналогичны таковым в настоящей работе, кроме дозы излучения при каждом сеансе воздействия. Тогда она составляла 1,4 Гр, а суммарная доза составила 7 Гр. И в тех условиях выжили почти все экспериментальные животные, включая группу облученного контроля в полном составе. Пало только по 1 животному из группы, получавшей рибоксин, и группы, получавшей глутатион и аскорбиновую кислоту.

То есть введение рибоксина в идентичных, кроме дозы излучения, условиях эксперимента дало, по сути, противоположный эффект. И данный факт требует внимания. Однако необходимо заметить, что как гибель одной мыши, так и выживание одной мыши из группы не дает достаточной статистической значимости для однозначного заявления о тех или иных свойствах изучаемого препарата.

Но тем не менее описанные эффекты наталкивают на мысль о существенных изменениях фармакологических свойств рибоксина, также называемого инозином, при облучении организма в разных режимах. Этим можно объяснить то, что одни исследователи говорят о рибоксине как о перспективном радиозащитном препарате [17, 29], а в других исследованиях рибоксин не показал радиозащитных свойств [27]. На неоднозначность эффектов рибоксина также указывают и авторы [16], показавшие существенную разницу в его радиозащитном действии при различных способах введения.

В этой связи можно предположить, что механизм показанного ранее радиозащитного действия рибоксина [16, 17, 19, 29] в большей степени обусловлен сложным влиянием данного вещества на процессы трансляции при синтезе белка [30], а также другими, еще не описанными в литературе механизмами, а не непосредственно его антиоксидантными свойствами, которые описали авторы [31]. По данной причине рибоксин может по-разному влиять на физиологическое состояние клеток при любых изменениях внешних параметров.

Исходя из вышеизложенного, нам кажется правильным при разработке терапевтических схем лечения лучевой болезни с применением рибоксина предварительно детально изучить его эффекты ровно в тех условиях, для которых разрабатывается данная терапевтическая схема. Под этими условиями подразумевается вид излучения, дозировка и способ введения препарата, режим облучения, доза и мощность дозы излучения.

Индралин является эталонным российским радиопротектором [4, 32]. Поэтому наиболее правильным с точки зрения методологии научного исследования изучать радиозащитные свойства других веществ в контексте сравнительной оценки с такими у индралина.

Вопрос о целесообразности применения индралина при фракционированном облучении не имеет в настоящее время однозначного ответа ввиду высокой химической токсичности данного вещества [32]. В настоящем исследовании мы не получили эффекта повышения доли выживших животных на фоне применения индралина по сравнению с группой облученного контроля. Однако мы показали статистически значимое повышение средней продолжительности жизни мышей по сравнению со всеми другими экспериментальными группами. Авторы [33], подвергавшие мышей фракционированному воздействию γ -излучением на фоне применения индралина, получили схожие с нашими данные: в их исследовании индралин значительно повышал среднюю продолжительность жизни облученных животных, не повышая конечную долю выживших.

В настоящем исследовании мы применяли не таблетированную форму индралина для перорального применения, а его инъекционную форму, представля-

ющего собой раствор индралина и винной кислоты в близком к эквимолярному соотношении. В таком виде индралин можно растворять в воде и применять в виде инъекций. Однако ввиду хорошей биодоступности индралина [32] полученные результаты вполне можно экстраполировать и на пероральное применение данного препарата.

В целом полученные нами данные говорят в пользу возможности рассмотрения использования индралина не только в случаях разового острого воздействия ионизирующего излучения, но и при фракционированном облучении организма, например, при лучевой терапии онкологических заболеваний. В настоящее время в клинической практике в этой связи используется, причём довольно ограниченно, лишь радиопротектор амифостин [34, 35].

Так как механизм радиопротекторного действия индралина заключается в создании гипоксии в тканях [32, 33], то для защиты здоровых тканей от воздействия ионизирующего излучения во время сеансов лучевой терапии он может найти применение, например, при лечении гипоксического рака, когда концентрация кислорода в опухоли и так низкая, поэтому ее снижение в крови под действием радиопротектора не окажет защитного эффекта по отношению к опухолевым клеткам.

Применение классических антиоксидантов глутатиона и аскорбиновой кислоты в дозировках 250 и 150 мкг/г соответственно не привело к коррекции лучевого синдрома, вызванного пятикратным облучением в дозе 2,5 Гр, по критерию выживаемости. Однако обращает на себя внимание отсутствие гибели мышей в первые 10 суток после последнего облучения, а также гибель двух животных в течение недели введения препаратов и облучений.

Глутатион, являющийся одним из основных антиоксидантов клетки [13, 14], по механизму радиозащитного действия схож с цистамином и амифостином, реализующим радиопротекторный эффект за счет сульфгидрильных групп [36]. Главным минусом применения данных соединений является химическая токсичность, возникающая вследствие наличия этих же сульфгидрильных групп [37].

Скорее всего, гибель мышей при введении глутатиона была вызвана так называемым восстановительным стрессом. Однако перевод организма в это состояние смог защитить его от действия ионизирующего излучения. Но первоначальный избыток антиоксидантов привел к прекращению их синтеза организмом. А это в сочетании с вызванным облучением резким снижением их пула в организме [8] привело к летальному состоянию уже окислительного стресса, за которым последовала гибель животных. Таким образом, анализируя полученные в настоящей работе данные, для будущих исследований возможности применения экзогенного глутатиона для терапии лучевого синдрома при фракционированном облучении мы можем порекомендовать попробовать снизить до-

зировку препарата непосредственно в дни сеансов облучения, но продолжать его применение уже по завершении серии облучений.

Медный хлорофиллин, радиопротекторные свойства которого мы описали в нашей недавней работе [26], в настоящей работе не показал радиопротекторных свойств. Может быть, это связано с его применением в достаточно низкой концентрации. От ее повышения мы отказались ввиду содержания в составе молекулы изучаемого вещества токсичной меди. Однако не исключено, что использование безметаллического хлорофиллина сможет оказать радиозащитное действие и в условиях фракционированного облучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение инъекционной формы индралина в дни облучений привело к значимому увеличению продолжительности жизни мышей, подвергнутых пяти ежедневным воздействиям рентгеновского излучения в дозе 2,5 Гр (суммарная доза 12,5 Гр), однако не увеличило конечной доли выживших мышей к концу срока 30-суточного наблюдения. Использование в дни облучений медного хлорофиллина и комбинированное применение глутатиона и аскорбиновой кислоты не смогло обеспечить ни выживаемости, ни повышения продолжительности жизни после облучения. Выживаемость 10 % облученных мышей обеспечило применение в дни облучений рибоксина. На основании анализа полученных в настоящей работе данных в контексте результатов предыдущих исследований мы сделали вывод, что механизм радиозащитного действия рибоксина заключается не в непосредственных антиоксидантных свойствах, а во влиянии на энергетические процессы в клетке и на процессы трансляции при синтезе белка, что может интенсифицировать репарацию повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рождественский Л. М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020;60(3):279–290. DOI: 10.31857/S086980312003011X.
2. Mun G.-I., Kim S., Choi E., Kim C. S., Lee Y.-S. Pharmacology of natural radioprotectors. *Archives of pharmacal research*. 2018;41(11):1033–1050. DOI: 10.1007/s12272-018-1083-6.
3. Васин М. В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013;53(5):459–467. DOI: 10.7868/S0869803113050160.
4. Легеза В. И., Ушаков И. Б., Гребенюк А. Н., Антушевич А. Е. Радиобиология, радиационная физиология и медицина. Санкт-Петербург: Фолиант; 2017. 176 с.
5. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M. S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2022;23(14):1721–1738. DOI: 10.2174/1389201023666220110104645.
6. Shivappa P., Bernhardt G. V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2022;14(2):57–71. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21.
7. Stasiłowicz-Krzemień A., Gościński A., Formanowicz D., Cielecka-Piontek J. Natural Guardians: Natural Compounds as Radioprotectors in Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13):6937. DOI: 10.3390/ijms25136937.
8. Бурлакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочкина Е. М., Пальмина Н. П., Храпова Н. Г. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука; 1975. 213 с.
9. Лысенко Н. П., Пак В. В., Рогожина Л. В., Кусурова З. Г. Радиобиология. Санкт-Петербург: Лань; 2023. 572 с.
10. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-mediated redox homeostasis-controllable nanomedicine for enhanced ferroptosis sensitivity in tumor therapy. *Acta Biomaterialia*. 2023;159:300–311. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.01.022.
11. González E., Cruces M. P., Pimentel E., Sánchez P. Evidence that the radioprotector effect of ascorbic acid depends on the radiation dose rate. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018;62:210–214. DOI: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
12. Inal M. E., Akgun A., Kahraman A. Radioprotective effects of exogenous glutathione against whole-body gamma-ray irradiation: age- and gender-related changes in malondialdehyde levels, superoxide dismutase and catalase activities in rat liver. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2002;24(4):209–212. DOI: 10.1358/mf.2002.24.4.678452.
13. Averill-Bates D. A. The antioxidant glutathione. *Vitamins and hormones*. 2023;121:109–141. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.09.002.
14. Yemelyanov V. V., Prikaziuk E. G., Lastochkin V. V., Arsheva O. M., Chirkova T. V. Ascorbate-glutathione cycle in wheat and rice seedlings under anoxia and subsequent reoxygenation. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(1):44–54. DOI: 10.18699/vjgb-24-06.
15. Foyer C. H., Kunert K. The ascorbate-glutathione cycle coming of age. *Journal of Experimental Botany*. 2024;75(9):2682–2699. DOI: 10.1093/jxb/erae023.
16. Вернигорова Л. А., Жорова Е. С., Попов Б. А., Парфенова И. М. Совместное профилактическое применение рибоксина и альгисорба при поступлении в желудочно-кишечный тракт крыс 239Pu. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2005;45(2):201–206.
17. Попова Н. Р., Гудков С. В., Брусков В. И. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014;54(1):38–49. DOI: 10.7868/S0869803114010135.
18. Pospíšil M., Netíková J., Pipalová I., Volenec K. Radioprotective effect of inosine and its enhancement by magnesium and global hypoxia. *Physiological Research*. 1991;40(4):445–452.
19. Hou B., Xu Z.-W., Yang C.-W., Gao Y., Zhao S.-F., Zhang C.-G. Protective effects of inosine on mice subjected to lethal total-body ionizing irradiation. *Journal of Radiation Research*. 2007;48(1):57–62. DOI: 10.1269/jrr.06067.
20. Сычёва Л. П., Рождественский Л. М., Лисина Н. И., Шлякова Т. Г., Зорин В. В. Антимутагенная активность и гепатопротекторное действие противолучевых препаратов. *Медицинская генетика*. 2020;19(9):81–82. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82.
21. Васин М. В., Ушаков И. Б. Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигато-

- ров. *Успехи современной биологии*. 2019;139(3):235–253. DOI: 10.1134/S0042132419030098.
22. Поздеев А. В., Лысенко Н. П. Повышение радиационной устойчивости организма млекопитающих при применении препаратов хлорофилла в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды. *Известия Международной академии аграрного образования*. 2018;2(42):60–62.
 23. Geric M., Gajski G., Mihaljevic B., Miljanic S., Domijan A.-M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective properties of food colorant sodium copper chlorophyllin on human peripheral blood cells *in vitro*. *Mutation research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2019;845:403027. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.008.
 24. Kumar S. S., Shankar B., Sainis K. B. Effect of chlorophyllin against oxidative stress in splenic lymphocytes *in vitro* and *in vivo*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2004;1672(2):100–111. DOI: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002.
 25. Zimmering S., Olvera O., Hernández M. E., Cruces M. P., Arceo C., Pimental E. Evidence for a radioprotective effect of chlorophyllin in *Drosophila*. *Mutation Research Letters*. 1990;245(1):47–49. DOI: 10.1016/0165-7992(90)90024-e.
 26. Romodin L. A., Nikitenko O. V., Bychkova T. M., Zrilova Yu. A., Rodionova E. D., Bocharov D. A. Comparative Evaluation of the Radioprotective Properties of Copper Chlorophyllin, Trolox, and Indralin in an Experiment on Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;177(3):328–332. DOI: 10.1007/s10517-024-06183-z.
 27. Ромодин Л. А., Никитенко О. В., Бычкова Т. М., Зрилова Ю. А., Родионова Е. Д., Бочаров Д. А. Сравнение радиопротекторных свойств рибоксина (инозина) и индралина при профилактическом введении в дозировках 100 мг/кг по критерию выживаемости облучённых мышей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2024;69(2):18–23. DOI: 10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23.
 28. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457–481. DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452.
 29. Сычёва Л. П., Лисина Н. И., Щеголева Р. А., Рождественский Л. М. Антимутагенное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышах. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019;59(4):388–393. DOI: 10.1134/S086980311904012X.
 30. Srinivasan S., Torres A. G., Ribas de Pouplana L. Inosine in Biology and Disease. *Genes*. 2021;12(4):600. DOI: 10.3390/genes12040600.
 31. Гудков С. В., Гудкова О. Ю., Штаркман И. Н., Гапеев А. Б., Чемерис Н. К., Брусков В. И. Гуанозин и инозин как природные генопротекторы для клеток крови мышей при воздействии рентгеновского излучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006;46(6):713–718.
 32. Ильин Л. А., Рудный Н. М., Суворов Н. Н., Чернов Г. А., Антипов В. В., Васин М. В., Давыдов Б. И., Михайлов П. П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Минздрав РФ; 1994. 435 с.
 33. Васин М. В., Ушаков И. Б., Чернов Ю. Н., Семенова Л. А., Афанасьев Р. В. Противолучевые свойства индралина и эссенциале Н при раздельном и сочетанном применении в условиях фракционированного γ-облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021;61(6):645–651. DOI: 10.31857/S0869803121060126.
 34. Singh V. K., Seed T. M. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019;18(11):1077–1090. DOI: 10.1080/14740338.2019.1666104.
 35. Kouvaris J. R., Kouloulis V. E., Vlahos L. J. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *The Oncologist*. 2007;12(6):738–747. DOI: 10.1634/theoncologist.12-6-738.
 36. Kuna P., Dostal M., Neruda O., Volenec K., Vodicka I., Navratil L., Petyrek P., Svoboda V., Simsa J., Vavrova J., Hermanaska J., Prouza Z., Pitterman P., Listik E., Spurny F., Knajfl J., Podzimek F., Spelda S., Osterreicher J., Konrad F., Havrankova R. Radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine on radiation damage and its repair in rats whole body exposed to fission neutrons. *Acta medica*. 2004;47(1):19–23.
 37. Kuna P., Dostal M., Neruda O., Knajfl J., Petyrek P., Podzimek P., Severa J., Svoboda V., Šimša J., Špelda S., Vavrova J., Heřmanska J., Prouza Z., Pitterman P., Listik E., Navrátil L., Spurny F., Konrad F., Vilasova Z., Havrankova R. Acute toxicity and radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutrons irradiated rats. *Journal of Applied Biomedicine*. 2004;2:43–49.

REFERENCES

1. Rozhdestvensky L. M. Difficulties in radiation counter measure preparations development in russiain crisis period: actual approaches searching. *Radiation biology. Radioecology*. 2020;60(3):279–290. (In Russ.) DOI: 10.31857/S086980312003011X.
2. Mun G.-I., Kim S., Choi E., Kim C. S., Lee Y.-S. Pharmacology of natural radioprotectors. *Archives of pharmacal research*. 2018;41(11):1033–1050. DOI: 10.1007/s12272-018-1083-6.
3. Vasin M. V. The Classification of Radiation Protective Agents as the Reflection of the Present State and Development Perspective of Current Radiation Pharmacology. *Radiation biology. Radioecology*. 2013;53(5):459–467. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0869803113050160.
4. Legeza V. I., Ushakov I. B., Grebenyuk A. N., Antushevich A. E. Radiobiology, radiation physiology and medicine. Saint-Petersburg: Foliant; 2017. 176 p. (In Russ.)
5. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M. S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2022;23(14):1721–1738. DOI: 10.2174/1389201023666220110104645.
6. Shivappa P., Bernhardt G. V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2022;14(2):57–71. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21.
7. Stasiłowicz-Krzemień A., Gościński A., Formanowicz D., Cielecka-Piontek J. Natural Guardians: Natural Compounds as Radioprotectors in Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(13):6937. DOI: 10.3390/ijms25136937.
8. Burlakova E. B., Alesenko A. V., Molochkina E. M., Palmiina N. P., Khrapova N. G. Bioantioxidants in radiation damage and malignant growth. Moscow: Nauka; 1975. 213 p. (In Russ.)
9. Lysenko N. P., Pak V. V., Rogozhina L. V., Kusurova Z. G. Radiobiology. Saint-Petersburg: Lan; 2023. 572 p. (In Russ.)
10. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-mediated redox homeostasis-controllable nanomedicine for enhanced ferroptosis sensitivity in tumor therapy. *Acta Biomaterialia*. 2023;159:300–311. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.01.022.

11. González E., Cruces M. P., Pimentel E., Sánchez P. Evidence that the radioprotector effect of ascorbic acid depends on the radiation dose rate. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018;62:210–214. DOI: 10.1016/j.etap.2018.07.015.
12. Inal M. E., Akgun A., Kahraman A. Radioprotective effects of exogenous glutathione against whole-body gamma-ray irradiation: age- and gender-related changes in malondialdehyde levels, superoxide dismutase and catalase activities in rat liver. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2002;24(4):209–212. DOI: 10.1358/mf.2002.24.4.678452.
13. Averill-Bates D. A. The antioxidant glutathione. *Vitamins and hormones*. 2023;121:109–141. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.09.002.
14. Yemelyanov V. V., Prikaziuk E. G., Lastochkin V. V., Arsheva O. M., Chirkova T. V. Ascorbate-glutathione cycle in wheat and rice seedlings under anoxia and subsequent reaeration. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(1):44–54. DOI: 10.18699/vjgb-24-06.
15. Foyer C. H., Kunert K. The ascorbate-glutathione cycle coming of age. *Journal of Experimental Botany*. 2024;75(9):2682–2699. DOI: 10.1093/jxb/erae023.
16. Vernigorova L. A., Zhorova E. S., Popov B. A., Parfenova I. M. Joint prophylactic use of riboxin and algisorb upon entry into the gastrointestinal tract of rats 239Pu. *Radiation biology. Radioecology*. 2005;45(2):201–206. (In Russ.)
17. Popova N. R., Gudkov S. V., Bruskov V. I. Natural purine compounds as radioprotective agents. *Radiation biology. Radioecology*. 2014;54(1):38–49. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0869803114010135.
18. Pospíšil M., Netíková J., Pípalová I., Volenec K. Radioprotective effect of inosine and its enhancement by magnesium and global hypoxia. *Physiological Research*. 1991;40(4):445–452.
19. Hou B., Xu Z.-W., Yang C.-W., Gao Y., Zhao S.-F., Zhang C.-G. Protective effects of inosine on mice subjected to lethal total-body ionizing irradiation. *Journal of Radiation Research*. 2007;48(1):57–62. DOI: 10.1269/jrr.06067.
20. Sycheva L. P., Rozhdestvenskiy L. M., Lisina N. I., Shliakova T. G., Zorin V. V. Antimutagenic activity and hepatoprotective effect of anti-radiation drugs. *Medical Genetics*. 2020;19(9):81–82. (In Russ.) DOI: 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82.
21. Vasin M. V., Ushakov I. B. Potential ways of increase in body resistance to damaging action of ionizing radiation with the aids of radiomitigators. *Biology Bulletin Reviews*. 2019;139(3):235–253. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0042132419030098.
22. Pozdeev A. V., Lysenko N. P. Increasing the radiation resistance of the mammalian body when using chlorophyll preparations in conditions of radioactive environmental pollution. *Izvestija Mezhdunarodnoj akademii agrarnogo obrazovaniya*. 2018;2(42):60–62. (In Russ.)
23. Geric M., Gajski G., Mihaljevic B., Miljanic S., Domijan A.-M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective properties of food colorant sodium copper chlorophyllin on human peripheral blood cells *in vitro*. *Mutation research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2019;845:403027. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.02.008.
24. Kumar S. S., Shankar B., Sainis K. B. Effect of chlorophyllin against oxidative stress in splenic lymphocytes *in vitro* and *in vivo*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2004;1672(2):100–111. DOI: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002.
25. Zimmering S., Olvera O., Hernández M. E., Cruces M. P., Arceo C., Pimentel E. Evidence for a radioprotective effect of chlorophyllin in *Drosophila*. *Mutation Research Letters*. 1990;245(1):47–49. DOI: 10.1016/0165-7992(90)90024-e.
26. Romodin L. A., Nikitenko O. V., Bychkova T. M., Zrilova Yu. A., Rodionova E. D., Bocharov D. A. Comparative Evaluation of the Radioprotective Properties of Copper Chlorophyllin, Trolox, and Indralin in an Experiment on Mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;177(3):328–332. DOI: 10.1007/s10517-024-06183-z.
27. Romodin L. A., Nikitenko O. V., Bychkova T. M., Zrilova Yu. A., Rodionova E. D., Bocharov D. A. Comparison of the Radioprotective Properties of Riboxin (Inosine) and Indralin with Prophylactic Administration at Dosages of 100 mg/kg According to the Survival Criterion of Irradiated Mice. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69(2):18–23. (In Russ.) DOI: 10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23.
28. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457–481. DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452.
29. Sycheva L. P., Lisina N. I., Shchegoleva R. A., Rozhdestvenskiy L. M. Antimutagenic effect of anti-radiation drugs in an experiment on mice. *Radiation biology. Radioecology*. 2019;59(4):388–393. (In Russ.) DOI: 10.1134/S086980311904012X.
30. Srinivasan S., Torres A. G., Ribas de Pouplana L. Inosine in Biology and Disease. *Genes*. 2021;12(4):600. DOI: 10.3390/genes12040600.
31. Gudkov S. V., Gudkova O. Yu., Shtarkman I. N., Gapeev A. B., Chemeris N. K., Bruskov V. I. Guanosine and inosine as natural geroprotectors for mouse blood cells when exposed to X-rays. *Radiation biology. Radioecology*. 2006;46(6):713–718. (In Russ.)
32. Il'in L. A., Rudny N. M., Suvorov N. N., Chernov G. A., Antipov V. V., Vasin M. V., Davydov B. I., Mihailov P. P. Indralin – an emergency radioprotector. Anti-radiation properties, pharmacology, mechanism of action, clinic. Moscow: Minzdrav Rossiyskoy Federacii; 1994. 435 p. (In Russ.)
33. Vasin M. V., Ushakov I. B., Chernov Yu. N., Semenova L. A., Afanasyev R. V. Radioprotective properties of indralin and essential h for separate and combined application under fractionated γ -irradiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2021;61(6):645–651. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0869803121060126.
34. Singh V. K., Seed T. M. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2019;18(11):1077–1090. DOI: 10.1080/14740338.2019.1666104.
35. Kouvaris J. R., Kouloulis V. E., Vlahos L. J. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *The Oncologist*. 2007;12(6):738–747. DOI: 10.1634/theoncologist.12-6-738.
36. Kuna P., Dostal M., Neruda O., Volenec K., Vodicka I., Navratil L., Petyrek P., Svoboda V., Simsa J., Vavrova J., Hermanaska J., Prouza Z., Pitterman P., Listik E., Spurny F., Knajfl J., Podzimek F., Spelda S., Osterreicher J., Konrad F., Havrankova R. Radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine on radiation damage and its repair in rats whole body exposed to fission neutrons. *Acta medica*. 2004;47(1):19–23.
37. Kuna P., Dostal M., Neruda O., Knajfl J., Petyrek P., Podzimek P., Severa J., Svoboda V., Šimša J., Špelda S., Vavrova J., Heřmanska J., Prouza Z., Pitterman P., Listik E., Navrátil L., Spurny F., Konrad F., Vilasova Z., Havrankova R. Acute toxicity and radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutrons irradiated rats. *Journal of Applied Biomedicine*. 2004;2:43–49.